

DCEM2

PÉDIATRIE 1

TOME 2

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

Pr BarSAOUI S., Pr Bayoudh F., Pr Bejaoui M., Pr Ben Becher S., Pr Ben Jaballah N., Pr Boukthir S.,
Pr BOUSSETTa K., Pr Gandoura N., Pr Maherzi A., Pr Mnif K., Pr Sammoud A., Pr Tebib N.,
Pr Triki H., Pr Ag. Bahri O., Pr Abdelmoula M.S., Pr Ag. Ben Turkia H., Pr Bouaziz A., Pr Bouyahia-Mokded O.,
Pr Bouziri-Chakroun A., Pr Fitouri Z., Pr Gannouni S., Pr Gargah T., Pr Ag Ouederni M., Pr Hlioui S., Pr
Ag. Khaldi A., Pr Khemiri M., Pr MattOUSSI N., Pr Mazigh-M'rad S., Pr Mellouli F., Pr Siala N., Pr TINSa F., Pr
Ag. Azzouz H., Pr Ag Ben Abdelaziz R., Pr Ag Ben Chehida A., Pr Ag ESSADDAM L., Pr Ag Hammouda S., Pr
AG.KHAMASSI I., Pr.Ag. Borgi A., Pr Ag. Naija O., Pr Ag Jellouli M., Pr Ag Fdhila F., Pr Ag Ben khaled M, Pr Ag
Yahyaoui S, Pr Ag Belhaj I, Pr Ag Rehayem S, Pr Ag Guedri R, Pr Ag Boudabous H, Pr Ag Barakizou H,

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2022-2023

SOMMAIRE

1-	Convulsions et épilepsie	3
2-	Le retard psychomoteur	11
3-	Hypotonie chronique du nourrisson	17
4-	Urgences métaboliques	23
5-	Conduite à tenir devant un enfant comateux	28
6-	Diagnostic des adénopathies périphériques	35
7-	Diagnostic d'une anémie chez l'enfant	43
8-	Diagnostic d'un purpura	54
9-	Diagnostic clinique des déficits immunitaires de l'enfant	62
10-	Diagnostic biologique des déficits immunitaires primitifs	70
11-	Rachitisme carentiel et tétanie rachitique	76
12-	Les intoxications aiguës chez l'enfant	87
13-	Problèmes génitaux du nouveau-né et de l'enfant	94
14-	Anomalies pubertaires de l'enfant	104
	NÉONATOLOGIE	108
15-	Anomalies de la croissance intra-utérine	109
16-	Convulsions du nouveau-né	119
17-	Détresse respiratoire du nouveau-né	127
18-	Ictère du nouveau-né	134
19-	Infections néonatales	144
20-	Les embryofœtopathies	150
21-	Prématurité	158
22-	Risque périnatal	166

CONVULSIONS ET ÉPILEPSIES

Prérequis

- Développement psychomoteur normal chez l'enfant (thème XV : croissance et maturation).
- Physiologie du système nerveux (thème XI)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

- 1/ Reconnaître une crise épileptique en se basant sur les arguments anamnestiques fournis par l'entourage et/ou sur l'examen clinique.
- 2/ Définir une crise convulsive, une crise épileptique, une crise occasionnelle, un état de mal convulsif et une épilepsie.
- 3/ Différencier une crise épileptique des autres phénomènes paroxystiques.
- 4/ Identifier l'étiologie d'une crise épileptique en se basant sur des arguments anamnestiques, cliniques et para cliniques.
- 5/ Etablir la stratégie de prise en charge d'un enfant présentant une crise fébrile.
- 6/ Reconnaître les signes électro-cliniques des syndromes épileptiques les plus fréquents du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent
- 7/ Planifier la prise en charge thérapeutique urgente chez un enfant qui convulse.
- 8/ Planifier la prise en charge d'une épilepsie du nourrisson et du grand enfant.

Activités d'apprentissage

- Activités de stage : rédaction d'observations d'enfants ayant une crise épileptique
- Vidéo sur Youtube : crises épileptiques de l'enfant
https://www.youtube.com/results?search_query=crises+%C3%A9pileptiques+de+l%27enfant

INTRODUCTION

Les convulsions sont fréquentes chez l'enfant, 5% des enfants de moins de 5 ans présentent au moins une crise convulsive. Elles constituent une véritable urgence pédiatrique. Les convulsions peuvent révéler des maladies graves et curables comme une méningite ou méningo-encéphalite. Elles sont le plus souvent isolées et sans suite ou parfois les premières manifestations d'une épilepsie. Le praticien doit reconnaître la crise convulsive et instituer rapidement un traitement symptomatique et éventuellement étiologique, car négligée elle peut entraîner des séquelles neurologiques graves.

1- DÉFINITIONS

- Crise épileptique : C'est l'ensemble des manifestations cliniques résultant d'une décharge neuronale hyper synchrone.
- Crise convulsive : C'est une crise épileptique motrice se manifestant par la contraction soudaine et involontaire de la musculature striée.
- Crise épileptique occasionnelle : C'est une crise survenant chez un sujet non épileptique à l'occasion d'un

facteur déclenchant (fièvre, traumatisme crânien, hypoglycémie...).

- Épilepsie : maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :
 - Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
 - Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées
 - Diagnostic d'un syndrome épileptique
- État de mal convulsif est une condition résultant soit de l'échec ou de l'absence de la mise en place des mécanismes responsables de la fin des crises, qui mène à des crises anormalement prolongées, (après le point t1). C'est une condition, qui peut engendrer (après le point t2), des lésions neuronales, une altération des réseaux neuronaux ou une mort neuronale, en fonction du type et de la durée des crises (pour les crises tonico-cloniques généralisées, t1= 5min et t2= 30min; pour les crises focales avec altération de l'état de conscience, t1=10 min et t2 = 60 min).

2- DIAGNOSTIC POSITIF

2.1. SIGNES CLINIQUES

Le médecin assiste rarement à la crise et le diagnostic positif repose avant tout sur l'interrogatoire de l'entourage. L'EEG est le seul examen complémentaire utile au diagnostic positif de crise épileptique et d'épilepsie mais un EEG normal n'écarte pas le diagnostic. Selon la dernière classification ILAE 2017, on distingue les crises à début focal, à début généralisé et à début inconnu (**Annexe 1**).

A. CRISES À DÉBUT GÉNÉRALISÉ

- Crises motrices

• Tonico-cloniques

Le patient perd brutalement connaissance après avoir parfois poussé d'un cri inarticulé, et chute avec blessure. La crise évolue dès lors en 3 phases (tonique, clonique, résolutive) :

- Phase tonique (10-30s) : le malade inconscient, les yeux réversés, raide en extension, cyanosé du fait de l'arrêt respiratoire.

- Phase clonique (30 s- 2 mn) : secousses musculaires bilatérales et symétriques.

- Phase évolutive de coma postcritique. On peut observer une perte des urines, voire des matières. La reprise de la conscience survient progressivement, en quelques minutes ou dizaines de minutes. Le patient se plaint souvent de céphalées et il n'a pas de souvenir de ce qui s'est passé (amnésie postcritique).

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la sémiologie de la crise est souvent plus fruste : brefs accès de raideur, quelques clonies et très rapidement phase comateuse post critique.

• Toniques

Leur aspect le plus typique comporte, en même temps qu'un trouble de la conscience d'apparition brusque, une hypertonie des muscles axiaux et une élévation-abduction des bras, une apnée et une rougeur de la face. Elles durent de 5 à 20 secondes, et se terminent sans phase postcritique.

• Myocloniques

Elles se traduisent par des mouvements brusques en éclair et de grandes amplitudes, dus à la contraction des muscles axiaux et des muscles de la racine des membres de façon bilatérale et symétrique ; elles entraînent une flexion de la tête, une abduction des bras avec lâchage ou projection d'un objet tenu, et l'extension aux membres inférieurs peut entraîner la chute. Les secousses myocloniques sont souvent isolées, mais peuvent être associées à des mouvements tonico-cloniques ou atoniques.

• Atoniques (akinétiques ou astatiques)

Il s'agit de crises très brèves, une à quelques secondes, caractérisées soit par la simple chute de la tête sur la poitrine, soit par la chute de l'enfant au sol. Elles sont dues à un brusque relâchement du tonus.

• Spasmes

Ils s'observent le plus souvent au réveil. Les spasmes entraînent une brusque contraction de l'ensemble du corps (nuque, tronc, membres) souvent en flexion, quelques fois en extension. La contraction est habituel-

lement assez lente ou au contraire très brève, en éclair, parfois très discrète, à peine visible. C'est la répétition habituelle des spasmes, à intervalles de 5 à 15 secondes, qui doit être pour le médecin l'élément sémiologique fondamental. Les spasmes peuvent avoir un début généralisé, focal ou inconnu.

- Crises non motrices (absences ou petit mal)

Elles ont un début et une fin brusques, à l'emporte-pièce : l'enfant suspend le geste qu'il était en train de faire pour le poursuivre dès la fin de l'absence. Elles ont une durée de 5 à 15 secondes, on distingue les absences typiques, atypiques, myocloniques et avec myoclonies palpébrales.

B. CRISES À DÉBUT FOCAL

Les crises à début focal peuvent s'associer ou non à des troubles de la conscience. Elles peuvent être motrices (cloniques, toniques...) ou non motrices (sensorielles, sensitives, végétatives, psychiques...). Certaines crises à début focal peuvent se généraliser.

2.2. SIGNES ÉLECTRIQUES

L'électroencéphalogramme (l'EEG) à visée diagnostique est indiqué lorsque l'interrogatoire de l'entourage est imprécis ou lorsque la crise n'a pas eu de spectateur et l'enfant est découvert en coma postcritique. Il est indiqué aussi quand la crise est atypique pour éliminer les diagnostics différentiels. En pratique, il est recommandé de réaliser un EEG sans urgence, mais le plutôt possible. L'EEG doit systématiquement comprendre le sommeil. Il peut montrer des anomalies transitoires aspécifiques ou même être normal après la crise. Dans le doute, un EEG vidéo permettant la corrélation entre les phénomènes cliniques observés et la modification du tracé EEG ou un enregistrement sur cassette de 24 H sont utiles.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

-Les malaises du nourrisson associés au reflux gastro-oesophagien

-Les spasmes du sanglot : surviennent lors d'une contrariété, aux pleurs ou à la colère.

-Les trémulations : tremblement fin des extrémités ou du menton qui cède au maintien du membre concerné.

-Les myoclonies non épileptiques : brusque secousse d'un membre ou d'un segment de membre : myoclonies d'endormissement.

-Le malaise vagal : on retrouve souvent un facteur déclenchant ainsi que des antécédents familiaux.

-Les dystonies focales ou généralisées : souvent iatrogènes chez l'enfant (neuroleptiques)

-Le vertige paroxystique bénin

4. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

4.1. INTERROGATOIRE recherche :

Une consanguinité, des antécédents familiaux d'épilepsie, de crise fébrile, de retard psychomoteur.

Des antécédents périnataux de souffrance, le score d'Apgar, une notion d'infection néonatale.

Développement psychomoteur.

Observance de la prophylaxie à la vitamine D.
Un contexte infectieux actuel ou la notion de vaccination récente.
Signes fonctionnels d'hypertension intra crânienne.
Notion de traumatisme crânien, d'intoxication..
Si l'enfant est épileptique connu, il faut vérifier l'observance du traitement
La durée de la crise selon qu'elle soit localisée ou généralisée.

4.2. EXAMEN CLINIQUE

- Prise de la température, du périmètre crânien et évaluation de l'état de la conscience, évaluation du développement psychomoteur au réveil.
- Recherche de syndrome dysmorphique
- Examen neurologique minutieux : recherche de syndrome méningé, de signes d'HTIC ou de localisation
- Évaluation de l'état d'hydratation, prise de la tension artérielle, examen cutané (purpura, taches café au lait, taches hypo pigmentées, angiomes), signes de rachitisme
- L'examen des urines à la bandelette réactive et la prise de la glycémie capillaire sont systématiques.

4.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A. EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques à demander sont orientés par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. En pratique, des anomalies métaboliques sont recherchées surtout avant l'âge de 1 an ou en présence de signes de déshydratation ou de rachitisme. L'examen du LCR permet d'éliminer une infection du système nerveux central dont les signes sont souvent trompeurs chez le nourrisson ou d'encéphalite herpétique, quel que soit l'âge. La ponction lombaire est systématique en cas de convulsion dans un contexte fébrile avant l'âge de 6 mois et au moindre doute au-delà de 6 mois.

B. EEG a pour but de trouver des éléments pour faire un diagnostic au sein de la classification syndromique épileptique et de fournir des éléments d'orientation topographique en cas d'épilepsie focale.

C. IMAGERIE CÉRÉBRALE

Elle n'est indiquée en urgence que si l'interrogatoire retrouve des éléments pouvant faire évoquer un caractère symptomatique aiguë de la crise ou si l'examen neurologique est anormale (troubles de la conscience persistants ou déficit focal).

5. ÉTIOLOGIES

5.1. LES CONVULSIONS OCCASIONNELLES

Les convulsions du nourrisson et de l'enfant sont le plus souvent occasionnelles. Elles sont reliées habituellement à un contexte fébrile ou à une pathologie aiguë neurologique. Les crises fébriles (anciennement dénommées convulsion fébrile ou convulsions hyperthermiques), exclusivement liées à la fièvre, sont les causes les plus fréquentes de convulsions dans cette tranche d'âge.

A. DANS UN CONTEXTE FÉBRILE

- *Les infections du système nerveux central* : méningites bactériennes, encéphalites virales, thrombophlébites cérébrales.

- Les crises fébriles (CF) :

Elles surviennent chez un nourrisson ou un enfant de 3 mois à 5 ans, associé à de la fièvre, sans signe d'infection intracrânienne ou de toute autre cause définie. Les convulsions avec fièvre survenant chez des enfants qui ont présenté dans leurs antécédents une crise épileptique non fébrile sont exclues de la définition. C'est la cause la plus fréquente des convulsions chez le nourrisson (75% des étiologies) et concerne 2 à 5% des enfants avant l'âge de 5 ans.

Dans 80% des cas, la crise est dite **simple** car brève, unique, généralisée le plus souvent tonico-clonique. Elle est dite **complexe**, quand elle est unilatérale, prolongée (≥ 10 mn), répétée au cours du même épisode fébrile ou suivie d'un déficit moteur.

Le risque de récurrence est important quand la crise survient au cours de la première année et en cas d'antécédents familiaux de crises fébriles.

En cas de crise fébrile simple, il n'y a pas d'indication à des explorations ni à un traitement antiépileptique prophylactique.

En cas de crise fébrile complexe, les explorations (EEG et imagerie cérébrale) et le traitement antiépileptique prophylactique seront discutés en fonction du contexte anamnestique et clinique.

Dans les deux cas il est important d'expliquer aux parents le caractère bénin des crises fébriles malgré le risque de récurrence.

B. DANS UN CONTEXTE D'APYREXIE

Troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, dysnatrémie).

Traumatisme crânien : risque d'épanchement sous dural, contusion cérébrale...

Intoxications : médicamenteuse, organophosphorés...

Processus expansif intracrânien : tumeur cérébrale, malformation cérébrale...

Accident vasculaire cérébral : hémorragique, ischémique, hémorragie méningée...

Encéphalopathie hypertensive : vérifiez la TA systématiquement et faire un Multistix à la recherche de protéinurie et d'hématurie (SHU, GNA).

5.2. EPILEPSIES ET SYNDROMES EPILEPTIQUES

Le diagnostic de l'épilepsie est avant tout clinique, l'EEG, l'imagerie cérébrale et parfois d'autres examens complémentaires permettront de la classer selon la dernière classification établie par l'ILAE en 2017 (**Annexe 2**).

A. LE NOUVEAU-NÉ

- *Convulsions néonatales bénignes* : ou convulsions du 5ème jour, elles représentent environ 6% des épilepsies de l'enfant. Les crises souvent cloniques surviennent entre le 3ème et le 7ème jour et sont parfois répétitives dans la journée. Dans l'intervalle des crises l'état neurologique du nouveau-né est normal.

- *Convulsions néonatales bénignes familiales* : sont rares, de transmission autosomique dominante. Les crises cloniques ou apnéiques débutent vers le 2ème ou le 3ème jour de vie, souvent pluriquotidiennes. Le pronostic est bon, toutefois certains enfants peuvent développer ultérieurement une épilepsie généralisée.

- *Encéphalopathie myoclonique précoce* : débute au cours des premiers jours de vie par des myoclonies massives. L'EEG montre l'aspect de suppression-burst.

B. LE NOURRISSON

- *Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson* : les accès myocloniques apparaissent entre le 6ème mois et la 3ème année de vie. Ils sont brefs généralisés et souvent pluriquotidiens. Le développement psychomoteur est normal.

- *Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de DRAVET)* : débute entre 3 et 10 mois chez des nourrissons antérieurement normaux, par des crises fébriles complexes ; souvent sous forme d'état de mal convulsif unilatéral. Les crises se répètent ensuite environ tous les mois avec ou sans fièvre. Les myoclonies apparaissent souvent après la 2ème année et l'EEG devient pathologique vers l'âge de 2- 3 ans. L'évolution se fait vers un retard psychomoteur et l'apparition d'une ataxie.

- *Syndrome de West* : le syndrome épileptique le plus fréquent, et un des plus sévères. Les spasmes débutent entre 3 et 8 mois, symétriques, en salves, se répétant plusieurs fois par jour. L'évolution se fait vers une stagnation puis une régression psychomotrice. L'EEG montre souvent un rythme désorganisé (Hypsarythmie)(annexe 3). Au tout début de la maladie, la régression peut être absente ou discrète. Les étiologies du syndrome de West sont nombreuses. Les plus fréquentes sont les lésions du SNC (séquelles d'anoxo-ischémie, agénésie du corps calleux, polymicrogyrie...). La sclérose tubéreuse de Bourneville est une cause fréquente du syndrome de West et la présence de tâches achromiques doit être systématiquement recherchée. Le traitement repose sur le Vigabatrin (Sabril®) ou la corticothérapie.

C. LE GRAND ENFANT

- *Epilepsie myoclonique juvénile* : il s'agit d'une épilepsie fréquente qui débute vers la puberté par des myoclonies pluriquotidiennes, massives et bilatérales entraînant des lâchages d'objet et parfois des chutes. L'EEG retrouve des polypointes ondes bilatérales qui prédominent dans les régions antérieures. Le pronostic est bon avec une bonne réponse au traitement, qui doit cependant être poursuivi très longtemps, même en cas de rémission complète.

- *Epilepsie grand mal du réveil* : débute vers la puberté par des crises tonico-cloniques généralisées survenant après le réveil. Classiquement la crise débute par une perte de connaissance suivie par une phase tonique puis clonique puis hypotonique et en fin un coma post critique. L'amnésie post critique est constante. L'examen et l'EEG intercritiques sont normaux.

- *Epilepsie absence de l'enfant* : débute entre 4 et 8 ans par des crises d'absences (suspension brève de l'état de conscience de (5 à 30 secondes) pluriquotidiennes. La prédominance féminine est nette. L'EEG montre des décharges de pointes-ondes bilatérales et synchrones à 2,5 à 4 c/s spontanées ou à l'hyperventilation (annexe 4).

- *Epilepsie à pointes centro-temporales (à paroxysme rolandique)* : c'est l'épilepsie focale idiopathique la plus fréquente de l'enfant. Elle débute entre 2 et 13 ans avec un pic vers l'âge de 9 ans. Elle prédomine chez les garçons. Les crises sont de type brachio-faciales et peuvent parfois se généraliser. L'EEG de veille peut montrer des pointes typiques, de localisation centro-temporale, triphasique et de grande amplitude (annexe 5), survenant de façon isolée ou en bouffées de 3-5 pointes. Les anomalies sont toujours renforcées au cours des phases d'endormissement. Le tracé EEG est, par ailleurs, normal et bien organisé. Le pronostic est souvent favorable même en l'absence de traitement.

- *Syndrome de Lennox Gastaut* : C'est une encéphalopathie épileptique qui débute entre 2 et 8 ans. Elle associe des crises variées (toniques, myocloniques, absences et atoniques), un retard mental et des signes EEG (des pointe-ondes lentes pendant la veille et des décharges de rythmes rapides pendant le sommeil. Les états de mal sont fréquents et le pronostic est réservé.

- *Autres* : épilepsie-aphasie = syndrome de Landau-Kleffner, épilepsie avec pointe-ondes continues du sommeil (POCS)

6. TRAITEMENTS

6.1. CAT DEVANT UNE CRISE CONVULSIVE

Position latérale de sécurité.

Libérer les voies aériennes supérieures.

Rechercher un facteur déclenchant (troubles métaboliques, fièvre...)

Diazépam (Valium®) 0,5 mg /Kg en IR à renouveler 10 min après si la crise persiste en IR ou IVL (0,2 à 0.3mg/kg, max 10mg par prise) ou Clonazépam (Rivotril®) 0.05 mg/kg en IVD.

Si la crise persiste : Phénytoïne (Dilantin®) en IV 15mg/kg sur 15min puis 5mg/Kg/8h ou Phénobarbital (Gardéna®) 20 mg/kg sur 20 min ou acide valproïque injectable 15 mg/kg puis 1 mg/kg/h.

La persistance de la crise (après deux doses de benzo-diazépine et deux antiépileptiques en perfusion lente): Thiopental (3 à 5mg/kg IV) + ventilation assistée.

Un traitement étiologique doit être instauré le plus rapidement possible (correction d'une hypoglycémie, hypocalcémie, dysnatrémie, méningite, encéphalite...).

6.2. TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE

A. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

- *Médicaments antiépileptiques*

le tableau I résume les principaux antiépileptiques souvent prescrits chez l'enfant.

Tableau 1 : les principaux antiépileptiques prescrits chez l'enfant.

DENOMINATION COMMUNE	NOM SPECIFIQUE	POSOLOGIE (mg/kg/j)	INDICATION	EFFETS SECONDAIRES
VALPROATE DE SODIUM	DEPAKINE	20 à 40	Tous les types de crises	Prise de poids, alopecie, toxicité hépatique, tremblements.
CARBAMAZEPINE	TEGRETOL	20 à 25	Epilepsie focale lésionnelle.	GARDENAL
PHENOBARBITAL	GARDENAL	3 à 5	Crises généralisée sauf crises absences	Excitation, défaut de concentration Inducteur enzymatique
CLONAZEPAM	RIVOTRIL	0.2 à 0.4	En association avec d'autres antiépileptiques	Somnolence, dépression respiratoire
	URBANYL	0.5 à 1		
VIGABATRIN	SABRIL	50 à 150	Spasmes + épilepsie focale	Somnolence, rétrécissement du champ visuel
LAMOTRIGINE	LAMICTAL	5 à 15	Crises généralisées et focales, lennox-Gastaut.	Allergie cutanée, aggravation de certaines épilepsies myocloniques
LEVETRIACETAM	KEPPRA	30 à 60	Crises focales Crises généralisées myoclonies	Tremblement, somnolence
ETHOSUXIMIDE	ZARONTIN	20 à 30	Epilepsie absence, épilepsie avec myoclonie	somnolence

*EFI : *Epilepsie focale idiopathique.*

- **Indications** : Le choix du médicament antiépileptique dépend essentiellement du syndrome épileptique. Lorsque le syndrome épileptique n'est pas encore défini (la situation la plus fréquente), le choix du médicament est guidé par le type de crises.

- Règles d'utilisation des antiépileptiques

La mise en route d'un traitement antiépileptique doit toujours se faire progressivement.

Prévenir les parents du risque de voir se répéter quelques crises pendant la période d'ajustement

Le premier essai thérapeutique doit être en monothérapie.

Devant une épilepsie qui résiste à l'antiépileptique choisi, il est conseillé d'augmenter progressivement les doses jusqu'au maximum toléré par le patient.

En fonction du diagnostic syndromique, le praticien va avoir le choix entre l'essai d'un deuxième médicament en monothérapie ou l'essai d'une association de deux antiépileptiques.

Chez l'enfant, l'administration des antiépileptiques en trois prises doit être évitée car elle ne fait qu'accroître les difficultés.

La surveillance du traitement est essentiellement clinique.

L'arrêt du traitement doit se discuter après 3 ans sans crises et souvent au cas par cas.

B. RÉGIME CÉTOGÈNE : essentiellement à base de lipides peut être indiqué dans les épilepsies pharmaco-résistantes.

C. TRAITEMENT CHIRURGICAL : peut-être indiqué en cas de lésion cérébrale épileptogène bien limitée, en cas d'échec du traitement médical.

D. SURVEILLANCE :

- Clinique (fréquence des crises, développement psychomoteur, scolarité).
- EEG : épilepsie mal équilibrée.
- Dosage médicamenteux (épilepsie mal équilibrée ou mal observance ou signes de toxicité),
- Biologique : toxicité médicamenteuse, hépatique, rénale, hématologique (varie selon l'antiépileptique).

7. CONCLUSION

Les convulsions constituent un des motifs d'hospitalisation le plus fréquent de l'enfant. La démarche diagnostique consiste à : affirmer la nature épileptique d'un épisode paroxystique; préciser la cause des convulsions occasionnelles; rechercher l'étiologie d'une épilepsie symptomatique, ce qui peut parfois conduire à un traitement spécifique ; préciser le type d'épilepsie, ce qui oriente le traitement et le pronostic. De 3 mois à 4 ans s'étend une période marquée par la fréquence des crises convulsives occasionnelles ; dans la moitié des cas, il s'agit de crises fébriles de bon pronostic. La période de 4 ans à 10 ans est dominée par les épilepsies cryptogéniques et les syndromes épileptiques idiopathiques.

TESTS D'ÉVALUATION

1-Quelles sont les propositions correspondant aux crises fébriles :

A/La crise convulsive peut précéder le pic fébrile

B/L'analyse cytochimique du liquide céphalo-rachidien est pathologique quand la crise est complexe

C/Le risque de récurrence ne dépend pas du caractère simple ou complexe de la crise

D/La neuro imagerie n'a pas d'indication dans les crises fébriles simples

E/Ne sont pas associées à une diminution des performances scolaires ou neuro cognitives même si elles sont récurrentes.

2-En faveur de l'épilepsie à pointes centro-temporales vous retenir :

A- l'épilepsie focale idiopathique la plus fréquente de l'enfant.

B- début entre 2 et 13 ans avec un pic vers l'âge de 9 ans.

C- les crises sont de type brachio-faciales et peuvent parfois se généraliser.

D- l'EEG montre une hypsarythmie.

E- le pronostic est mauvais.

3-Préciser les anomalies pathognomoniques d'une épilepsie absence typique sur l'électroencéphalogramme.

4-Cas clinique : Nourrisson de 13 mois, sans antécédents particuliers, ramené aux urgences pour révulsion des globes oculaires avec secousses des 4 membres et perte de connaissance durant 2 minutes. À l'examen : conscient, fébrile à 39 °C et une rhinopharyngite.

1) Quel est votre diagnostic ?

2) Quel traitement prescrivez-vous immédiatement ?

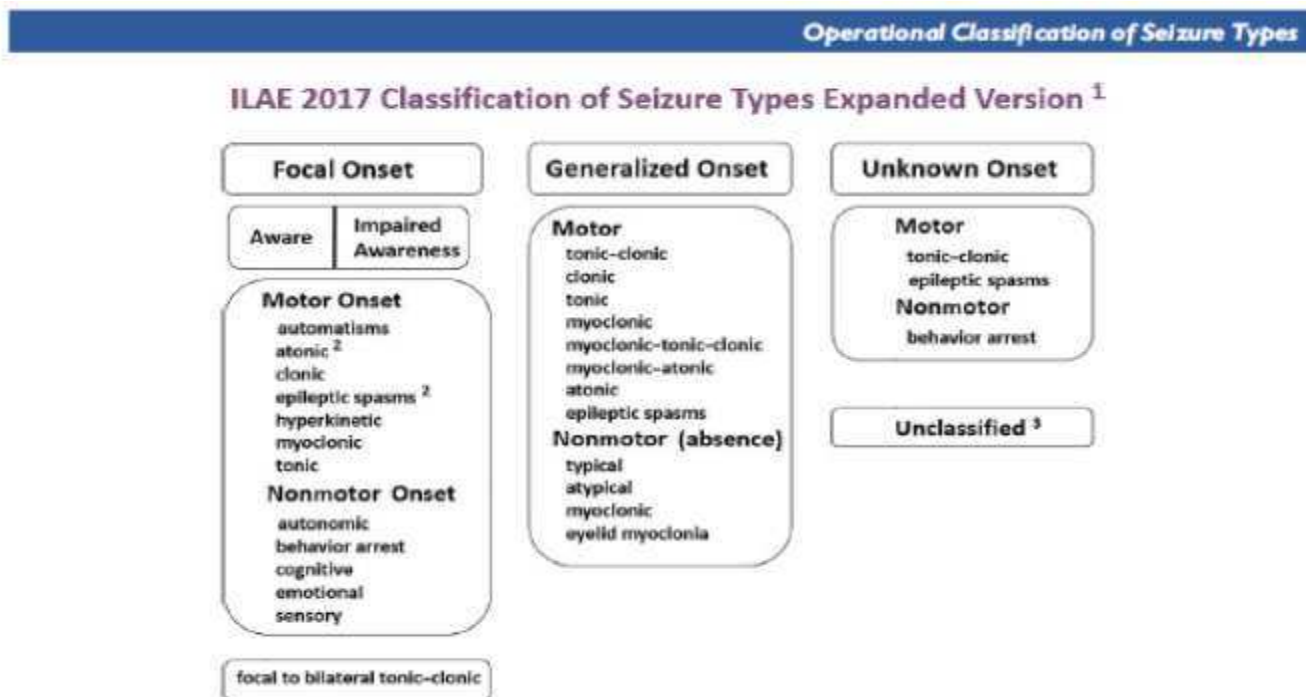
3) Dans le cas présent, quel est le pronostic que vous allez avancer aux parents ?

1- ACDE,
2- ABC,
3- Pointes ondes généralisées 2-4Hz sur une activité de fond normale
4-1 crise fébrile simple
4-2 paracétamol
4-3 affection bénigne, risque de récurrence 30%, pas de retentissement sur le développement psychomoteur.

RÉPONSES

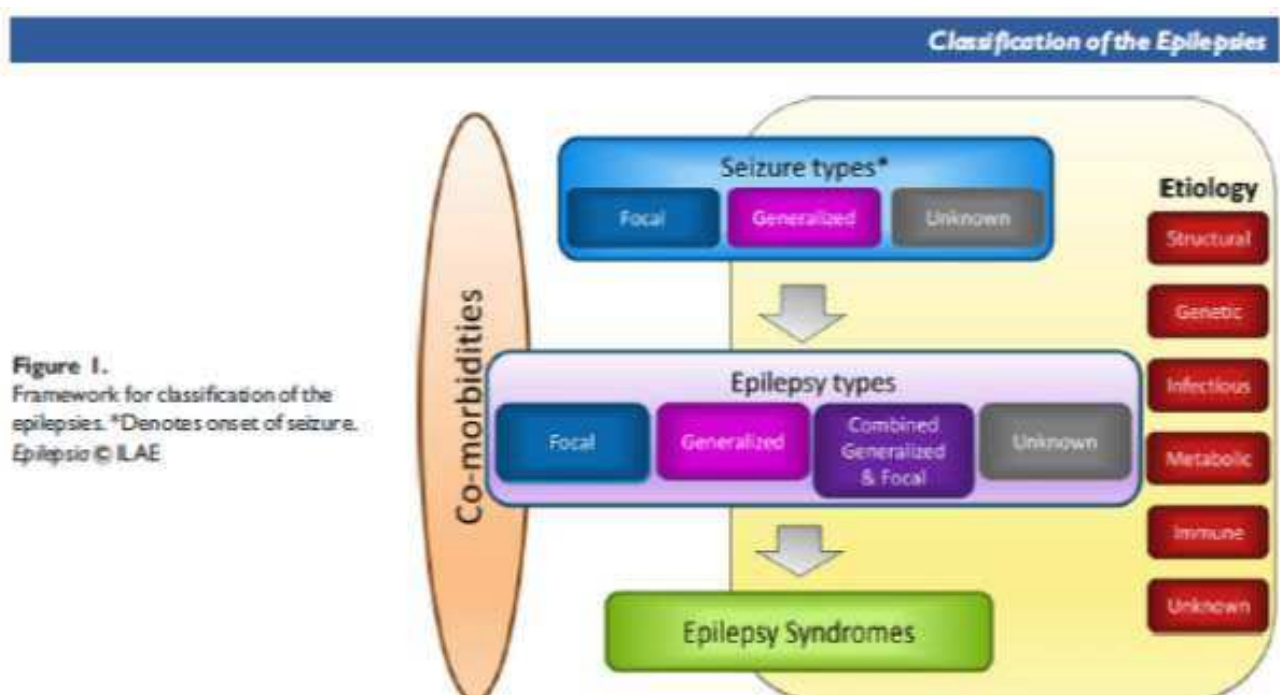
ANNEXES

ANNEXE 1

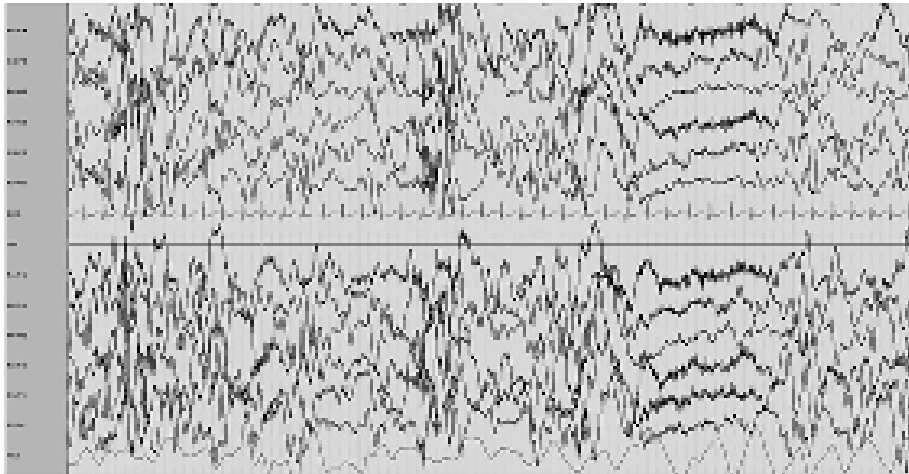


Classification des types de crises (ILAE 2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. . Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. et al. *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017. doi: 10.1111/epi.13670

ANNEXE 2

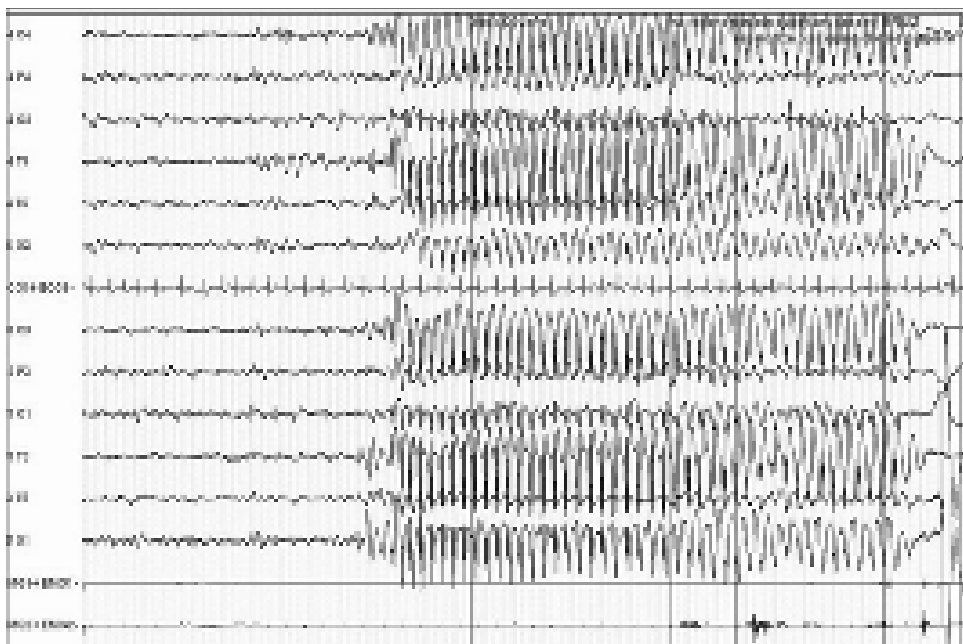


Classification des épilepsies ILAE 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla et al. *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017. doi: 10.1111/epi.13709



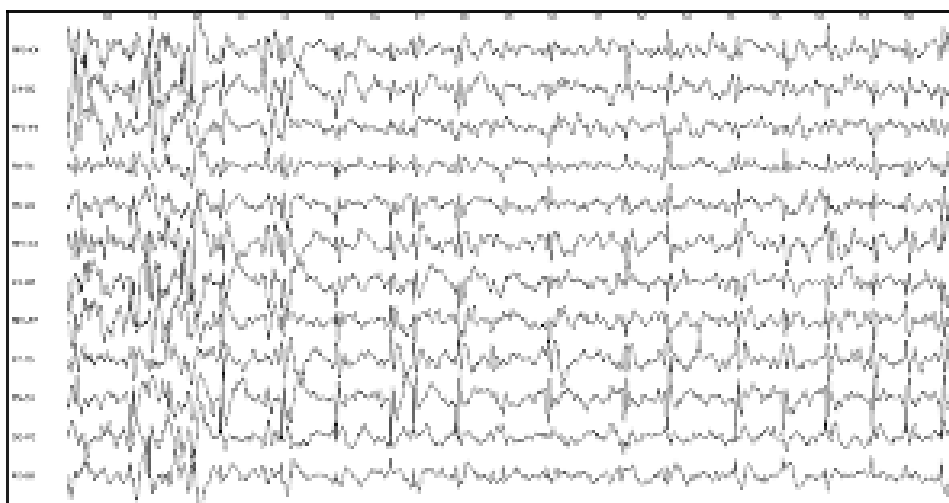
ANNEXE 3

EEG :rythme désorganisé (Hypsarrhythmie). Électroencéphalogramme:quelles sont les bonnes indications ? http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP_203_Lopez.pdf



ANNEXE 4

EEG : pointes-ondes à 3 Hz, de début et fin brusques, interrompant un tracé normal. Électroencéphalogramme : quelles sont les bonnes indications ?http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP_203_Lopez.pdf



ANNEXE 5

EEG : pointestriphasiques, de localisation centro-temporale. Électroencéphalogramme : quelles sont les bonnes indications ?http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP_203_Lopez.pdf

LE RETARD PSYCHOMOTEUR

Prérequis

- Thème 17 : développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant, spécificités de l'examen neurologique du nourrisson et de l'enfant
- Cours DCEM2 : l'hypothyroïdie de l'enfant

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Repérer à partir des éléments anamnestiques et physiques les situations à risque et les signes d'alarmes orientant vers une anomalie du développement psychomoteur
2. Différencier une encéphalopathie fixée, d'une encéphalopathie progressive
3. Réunir les éléments anamnestiques en faveur d'une cause anténatale, périnatale ou post natale d'un retard psychomoteur
4. Identifier les principales causes d'encéphalopathie fixée et leurs éléments d'orientation diagnostique
5. Identifier les principales causes d'encéphalopathies progressives et leurs éléments d'orientation diagnostique
6. Réunir les éléments en faveur d'une cause récurrente ou curable d'un retard psychomoteur
7. Prescrire et argumenter les examens paracliniques devant un retard psychomoteur selon l'orientation étiologique
5. Expliquer les principes de la prise en charge d'un enfant atteint d'un retard psychomoteur

Activités d'apprentissage

Stage de sémiologie pédiatrique :

- Interrogatoire portant sur les antécédents prénataux, périnataux et post-nataux, les étapes du développement psychomoteur du nourrisson
- Reconstruire un arbre généalogique
- Décrire et reconnaître une dysmorphie faciale
- Examen neurologique du nourrisson adapté à l'âge
- Palper et mesurer une viscéromégalie

INTRODUCTION

Le retard psychomoteur (RPM), défini par l'insuffisance des facultés mentales, perceptives et motrices, constitue un problème de santé publique et une source non négligeable de handicap.

Le rôle du médecin de première ligne et de famille est de repérer les signes d'alarmes en faveur d'une anomalie du développement psychomoteur, de la confirmer en précisant son évolutivité, d'identifier les anomalies associées afin de guider l'enquête étiologique, d'orienter l'enfant si besoin vers une équipe spécialisée et d'instaurer une prise en charge précoce de l'enfant et de sa famille.

1. DIAGNOSTIC POSITIF

1.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Constatation d'une anomalie du développement remarquée par les parents
- Découverte fortuite à l'examen physique systématique
- Lors de l'évaluation systématique d'un enfant ayant un facteur de risque pourvoyeur de RPM (Annexe 1)

1.2. ANAMNÈSE

L'interrogatoire permet le plus souvent la confirmation diagnostique et une orientation étiologique. La consultation du carnet de santé et la reconstitution de la courbe de croissance et du périmètre crânien constituent des étapes essentielles.

A. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- reconstituer l'arbre généalogique (consanguinité, fausses couches, décès en bas âge, cas semblables de retard psychomoteur ou mental, maladie héréditaire).

B. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

- Anténataux : prise de toxiques, de médicaments, radiations ionisantes, traumatisme, infection, pathologie gravidique (diabète, toxémie) ou endocrinienne de la mère (dysthyroïdie, diabète), échographies anténatales, sérologies maternelles, mouvements actifs fœtaux, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë ou chronique.
- Déroulement de l'accouchement : voie (basse, césarienne, forceps), terme, score d'APGAR, poids, taille, périmètre crânien à la naissance, circulaire du cordon, cri et coloration à la naissance, nécessité d'une réanimation en salle de travail, état du placenta.
- Période néonatale: ictère, infection, hémorragie, autres événements intercurrents, examen systématique à la naissance
- Pathologies associées (sensorielle, orthopédique, dermatologique, ORL, cardio-pulmonaire, hépatique, rénale ...), infections du système nerveux central, traumatisme crânien, déshydratation, convulsions, mouvements anormaux.

C. DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR :

- Dater les différentes acquisitions psychomotrices dans tous les domaines (motricité globale et préhension, langage, propreté, contact visuel, réactions aux bruits et à la parole)
- S'enquérir de l'éventuelle existence de troubles alimentaires (polyphagie), de comportement social particulier (particulièrement calme dans son monde ou plutôt agité, sociable et aimable ou plutôt agressif).
- Chez l'enfant plus grand, on se renseignera sur le déroulement de la scolarité.
- On précisera la date de début du trouble et des signes associés (épilepsie, mouvements anormaux, troubles du comportement, anomalies sensorielles...).

Le retard des acquisitions psychomotrices est certain si :

- Sourire réponse non acquis à deux mois
- Signes moteurs d'alerte :
- Tenue tardive de la tête (au-delà de 6 mois)
- Position assise tardive (au-delà de 1 an)
- Absence d'acquisition de la marche au-delà de 18 mois
- Absence d'autonomie pour manger à 2 ans
- Signes d'alerte d'un éventuel retard du langage :
- Pas de babillage ni de gazouillis à 12 mois
- Pas de geste de pointage ni d'au revoir à 12 mois
- Absence de mots à 18 mois
- Absence d'association de deux mots formant sens à 2 ans

1.3. EXAMEN PHYSIQUE

- **EXAMEN NEUROLOGIQUE** en tenant compte de l'âge gestationnel (Âge corrigé pour le prématuré) et observation du comportement : motricité générale (décubitus dorsal et ventral, tiré-assis, suspension ventrale et dorsale, positions assise ou debout, marche, posture et tonus musculaire, équilibre, symétrie), préhension (uti-

lisation de jouets, cubes), réaction aux bruits, élocution et langage, vision et mouvements oculaires, réflexes ostéotendineux, syndrome pyramidal ou extrapyramidal...

- Des poings serrés permanents et la persistance des réflexes archaïques à 6 mois constituent 2 signes d'alerte fidèles.

- Une mauvaise manipulation des objets, parfois associée à des mouvements anormaux des yeux doit faire rechercher un trouble grave de la vision.

- **EXAMEN SOMATIQUE COMPLET** : en particulier la mesure du périmètre crânien, la recherche de dysmorphie (visage, silhouette, extrémités...), d'anomalies de la pigmentation de la peau et des phanères (un teint clair contrastant avec celui des parents est en faveur d'une phénylcétonurie, des taches achromiques ou café au lait sont en faveur d'une phacomatose), de viscéromégalie (en faveur d'une maladie de surcharge), d'odeur particulière (en faveur d'une maladie métabolique en particulier la phénylcétonurie), de souffle à l'auscultation cardiaque (embryofœtopathies, maladies de surcharge...)

1.4. EXAMEN NEURO-PSYCHOLOGIQUE :

La confirmation du retard du développement ou d'un retard mental est objectivée par un(e) psychologue qui utilisera une batterie de tests, adaptée à l'âge, permettant une revue générale des fonctions cognitives :

- Échelles de développement échelle de Brunet-Lézine (3 mois-30 mois) dont le résultat est exprimé sous la forme d'un quotient de développement (QD)
- Batteries d'intelligence utilisable le plus souvent qu'après 3 ans où l'on détermine un quotient intellectuel QI. Il permettra d'approcher le niveau de sévérité de la déficience mentale (Annexe 3)

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Certaines maladies générales peuvent avoir un retentissement sur le développement psychomoteur. Exemple: la maladie cœliaque s'accompagne d'indifférence, de tristesse et d'apathie.
- Causes psychoaffectives (défaut majeur de stimulation, hospitalisme, dépression maternelle...)
- Déficit sensoriel (hypoacousie/surdité, amblyopie/cécité).
- Atteinte électorale de certaines fonctions cognitives (trouble isolé du langage, trouble important de l'attention ou de la mémoire: syndrome hyperkinétique ...).
- Retard moteur isolé sans atteinte mentale en rapport avec des maladies du muscle, du motoneurone, des neuropathies, des pathologies médullaires et l'infirmité motrice cérébrale sans déficit intellectuel associé
- Trouble psychiatrique caractérisé (Autisme, troubles envahissants du développement...)

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

3.1. ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

Il faut savoir distinguer:

- **une encéphalopathie fixée** où l'enfant a un retard des acquisitions, mais continue à faire des progrès lentement, mais toutes les acquisitions sont décalées.

- une encéphalopathie progressive dégénérative ou métabolique (beaucoup plus rare) où l'on observe un ralentissement, une stagnation ou un arrêt du développement, voire une régression (perte des acquis) chez un enfant initialement «normal» (la notion d'intervalle libre+++).

Cependant, les pièges sont nombreux :

- Par exemple, une encéphalopathie fixée modérée peut se compliquer secondairement d'une épilepsie et peut être prise pour une pathologie évolutive.
- D'un autre côté, la notion de progressivité est évidente lorsque la détérioration a débuté après les premières années de vie, mais l'est moins lorsque le début est précoce voire néonatal et la détérioration insidieuse, donc difficile à repérer.

3.2. CAUSES D'ENCÉPHALOPATHIE FIXÉE

A. ORIGINE PRÉNATALE

- L'hypothyroïdie congénitale : dans notre pays où le dépistage systématique de cette pathologie n'est encore de mise, le bilan thyroïdien doit être d'indication large, voire systématique, devant un RPM.
- Embryofœtopathies (toxoplasmose, rubéole, syphilis, cytomégalovirus, herpès simplex virus ...) d'autant plus qu'il existe un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes à l'imagerie cérébrale.
- Intoxication d'origine maternelle: médicaments et drogues (antiépileptiques, cocaïne), enfant de mère phénylécétonurique (microcéphalie récurrente d'une grossesse à l'autre, malformation cardiaque...), syndrome d'alcoolisme fœtal, irradiation.
- Retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique, lésions ischémiques ou hémorragiques d'origine prénatales.
- Syndrome polymalformatif ou malformations cérébrales surtout s'il existe un syndrome dysmorphique ou d'autres atteintes viscérales associées.
- Syndrome neuro-cutané ou phacomatoses (sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Von Recklinghausen) à évoquer devant des troubles de la pigmentation cutanée
- Syndromes d'origine génétique:
 - syndromes chromosomiques: pathologie du nombre de chromosomes: autosomique (trisomie 21, 13, 18...), gonosomique (maladie de Turner...), anomalies chromosomiques de structure (syndrome de Prader-Willi, syndrome d'Angelman...).
 - syndromes mendéliens dominants ou récessifs ou liés à l'X. Exemple: syndrome de l'X fragile, qui est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire chez le garçon et la seconde cause de retard mental après la trisomie 21. L'atteinte élective du sexe masculin, le phénotype particulier du visage (allongé avec oreilles décollées) et du comportement (agitation avec timidité et retard prédominant sur le langage) sont évocateurs.
- Maladies métaboliques: certaines erreurs innées du métabolisme peuvent affecter le développement cérébral avant la naissance (tel qu'un déficit énergétique dans les pathologies mitochondriales ou une maladie du peroxysome).

B. ORIGINE PÉRINATALE

- Souffrance fœtale aiguë, causes anoxo-ischémiques/hémorragiques, prématurité (leucomalacie périventriculaire, accidents ischémico-hémorragiques).
- Traumatisme obstétrical, infection materno-fœtale.
- Hypoglycémie, hyperbilirubinémie libre (ictère nucléaire), autres anomalies hydroélectrolytiques, acidose, hypothermie.

NB : Les causes obstétricales sont parfois surestimées, en effet toute anomalie prénatale peut avoir des conséquences en périnatal. De ce fait, une souffrance fœtale aiguë sans explication obstétricale doit faire évoquer une pathologie constitutionnelle (anténatale) du fœtus.

C. ORIGINE POSTNATALE

Toute agression aiguë postnatale peut être à l'origine d'une encéphalopathie séquellaire :

- Traumatisme accidentel ou non accidentel (syndromes de Silverman ou des bébés secoués).
- Accident hypoxo-ischémique (arrêt cardio-respiratoire, malaise grave du nourrisson ou « near miss sudden infant death syndrome », noyade, inhalation de fumée, intoxication au CO, choc hypovolémique, séquelles d'état de mal convulsif...);
- pathologies vasculaires (malformations artérioveineuses, encéphalopathie hypertensive, embolie, thrombose veineuse ou artérielle...).
- Causes infectieuses intracrâniennes (méningites, encéphalites aiguës) ; infection systémique avec sepsis sévère.
- Désordres hydroélectrolytiques ou acido-basiques, hypoglycémie, hypothermie ou hyperthermie majeure.
- Syndrome de masse (hématome, abcès, tumeur).
- Empoisonnement, intoxication
- Origine iatrogène: correction trop rapide d'une acidose, d'une déshydratation, complications de pathologies tumorales (chirurgie, chimiothérapie, irradiation)...
- Défaillance respiratoire, rénale, hépatique sévères.

L'exploration minimale d'une encéphalopathie fixée sans orientation particulière doit comporter un bilan thyroïdien, un caryotype standard, la recherche de l'X fragile et une imagerie cérébrale (au mieux une IRM). En l'absence de cause évidente après l'enquête clinique et paraclinique, un bilan métabolique (comportant une chromatographie des acides aminés, une chromatographie des acides organiques, un dosage d'oligo et mucopolysaccharides urinaires et les acides gras à très longues chaînes) est indiqué.

3.3. CAUSES D'ENCÉPHALOPATHIES PROGRESSIVES OU RÉGRESSIVES

- *Les maladies inflammatoires subaiguës* et maladies transmissibles du système nerveux central:
 - d'origine infectieuse: virale (VIH, rougeole, rubéole...), bactérienne (Listeria, mycobactéries) ou mycosique (cryptococcose).
 - d'origine auto-immune avec atteinte du système nerveux central.
- *Les syndromes de West et Lennox-Gastaut* sont des épilepsies du nourrisson et du petit enfant s'associant à

une détérioration psychomotrice qui s'arrête sous l'effet du traitement ou parfois spontanément après plusieurs mois ou années et des progrès peuvent à nouveau se faire.

- **Les maladies métaboliques** (aciduries organiques, aminoacidopathies, pathologies du métabolisme des métaux, maladies de surcharge...) doivent être suspectées devant toute encéphalopathie progressive d'autant plus qu'il existe une consanguinité, des cas familiaux, la notion d'épisodes aigus neurologiques (favorisés par le jeûne ou un stress infectieux) ou de signes viscéraux s'aggravant avec l'âge (atteinte pluriviscérale, viscéromégalie, traits grossiers en faveur d'une maladie de surcharge), une mauvaise croissance avec des signes digestifs et une intolérance alimentaire sélective (dégoût pour les protéines) et/ou une cassure de la courbe de PC. L'intérêt de leur diagnostic réside dans les possibilités de traitement parfois spécifique (bon pronostic intellectuel sous régime adapté d'une phénylcétonurie par exemple), ou de dépistage anténatal (car ce sont des pathologies génétiques le plus souvent autosomiques récessives) ou néonatal. Un bilan métabolique est indiqué dans ces situations.
- **Autres** : certaines tumeurs cérébrales, hydrocéphalies obstructives, pathologies vasculaires (maladie de Moya-Moya, AVC itératifs chez l'enfant drépanocytaire), intoxications chroniques: plomb, mercure...

4. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

4-1 TRAITEMENT PRÉVENTIF

Plusieurs interventions à visée préventives peuvent être mises en jeu à l'échelle nationale ou individuelle, nous citons à titre non exhaustif :

- Équilibration ou traitement de toute pathologie maternelle avant toute conception (hyperthyroïdie, diabète, phénylcétonurie), puis pendant la grossesse ; informations sur les risques de tout toxique ou médicaments pris durant la grossesse.
- Renforcement et amélioration des programmes de périnatalité et de vaccinations (sérologies et échographies gravidiques systématiques, vaccination contre la rubéole des filles et femmes en âge de procréation, monitoring par RCF aux salles de travail, encourager le vaccin anti-pneumococcique pour prévenir les méningites).
- Mise en place du screening néonatal de l'hypothyroïdie et de la phénylcétonurie, qui traitées tôt ne donnent pas de retard psychomoteur.
- Prises en charge précoces et codifiées des pathologies dont les séquelles sont pourvoyeuses de retard psychomoteur (infections du système nerveux central, ictères par incompatibilités ABO ou rhésus, convulsions, alcoolisme maternel...)
- Diagnostic prénatal d'une pathologie héréditaire connue pourvoyeuse de retard psychomoteur et prévention de la trisomie 21 (mesure de la clarté nucale et/ou amniocentèse chez les femmes à risque) ...
- Savoir évoquer les causes métaboliques, faire les prélèvements nécessaires en urgence, instaurer ensuite les mesures thérapeutiques urgentes appropriées afin

d'éviter les séquelles d'une décompensation métabolique aiguë ou d'un coma. La confirmation diagnostique permettra ensuite un conseil génétique, voire un dépistage anténatal.

4.1. TRAITEMENT CURATIF :

- **Traitement précoce de l'hypothyroïdie** par les hormones thyroïdiennes ou de la phénylcétonurie par un régime adapté, permettant d'éviter le retard psychomoteur.
- **Traitement de certaines maladies métaboliques** par des régimes diététiques adaptés et un traitement pharmacologique (vitaminothérapie, benzoate de sodium, carnitine...) afin de préserver le pronostic neurologique. Actuellement des possibilités d'enzymothérapies substitutives et de greffe de moelle osseuse existent dans certaines pathologies de surcharge si le diagnostic est précoce.

4.2. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- **Suivi pluridisciplinaire**: médical (pédiatre, neuropédiatre, généticien, orthopédiste, médecin physique, psychiatre...) et paramédical (kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé, assistante sociale...)
- **Traitement des troubles associés**: antiépileptiques ; traitements des mouvements anormaux ; diététique adaptée, aide nutritionnelle technique si nécessaire (gastrostomie, nutrition entérale); prise en charge des troubles sphinctériens (sondages intermittents, laxatifs...);
- **Rééducation et réadaptation**: kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie ; appareillage orthopédique adapté (corset, attelles, orthèses, semelles et chaussures spéciales, fauteuil roulant...), appareillage d'une surdité ...
- **Réhabilitation**: adaptation du logement ; interventions éducationnelles adaptées à l'âge mental de l'enfant : insertion dans une association (AGIM¹, UTEIM²...), insertion scolaire adaptée (classe d'intégration ou institution spécialisée tel que l'IPH³), la préparation de la transition à l'âge adulte (initiation à la formation professionnelle dans des ateliers protégés...)
- **Aides sociales**: acquisition de la carte de handicap, prise en charge par la sécurité sociale ou le ministère des Affaires sociales (des médicaments, du traitement diététique, de la rééducation fonctionnelle et de l'appareillage) ; allocation familiale de handicap.

1 - Association Générale des Insuffisants Moteurs

2- Union Tunisienne d'Aide aux Insuffisants Mentaux

3- Institut de Promotion de l'Handicap

CONCLUSION

Le RPM est une cause non négligeable de handicap qu'il importe d'affirmer et d'en identifier la cause. L'anamnèse policière et un examen clinique complet et méticuleux permettent d'orienter l'enquête étiologique selon le caractère fixé ou progressif du trouble. Il faudra en particulier s'acharner à éliminer une cause curable ou récurrente de RPM (hypothyroïdie, phénylcétonurie, certaines maladies métaboliques). Les mesures de rééducation et

de réhabilitation devraient être organisées précocement afin d'éviter le surhandicap (déformations et raideurs orthopédiques, escarres, ostéoporose d'immobilisation...) et sous forme d'un « programme de vie » autour de l'enfant et de sa famille dans une approche multidisciplinaire. Dans ce cadre, il reste beaucoup à faire en Tunisie afin de limiter le handicap de l'enfant avec retard psychomoteur et de sa famille (dépistage néonatal et prénatal, mesures socio-éducatives, législatives et organisationnelles, accès aux soins...).

ANNEXES

ANNEXE 1 : PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE POURVOYEURS DE RPM INCITANT À LA VIGILANCE :

- Antécédents de pathologie périnatale (prématurité, souffrance, hypoglycémies néonatales...)
- Retard de croissance, anomalie du périmètre crânien, malformations
- Troubles du comportement, troubles du sommeil, troubles des conduites alimentaires
- Difficultés scolaires
- Antécédents familiaux de RPM héréditaire ou inexplicé

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA DÉFICIENCE MENTALE SELON LE DSMIV ET L'OMS

QI	Déficience mentale		Capacités adaptatives
	OMS	DSMIV	
50 à 69	légère	légère	- Difficultés scolaires - Possibilité d'une vie autonome et d'une adaptation au monde du travail
35 à 49	sévère	moyenne	- Après rééducation : autonomie partielle et adaptation à un poste de travail simple - Besoin d'encadrement particulier ⁴
20-25 à 34		sévère	- Semi-éducables (pas d'apprentissages scolaires) - Besoin d'accompagnement réel : <ul style="list-style-type: none">- Adaptation à une vie collective et protégée.- Productivité dans des ateliers protégés
< 20		profonde	- Adaptation incertaine, aléatoire et onéreuse

⁴- écoles de perfectionnement, instituts médico-pédagogiques, institutions médico-professionnelles

TESTS D'ÉVALUATION

1- Les antécédents suivants retrouvés à l'interrogatoire peuvent expliquer une encéphalopathie fixée :

- A. Un ictère choléstatique débutant à la période néonatale
- B. Une déshydratation aiguë avec hypernatrémie
- C. Un accouchement laborieux avec une souffrance néonatale
- D. Une maladie de surcharge
- E. Un diabète gestationnel mal contrôlé

2- Une encéphalopathie progressive peut être secondaire à :

- A. Une phénylcétonurie
- B. Une hypothyroïdie
- C. Un syndrome de West
- D. Une anomalie du caryotype standard

3- Citer 3 situations de risque exposant à un retard psychomoteur, justifiant une surveillance clinique périodique

- a. _____
- b. _____
- c. _____

3- Pour chacune des situations pathologiques (désignées par des lettres), faites correspondre les énoncés (désignés par des chiffres) qui lui conviennent

- A. X-fragile
 - B. Phénylcétonurie
 - C. Trisomie 21
 - D. Maladie de surcharge
1. Retard psychomoteur avec dysmorphie faciale et un pli palmaire unique chez un nourrisson issu d'une mère âgée de 40 ans lors de sa grossesse
 2. Des traits grossiers avec une viscéromégalie
 3. Beau bébé blond aux yeux bleus, normal les 2 premiers mois après la naissance, ramené par ses parents (plutôt bruns) pour un retard de la tenue de la tête
 4. Garçon au visage long avec oreilles décollées, consultant pour un retard du langage avec agitation. La mère affirme qu'il ressemble à son oncle (le frère de la mère) qui n'a pu être scolarisé à cause d'un retard mental.

Question n° 1 : B, C, E
Question n° 2 : A, C
Question n° 3 : prématurité, souffrance fœtale aiguë, antécédents familiaux d'encéphalopathie, méningite compliquée, état de mal épileptique
Question n° 4 : A-4; B-3; C-1; D-2

RÉPONSES

HYPOTONIE CHRONIQUE DU NOURRISSON

Prérequis

- Développement psychomoteur normal chez l'enfant (thème XV : croissance et maturation).
- Physiologie du système nerveux (thème XI)

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Reconnaître par l'examen clinique une hypotonie chez un nourrisson.
2. Réunir les éléments cliniques en faveur de l'origine périphérique ou centrale d'une hypotonie.
3. Réunir les éléments cliniques en faveur de l'étiologie d'une hypotonie du nourrisson en fonction de sa topographie.
4. Prescrire les examens complémentaires à visée étiologique chez un nourrisson hypotonique.
5. Poser le diagnostic d'un retard simple du tonus.
6. Réaliser un conseil génétique aux parents d'un nourrisson ayant hypotonie d'origine héréditaire.

Activités d'apprentissage

- Réaliser l'examen neurologique complet d'un nourrisson.
- Rédaction d'observations d'enfants ayant une hypotonie
- Rédaction de résumés structurés à partir d'observations de nourrissons ayant une hypotonie (hypothyroïdie, rachitisme, amyotrophie spinale antérieure, encéphalopathie...)
- Assister à des consultations de conseil génétique pour des parents de nourrissons ayant une hypotonie héréditaire .
 - Supports multimédias à la médiathèque: Vidéo (conseil génétique)
 - Vidéo sur Youtube: démonstration de l'examen d'un nourrisson hypotonique : Hypotoniaexercisedemonstration.

https://www.youtube.com/watch?v=toT_ZEZLMIU

INTRODUCTION- DÉFINITION

L'hypotonie est un signe non spécifique fréquemment rencontré chez le nourrisson et le petit enfant. Elle peut être congénitale, acquise ou transitoire et se manifester dans des affections ne touchant pas obligatoirement le système nerveux ou musculaire. En effet tout nourrisson «malade» pourra être hypotonique, quelle que soit la cause de sa maladie.

Malgré les progrès de l'imagerie et des techniques de diagnostic moléculaire, la démarche diagnostique initiale face à un nourrisson hypotonique reste essentiellement basée sur une anamnèse et un examen détaillés. Le diagnostic d'hypotonie doit être conduit avec rigueur. Il faut d'abord la reconnaître et chiffrer son importance, puis il faut en rechercher la cause. La recherche étiologique consiste d'une part à préciser le niveau lésionnel : central ou périphérique, et d'autre part à préciser le contexte clinique. Cette approche ini-

tiale permet le choix des examens complémentaires appropriés. De l'étiologie dépend le pronostic et la conduite thérapeutique.

1. DEFINITIONS

L'hypotonie correspond à la situation clinique où le nouveau-né, ou le nourrisson, n'est pas capable d'un maintien de son tronc et de sa tête (le « maintien postural ») aussi ferme que celui des enfants du même âge. Ce trouble du maintien peut être modéré, cas le plus fréquent, ou extrême empêchant toute tenue du corps. Il peut s'accompagner dans les membres d'une grande faiblesse de la force musculaire avec des mouvements réduits, ou au contraire d'une raideur (membres supérieurs et inférieurs) tant au repos que lors des mouvements.

Classiquement on distingue l'hypotonie d'origine cen-

trale de l'hypotonie d'origine périphérique (annexe1). On entend par centrales, les pathologies touchant le cerveau, le cervelet ou la moelle épinière ; elles représentent 66 à 88% des cas d'hypotonie du petit enfant. L'hypotonie d'origine périphérique se voit dans des pathologies impliquant le motoneurone inférieur (atrophie musculaire spinale), les nerfs périphériques (neuropathies), la jonction neuromusculaire (syndromes myasthéniques) et le muscle (les myopathies). L'atteinte est parfois aussi bien centrale que périphérique comme dans certaines leucodystrophies.

2. ÉTUDE CLINIQUE D'UN NOURRISSON HYPOTONIQUE :

2. 1 L'INTERROGATOIRE :

A. L'HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Circonstances de découverte
- Mollesse anormale
- Retard des acquisitions posturales
- Dates d'apparition des symptômes
- Les étapes du développement psychomoteur :
Rechercher la notion d'un ralentissement ou un arrêt des acquisitions : régression témoin d'une affection progressive, ou au contraire la notion de progrès lents mais constants témoins d'une affection fixée.

B. LES ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

- Grossesse : hydramnios, diminution des mouvements actifs du fœtus...
- Accouchement : présentation, souffrance fœtale chronique et/ou aiguë, retard à l'expulsion...
- Période néonatale: ictère, infections, accidents hypoglycémiques...
- Convulsions, mouvements anormaux (en faveur d'une cause centrale).

C. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

La consanguinité parentale et l'existence de décès en bas âge ou de retard des acquisitions motrices dans la famille orientent vers les causes héréditaires d'hypotonie.

2. 2 EXAMEN PHYSIQUE :

Fait dans des conditions optimales : bien éveillé, ni trop près ni trop loin d'un repas ; en cas de fatigue, reprendre l'examen un peu plus tard.

A. TONUS MUSCULAIRE : → Reconnaître l'hypotonie

Par définition, le tonus est l'état de tension du muscle en dehors de toute contraction volontaire. On distingue généralement:

- Le tonus au repos s'évalue surtout par une observation des postures de l'enfant: un nourrisson très hypotonique gardera souvent ses membres en extension sur le plan du lit. L'extension des hanches donne aux membres inférieurs une posture dite «attitude en batracien».
- Le tonus passif est la résistance à la mobilisation passive d'un membre autour d'une articulation (ex. flexion/extension du coude, du genou). Il peut être évalué en secouant doucement l'avant-bras ou la jambe en observant l'amplitude des mouvements de la main ou du pied : « le ballant». Une hypotonie se traduit par l'exagération du ballant

- Le tonus actif : est le tonus présent lors de mouvements contre gravité. Il s'évalue par le tiré assis, la suspension sous les aisselles et la suspension ventrale. L'hypotonie se traduit par une tête rejetée en arrière ou l'absence de redressement.

- La palpation recherche une flaccidité des muscles.

B. LES AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES :

- Une amyotrophie
- Une anomalie des réflexes ostéotendineux.
- Des fasciculations au niveau de la langue, des mains orientent vers une dénervation.
- Des troubles vasomoteurs, des rétractions tendineuses.
- Une atteinte des paires crâniennes ou des fonctions sensorielles (auditives, visuelles).
- Une amimie, un ptosis bilatéral.
- La présence de troubles sensitifs diffus souvent difficile à objectiver chez le nourrisson.
- La présence d'anomalies de l'éveil ou du contact ou de l'oculomotricité.

C. L'EXAMEN SOMATIQUE COMPLET :

Notamment les signes extra-neurologiques à préciser sont le périmètre crânien, la croissance staturo-pondérale, l'existence d'une dysmorphie faciale, d'un goitre, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, de malformations du squelette...

Le tableau 1 énumère quelques signes et symptômes permettant de distinguer les atteintes centrales et périphériques.

Tableau 1 : Signes et symptômes permettant de distinguer les hypotonies centrales et périphériques.

Caractéristiques cliniques	Atteinte centrale	Atteinte périphérique
Tonus	Hypotonie axiale>périphérique	Hypotonie globale
Force musculaire	Conservée	Faiblesse, fatigabilité Amyotrophie
Mobilité spontanée	Conservée ou diminuée	Gesticulation pauvre
Mimique	Présente	Inexpressive
Intellect, interaction	Altérés	Conservés
Réflexes ostéo-tendineux	Présents voire augmentés	Diminués ou absents
Périmètre crânien	Souvent anormal	normal

Signes associés	Epilepsie, mouvements anormaux, atteinte des paires crâniennes, atteinte sensorielle	Troubles vasmoteurs, déformations ostéo-articulaires (rétractions tendineuses) Ptosis, fasciculations, troubles sensitifs
-----------------	--	---

3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES (ANNEXE 1)

Certaines étiologies sont évidentes et seront rapidement confirmées par les examens appropriés (bilan thyroïdien, caryotype...). Sinon, les premières explorations dépendront du type central ou périphérique de l'atteinte.

3.1. ATTEINTE CENTRALE :

a. L'imagerie cérébrale

b. L'EEG : même en absence de convulsions peut être contributif, certaines anomalies pouvant orienter vers une étiologie génétique ou métabolique.

En fonction du contexte, d'autres examens complémentaires sont nécessaires : PEV, PEA, ERG, analyses de génétique moléculaire (ex: syndrome de Prader-Willi) ou analyses métaboliques (CAA sanguine, CAO urinaire, MPS urinaire, ammoniémie, Lactacidémie).

3.2. ATTEINTE PERIPHERIQUE

a. Dosage des enzymes musculaires (CK, LDH, aldolase) : si une myopathie est suspectée. Mais des valeurs normales n'excluent pas une pathologie musculaire.

b. Electromyogramme avec étude des vitesses de conduction nerveuses (EMG-VCN) : sont techniquement difficiles chez l'enfant en bas âge et ne sont déterminants que dans de rares situations (neuropathies congénitales par exemple).

c. Analyse moléculaire du gène SMN et NAIP: à la recherche d'une amyotrophie spinale.

d. La biopsie neuro-musculaire avec étude immuno-histochimique est l'examen de choix si on suspecte une myopathie ou une neuropathie. Les progrès diagnostiques dans ce domaine sont considérables et permettent souvent d'orienter l'analyse de génétique moléculaire.

4. ETIOLOGIES DES HYPOTONIES DU NOURRISSON:

4.1. LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE PERIPHERIQUE :

A. ATTEINTE NEUROGENE PERIPHERIQUE :

a-1. L'Amyotrophie spinale antérieure (ASA) ou amyotrophie spinale proximale est la cause la plus fréquente d'hypotonie d'origine périphérique du nourrisson. Elle est due à une dégénérescence des motoneurons alpha de la corne antérieure de la moelle. Elle est transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est causée par des mutations du gène SMN et ou NAIP. Le diagnostic anténatal est possible par biologie moléculaire.

Cliniquement, on distingue trois formes de sévérité croissante :

Type I: maladie de Werdnig Hoffmann

- Début précoce dès le 1er trimestre de vie
- Tableau : tetraparésie flasque et symétrique, ROT abolis, fasciculations de la langue et des mains, oculomotricité normale, avec mimique longtemps préservée, regard vif, éveil normal.

- Evolution : fatale avant 12 à 18 mois par insuffisance respiratoire chronique, précipitée par les infections pulmonaires récidivantes et les fausses routes.

Type II

- Début entre 6 et 12 mois, avant l'âge de la marche.

- La marche n'est jamais acquise, évolution très lentement progressive, source de handicap moteur sévère nécessitant une prise en charge physique, orthopédique et respiratoire. Survie 10 à 30 ans.

Type III : maladie de Kukelberg-Welander.

Les étapes du développement psychomoteur sont normales. Les difficultés motrices apparaissent au cours de la 2ème décennie.

L'EMG s'il est fait est de type neurogène.

La confirmation du diagnostic de l'ASA repose sur la biologie moléculaire qui permet d'affirmer le diagnostic chez le patient et de faire le diagnostic anténatal à partir d'une biopsie de trophoblaste à la 11ème semaine d'aménorrhée.

a.2. Neuropathies héréditaires sensibles et sensitivo-motrices :

Beaucoup plus rares que l'ASA et les myopathies.

- Neuropathies myéliniques : VCN effondrées, EMG longtemps normal.

- Neuropathies axonopathiques : VCN normale, EMG neurogène, PES d'amplitude effondrée

B. ATTEINTE MYOGENE :

Les VCN sont normales et l'EMG est de type myogène.

b.1. Myopathies congénitales avec anomalies ultra-structurales : elles sont de transmission génétique, les enzymes musculaires sont variables (de normales à très élevées). La biopsie musculaire est d'un grand apport permettant d'orienter le diagnostic moléculaire. Le pronostic est assez bon : les enfants acquièrent la marche s'ils ont une prise en charge kinésithérapique, orthopédique, ventilatoire adéquate.

b.2. Myopathies métaboliques : à titre d'exemple, la glycogénose type II ou maladie de Pompe (avec cardiomégalie, macroglossie) et les déficits en carnitine musculaire.

C. MYASTHENIES NEONATALES :

- Forme transitoire chez le nouveau-né de mère myasthénique.

- Myasthénie congénitale vraie : hypotonie et déficit musculaire, ophtalmoplégie, diplégie faciale (test au Tensilon®), anticholinestérasique rapide améliore les symptômes).

- Par bloc neuromusculaire, exceptionnelle.

4.2. LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE CENTRALE :

A. ENCÉPHALOPATHIES PROGRESSIVES :

Elles comprennent des maladies métaboliques héréditaires très différentes dues à des anomalies enzymatiques génétiquement transmises. La phénylcétonurie, maladie traitable par un régime spécial, est à éliminer de principe devant toute hypotonie du nourrisson (test de Guthrie) (voir cours Retard psychomoteur). Sinon, les

autres causes traitables seront recherchées par le bilan approprié (voir annexe 2) : aminoacidopathies, aciduries organiques.... l'existence ou non de dysmorphie faciale et d'autres signes extra-neurologiques sont importants pour l'orientation étiologique. L'identification d'une étiologie précise est primordiale pour pouvoir faire un conseil génétique et proposer un diagnostic anténatal chaque fois que possible.

B. ENCÉPHALOPATHIES FIXÉES (ECP FIXÉES) :

- Hypothyroïdie (voir cours hypothyroïdie) : ce diagnostic doit être évoqué devant toute hypotonie du nourrisson pour pouvoir instaurer un traitement substitutif précoce.
- ECP malformatives souvent associées à des malformations ou des dysmorphies ex. : agénésie du corps calleux, mégaloencéphalie, lissencéphalie.
- Anomalies chromosomiques : exemple trisomie 21.
- Syndrome de Willi-Prader : Il associe chez un garçon une hypotonie précoce et intense qui diminue progressivement, une obésité, une dysmorphie faciale, un retard mental, une cryptorchidie avec hypogonadisme.
- ECP d'origine prénatale : intoxication maternelle, mé-

dicamenteuse, mère diabétique.

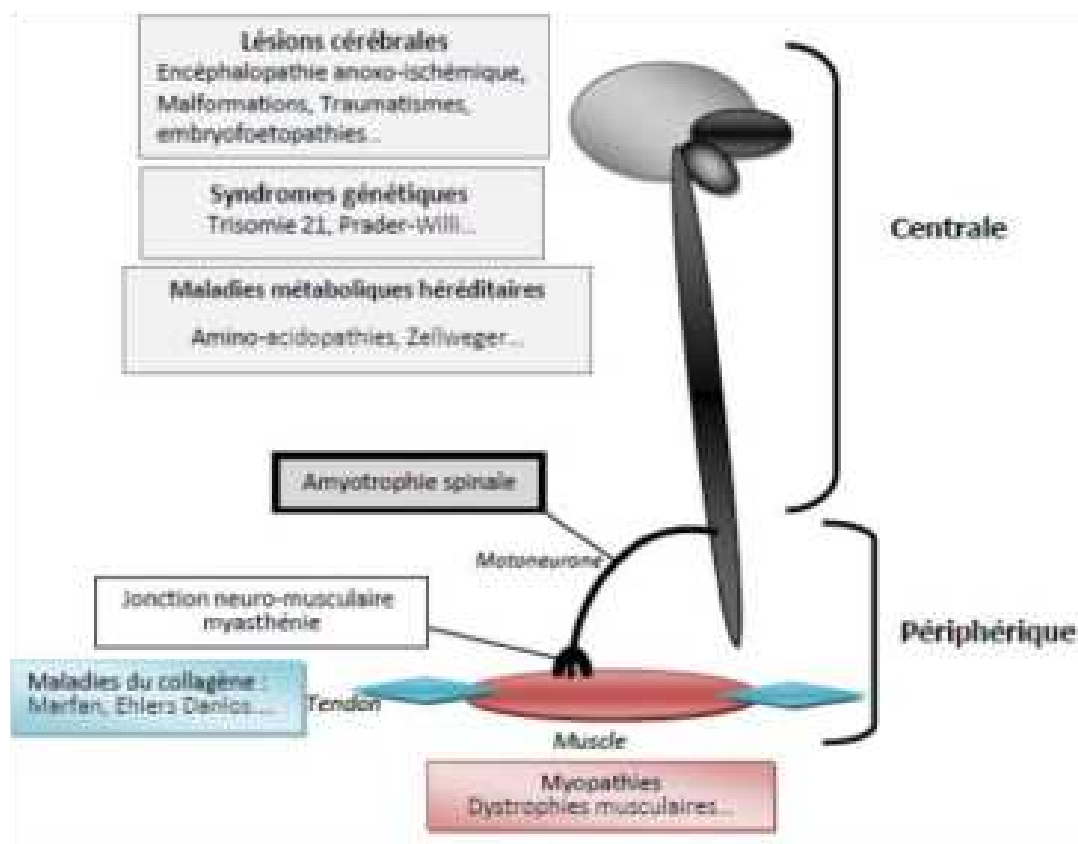
- ECP hypoxo-ischémique +++
- ECP inflammatoires pré ou périnatales: fœtopathie, septicémie et méningite bactérienne.
- ECP périnatale post hypoglycémie, post hyperbilirubinique.
- Ataxie cérébelleuse congénitale : se manifeste essentiellement par un trouble de l'équilibre et de la coordination.

4.3. RETARD SIMPLE DU TONUS :

- C'est un diagnostic d'élimination.
- Le tableau se résume à un retard des acquisitions posturales,
- L'hypotonie est globale, isolée : sans déficit de la force musculaire, ni amyotrophie avec respect des ROT, sans déficit intellectuel, sans problème de déglutition ou respiratoire et sans évolution vers des rétractions.
- L'examen somatique général est normal.
- La présence de cas similaires dans la famille et l'évolution bénigne avec acquisition de la marche après l'âge de 18 mois réconfortent le diagnostic.

ANNEXES

Annexe 1 : Etiologies des hypotonies du nourrisson en fonction de leur topographie centrale ou périphérique (adaptée d'après JIM.fr : Hypotonie axiale isolée : patienter ou explorer)



Annexe 2: Examens complémentaires les plus pertinents au diagnostic des hypotonies du nourrisson

Hypotonie centrale	Hypotonie périphérique
<ul style="list-style-type: none"> - Imagerie cérébrale (ETF±IRM) - Caryotype - FISH (syndrome de Prader-Willi) - EEG - Bilan métabolique (ammoniémie, lactate, AGTLC, électrophorèse de la transferrine*, CAA sang et urines, CAO urinaires, profil des acylcarnitines) 	<ul style="list-style-type: none"> - CPK - EMG - Biologie moléculaire (amyotrophie spinale, dystrophies myotoniques et musculaires congénitales) - Test à la prostigmine - Biopsie musculaire

AGTLC : acides gras à très longues chaînes, CAA : chromatographie des acides aminés, CAO : chromatographie des acides organiques, * pour le diagnostic des anomalies congénitales de glycosylation des protéines (CDG syndromes).

TESTS D'ÉVALUATION

1) – Parmi les éléments cliniques suivants quels sont ceux qui sont en faveur d'une hypotonie par atteinte périphérique?

- A : Retard de l'éveil psychique.
- B : Force musculaire diminuée.
- C : ROT diminués.
- D : Amyotrophie.
- E : Troubles vasomoteurs.

2) Parmi les éléments cliniques suivants quels sont ceux qui sont en faveur d'une hypotonie par atteinte centrale ?

- A : Retard mental.
- B : Force musculaire normale.
- C : ROT vifs.
- D : Fasciculations de la langue.
- E : Troubles vasomoteurs.

3) Parmi les éléments suivants quels sont ceux en faveur d'une encéphalopathie métabolique héréditaire.

- A : Atteinte identique dans la fratrie.
- B : Dysmorphie crânio-faciale.
- C : Splénomégalie.
- D : Anomalie du nombre de chromosomes sur le caryotype.
- E : Consanguinité parentale.

4) Parmi les éléments suivants quels sont ceux en faveur d'un retard simple du tonus. ?

- A : L'hypotonie ne concerne que les membres.
- B : La force musculaire est diminuée.
- C : Les ROT sont faibles.
- D : Un retard des acquisitions posturales.
- E : un retard des acquisitions psychomotrices chez un oncle

Question 1) B, C, D, E
Question 2) A, B, C
Question 3) A, B, C, E
Question 4) D

RÉPONSES

LES URGENCES MÉTABOLIQUES

Prérequis

Cours de biochimie métabolique thème 2 b.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Distinguer les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) des autres maladies responsables de perturbations métaboliques acquises.
2. Décrire brièvement les mécanismes physiopathologiques et les principales caractéristiques cliniques des 3 groupes de MHM.
3. Identifier les différents modes de révélation des MHM
4. Suspecter une MHM devant un enfant présentant une détresse vitale.
5. Réunir les arguments anamnestiques et cliniques en faveur d'une MHM.
6. Prescrire le bilan métabolique de base devant tout enfant suspect de MHM avant de démarrer le traitement symptomatique.
7. Démarrer la prise en charge adaptée en fonction des premiers résultats du bilan métabolique de base en s'aidant de l'avis des médecins spécialisés.

5. CONCLUSIONS

L'hypotonie du nourrisson est un signe fréquent et associé à des pathologies très diverses d'origine centrale ou neuromusculaire. La démarche diagnostique repose sur une bonne analyse sémiologique (anamnestique et physique) indispensable pour orienter l'enquête étiologique. Le pronostic dépend essentiellement des étiologies et des possibilités thérapeutiques.

INTRODUCTION-INTERET DU SUJET:

Les maladies héréditaires (ou erreurs innées) du métabolisme (MHM) acquièrent une place de plus en plus importante dans la pathologie surtout pédiatrique. Leur fréquence individuelle est faible, mais, dans leur ensemble, elles affectent près d'un nouveau-né sur 1500 dans le monde. Elles sont certainement plus fréquentes dans notre pays où le taux de consanguinité avoisine les 30 %, puisque la majorité d'entre elles se transmettent

selon un mode autosomique récessif. Elles peuvent se manifester à tout âge de la vie, le plus souvent en période néonatale, mais aussi dans l'enfance et à l'âge adulte. Elles se révèlent souvent de façon aiguë par des épisodes susceptibles d'entraîner le décès et requièrent une prise en charge spécifique. Le développement et le pronostic ultérieurs de l'enfant atteint dépendent surtout de la rapidité et de l'efficacité du traitement initial.

1. DEFINITION- PATHOGENIE :

Les urgences métaboliques désignent les situations aiguës dues aux décompensations ou l'aggravation des maladies héréditaires du métabolisme (MHM). Ces dernières résultent d'un déficit enzymatique d'origine génétique sur l'une des nombreuses voies métaboliques de synthèse ou de dégradation des glucides, protides ou acides gras ainsi que le métabolisme des organelles et du trafic intracellulaire. Ce déficit entraîne l'absence d'un composé en aval de la voie biochimique bloquée et/ou l'accumulation d'un composé situé en amont du déficit enzymatique. Ainsi, le diabète ou l'intoxication salicylée qui entraînent des perturbations métaboliques acquises ne font pas partie des MHM.

↗A

↘B

Les MHM se transmettent principalement selon un mode autosomique récessif. Cependant, certaines d'entre elles sont de transmission autosomique dominante, liée à l'X ou mitochondriale.

Classification des MHM :

D'un point de vue physiopathologique, les MHM se répartissent schématiquement en 3 groupes :

1.1. MALADIES D'INTOXICATION :

Ce groupe inclut les maladies du métabolisme intermédiaire qui entraînent une intoxication aiguë ou progressive par l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc enzymatique. Ce groupe comprend les troubles du catabolisme des acides aminés (phénylcétonurie, leucine, tyrosinémie...), les aciduries organiques (acidurie méthylmalonique, propionique, isovalérique...), les déficits du cycle de l'urée, les intolérances au galactose et au fructose, les intoxications par les métaux (maladie de Wilson...) etc.

Toutes ces affections, à quelques exceptions près, partagent des caractéristiques communes :

- Elles n'interfèrent pas avec le développement embryofœtal, car l'enfant est protégé jusqu'à la naissance par sa mère grâce au placenta qui effectue l'épuration.
- Il existe un intervalle libre entre la naissance (normale) et l'apparition des signes (le temps nécessaire au métabolite toxique pour s'accumuler).
- Elles débutent par des signes cliniques d'intoxication (vomissements, léthargie, coma, défaillance viscérale...) ou chroniques (anorexie, retard de croissance, retard psychomoteur...)
- Elles peuvent être décompensées par un événement catabolique (fièvre, infection intercurrente, jeûne) ou par l'alimentation (protéines dans les aminoacidopathies et déficits du cycle de l'urée, fructose dans l'intolérance au fructose... etc.).

Leur diagnostic est facile et repose sur des examens biochimiques effectués sur prélèvements sanguins et urinaires tels que les chromatographies des acides aminés (CAA), des acides organiques (CAO) ou des acylcarnitines.

La plupart des ces affections sont traitables et requièrent l'épuration en urgence des composés toxiques par procédés de dialyse, par médicaments épurateurs (carnitine, benzoate de sodium, pénicillamine...) et par régimes spéciaux (sans galactose, contrôlé en un ou plusieurs acides aminés...).

1.2. MALADIES PAR DÉFICIT ÉNERGÉTIQUE :

Ce groupe rassemble les MHM impliquant le métabolisme énergétique (défaut de stockage, de production ou d'utilisation de l'énergie), soit cytoplasmique (ex. les glycoséoses, les déficits de la néoglucogenèse, les hyperinsulinismes... etc.), qui sont pour la plupart traitables, soit mitochondrial (ex. les anomalies de l'oxydation des acides gras qui sont traitables et les anomalies de la chaîne respiratoire qui sont graves et non traitables).

Les organes fort consommateurs d'énergie (muscle, cœur, foie, cerveau... etc.) sont les plus impliqués. Les signes d'appel fréquents sont : hépatomégalie, hypotonie, myopathie, cardiomyopathie, symptomatologie neurologique variée, hypoglycémie, et acidose lactique. Certains déficits mitochondriaux peuvent interférer avec le développement embryofœtal et donnent lieu à une dysmorphie ou des malformations.

Le diagnostic est difficile et repose le plus souvent sur des explorations fonctionnelles (épreuves de jeûne, cycles redox...), des dosages enzymatiques et sur des analyses moléculaires.

1.3. MALADIES PAR ANOMALIES DE

SYNTHÈSE ET DU CATABOLISME DES MOLÉCULES COMPLEXES :

Ce groupe rassemble les MHM qui perturbent le fonctionnement des organelles cellulaires, incluant les maladies lysosomales, les maladies peroxysomales, les syndromes d'hypoglycosylation des protéines (réticulum endoplasmique et Golgi) et les déficits de synthèse du cholestérol.

Elles entraînent schématiquement une atteinte neurologique, une hépatosplénomégalie, des anomalies du squelette et souvent une dysmorphie faciale. Ces signes sont d'installation progressive et indépendants du régime. Le diagnostic repose sur des analyses spécifiques à chaque groupe de maladies. Peu d'entre elles sont traitables.

Les manifestations urgentes au cours des MHM sont le plus souvent liées aux deux premiers groupes.

2-CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE MÉTABOLIQUE :

Les MHM peuvent en théorie toucher tous les organes et se manifester à n'importe quel âge. Cependant certaines présentations cliniques sont plus évocatrices de MHM que d'autres. En effet, en plus du dépistage systématique réalisé dans certains pays (tel que pour la phénylcétonurie) ou chez les apparentés d'un sujet atteint, les MHM sont diagnostiquées dans 4 types de circonstances cliniques :

2.1. DEVANT DES SIGNES PRÉCOCES ANTENATAUX OU NEONATAUX :

Chez le nouveau-né, les premiers signes cliniques de décompensation aiguë sont presque toujours non spécifiques; ils incluent une somnolence, une respiration anormale, une hypotonie, des difficultés alimentaires, des vomissements ou des convulsions (détresse néonatale). Dans les anomalies du métabolisme intermédiaire et surtout par intoxication, après un intervalle libre (de quelques heures dans les déficits du cycle de l'urée à quelques jours dans la leucine par exemple), l'état général du nouveau-né se détériore rapidement alors que les résultats des investigations courantes (bilan infectieux...) sont normaux et que l'enfant bénéficie d'une antibiothérapie. Les antécédents familiaux peuvent révéler des décès dans des circonstances semblables ou inexpliquées ou des anomalies non expliquées à type de maladie neurologique progressive, fausses couches multiples... etc. La consanguinité est souvent retrouvée comme elle augmente le risque de maladies récessives autosomiques.

2.2. DEVANT LA SURVENUE AIGUE, TARDIVE (DANS L'ENFANCE OU MÊME A L'ÂGE ADULTE) ET SURTOUT LA RÉCURRENCE DE SIGNES

à type de somnolence voire coma, ataxie, vomissements et acidose. Une attention particulière doit être portée sur les circonstances qui ont déclenché la décompensation telle que les vomissements, la fièvre ou les changements de régime.

2.3. DEVANT DES SYMPTÔMES CHRONIQUES ET PROGRESSIFS : gastro-intestinaux (vomissements chroniques, retard de croissance), musculaires ou neurologiques (retard psychomoteur et surtout régression psychomotrice).

2.4. DEVANT DES ATTEINTES CHRONIQUES SPÉCIFIQUES telles qu'une cardiomyopathie, une hépatomégalie, une tubulopathie, une luxation cristallinienne...

Les deux premières situations réalisent les urgences métaboliques et nécessitent la mise en place rapide d'une prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique pour éviter les séquelles à long terme.

Une MHM doit être évoquée, en parallèle avec d'autres diagnostics (ex. infection...) :

- Chez tous les nouveau-nés avec une maladie inexpiquée, sévère ou progressive, en particulier après une grossesse et une naissance normales.
- Chez tous les enfants avec une altération générale aiguë, particulièrement lorsqu'elle est précédée de vomissements, fièvre ou jeûne.
- Chez tous les enfants ayant des symptômes et des signes d'acidose ou d'hypoglycémie.

3-PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE DEVANT UNE URGENCE MÉTABOLIQUE :

L'attitude est de prélever d'abord, traiter puis réfléchir. En effet, d'une part, les perturbations métaboliques caractéristiques peuvent n'exister qu'au moment de l'accès aigu et disparaître très rapidement, même sous traitement symptomatique seul (ex. : normalisation de l'ammoniémie sous perfusion glucosée chez les patients ayant un déficit du cycle de l'urée); d'autre part, il est important de rechercher des causes métaboliques traitables en réalisant des prélèvements, mais aussi en instaurant un traitement d'épreuve (ex la vitamine B6 dans les convulsions néonatales rebelles). Ainsi, chaque fois qu'on suspecte une MHM un bilan de débrouillage doit être fait avant tout traitement. Les résultats de ce bilan permettront d'orienter la prise en charge ultérieure et des investigations plus spécialisées.

Ainsi dès qu'on suspecte une urgence métabolique il faut :

- Arrêter la prise de composés potentiellement toxiques (protéines, lipides, galactose, fructose)
- Poser une voie d'abord et prélever en urgence :
 - o ionogramme sanguin, calcémie, glycémie, CRP, CPK, ASAT, ALAT, urée, créat, acide urique, gaz du sang, hémostase.
 - o Ammoniémie, lactatémie.
 - o Conserver un prélèvement de plasma pour la chromatographie des acides aminés, du sang sur papier buvard (papier Guthrie) pour les acylcarnitines voire des études de l'ADN.
 - o Stocker du LCR congelé si une ponction lombaire a

été réalisée

- o Collecter un prélèvement d'urines (première miction +++): vérifier la couleur, l'odeur (ex : odeur de Fenugrec dans la leucinose), bandelette urinaire (acétone, glucose, protéinurie, pH), screening urinaire (ex : DNPH+ au cours de la leucinose), garder un échantillon pour la chromatographie des acides organiques (CAO).

- Mettre en place une perfusion de sérum glucosé à 10 % : 120 à 150 ml/kg/j avec les électrolytes appropriés. Cette perfusion permet un apport glucidique suffisant pour les maladies avec une intolérance au jeûne (ex. : glycogénoses, déficit de l'oxydation des acides gras) ainsi qu'un apport calorique suffisant pour stopper le catabolisme et arrêter l'intoxication dans les maladies par intoxication (ex. : les aciduries organiques, anomalies du cycle de l'urée).

Les résultats du bilan de base doivent être disponibles dans l'heure. À l'issue de ce bilan, on pourra objectiver une hypoglycémie, une hyperammoniémie, une alcalose respiratoire, une acidose lactique, une acidocétose, une insuffisance hépatique. Cependant, certaines MHM à révélation aiguë ne donnent apparemment aucune perturbation de ces examens (hyperglycinémie sans cétose, déficit en sulfite oxydase...), si bien qu'un bilan normal ne permet pas d'exclure complètement une MHM. Dans ce cas, il faut continuer la perfusion de glucose et demander un avis spécialisé.

4-TRAITEMENT ET INVESTIGATIONS EN FONCTION DES RÉSULTATS INITIAUX :

1. HYPOGLYCÉMIE :

Avant tout, il faut rechercher une cause évidente non métabolique à cette hypoglycémie notamment chez le nouveau-né (nouveau-né de mère diabétique, retard de croissance intra-utérin...). Sinon, il faut préciser le temps écoulé depuis le dernier repas (hypoglycémie postprandiale, de jeûne, anarchique). À l'examen, on recherchera une hépatomégalie en faveur d'une MHM, mais aussi un hypogonadisme, une hyperpigmentation, une petite taille en faveur d'une étiologie endocrinienne. Les premières urines après l'accès doivent être testées pour les corps cétoniques. Leur absence lors d'une hypoglycémie de jeûne est très évocatrice d'un déficit de l'oxydation des acides gras.

Les examens de laboratoire appropriés doivent être prélevés rapidement, avant la correction de l'hypoglycémie, sinon beaucoup de diagnostics peuvent être manqués : GDS, lactate, bilan hépatique, acide urique, triglycérides, CPK, LDH, bilan hormonal (insuline, GH, cortisol, peptide C). Un échantillon des premières urines doit être gardé pour réaliser la chromatographie des acides organiques. Quelques gouttes de sang seront recueillies sur papier Guthrie pour le profil des acylcarnitines. En aucun cas, ces prélèvements ne devront trop retarder la correction de l'hypoglycémie. Même si certaines investigations ne sont pas faisables dans l'urgence, il faut prélever au moins du sang sur tube hépariné, et garder les premières urines au frigo pour les envoyer plus tard au laboratoire spécialisé.

Le traitement est basé sur le sucrage IV : 0,2 mg/kg de glucose (2 ml/kg de SG10% par exemple) relayé par une

perfusion de 110 à 150 ml/kg/j de SG10% (7 à 10 mg/kg/mn), l'objectif étant de maintenir la glycémie >5,5 mmol/l (1 g/l). Un besoin en glucose > 10 mg/kg/mn est en faveur d'un hyperinsulinisme.

Le diagnostic étiologique de l'hypoglycémie sera orienté par les données cliniques et biologiques initiales. Les MHM qui sont souvent révélées par une hypoglycémie sont : l'hyperinsulinisme (hypoglycémie anarchique rebelle), certaines glycogénoses hépatiques (hypoglycémie de jeûne ± court et hépatomégalie), les anomalies de la néoglucogenèse, les déficits de l'oxydation des acides gras de l'ectogenèse (hypoglycémie de jeûne long et absence de corps cétoniques) et de la cétolyse, les aciduries organiques (acidocétose), la galactosémie, l'intolérance au fructose.

2. HYPERAMMONIEMIE :

(>110 µmol/l chez le nouveau-né, >80 µmol/l après)

Elle est due à un dysfonctionnement primitif ou secondaire du cycle de l'urée. Ses principales étiologies métaboliques sont les déficits (enzymatiques) du cycle de l'urée (l'existence d'une alcalose respiratoire en est évocatrice) et les aciduries organiques (au cours desquelles les métabolites toxiques bloquent les premières étapes du cycle de l'urée, elles s'associent aussi à une acidocétose). Elle peut aussi se voir dans toute insuffisance hépatique sévère ou après une activité musculaire accrue. Toutefois, les valeurs faussement élevées de l'ammoniémie sont fréquentes et dues au non respect des conditions de prélèvement : prélèvement non hémolysé, acheminé immédiatement dans de la glace.

Il est essentiel de mesurer rapidement l'ammoniémie dans le sang chez tout enfant suspect de MHM, car une hyperammoniémie peut passer inaperçue et priver l'enfant d'un traitement efficace. S'il n'est pas possible d'obtenir un prélèvement fiable : doser l'ammoniémie de toute façon et répéter le prélèvement dans de meilleures conditions si l'ammoniémie est élevée.

Devant toute hyperammoniémie confirmée, en plus des investigations de base sus-citées, il faudra prélever du sang pour les chromatographies des acides aminés (CAA), des urines pour les CAO, CAA et acide orotique (métabolite anormal qui s'accumule dans certains déficits du cycle de l'urée), et des acylcarnitines à partir de sang sur papier Guthrie.

Le traitement diffère en fonction des étiologies, toutefois, dans tous les cas il faut :

- Arrêter la prise de protéines
- Lutter contre le catabolisme et favoriser l'élimination de l'ammoniaque par une perfusion de 150 ml/kg/j de SG10% éventuellement associée à une insulinothérapie IV en cas d'hyperglycémie. L'épuration extrarénale doit être rapidement réalisée si $\text{NH}_3 > 500 \mu\text{mol/l}$.
- Un transfert en milieu spécialisé doit être réalisé le plus tôt possible pour compléter la prise en charge.

3. ACIDOSE MÉTABOLIQUE :

Elle est caractérisée par un $\text{pH} < 7,37$, $\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mmol/l}$

et une hypocapnie $< 27 \text{ mmHg}$. Les acidoses dans les MHM sont à trou anionique élevé ($[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 16 \text{ mmol/l}$), car il existe une accumulation d'acides organiques (corps cétoniques, lactate).

En dehors des MHM, ce type d'acidose métabolique peut être retrouvé lors des infections sévères, l'hypoxie tissulaire, la déshydratation, les intoxications (ex. salicylés)... etc.

Pour s'orienter sur le plan étiologique, il faudra rechercher les corps cétoniques dans les urines, doser le lactate sanguin, prélever des CAA plasmatiques et urinaires, une CAO, la carnitine plasmatique et un profil des acylcarnitines.

UNE ACIDOCÉTOSE importante est retrouvée dans les aciduries organiques, et les déficits de la cétolyse. Une acétonurie chez le nouveau-né est toujours pathologique et doit faire évoquer une MHM. Le traitement est basé sur un apport glucosé important (150 ml/kg/j de SG10% ± insuline). La perfusion de bicarbonate doit être évitée et réservée au cas où le pH persiste $< 7,1$ malgré la perfusion glucosée.

UNE ACIDOSE LACTIQUE :

(lactate $> 5 \text{ mmol/l}$ ($\text{VN} < 2,2 \text{ mmol/l}$)) est observée au cours des MHM liées à une anomalie du métabolisme mitochondrial (déficit de la chaîne respiratoire, du cycle de Krebs, déficit en pyruvate déshydrogénase et en pyruvate carboxylase, déficit de l'oxydation des acides gras), mais aussi au cours des glycogénoses, les anomalies de la néoglucogenèse et toute décompensation sévère d'une MHM. Une hyperlactatémie peut être retrouvée dans d'autres maladies non métaboliques telles que les convulsions, l'hypoxie, les intoxications (éthanol, biguanides), ou lorsque le prélèvement a été difficile à réaliser ou fait avec garrot. Le dosage du lactate sur LCR devrait être réalisé si le patient suspect de MHM nécessite une ponction lombaire. Une fois l'hyperlactatémie confirmée, en plus du bilan de base, d'autres explorations spécialisées (épreuve de jeûne, cycles points redox...) sont nécessaires pour préciser le diagnostic étiologique.

4. INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGÜE (IH) :

Elle peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant. Comme ses étiologies sont multiples, il est essentiel de rechercher en premier les causes traitables métaboliques (galactosémie, intolérance au fructose (sucres réducteurs urinaires), déficit de l'oxydation des acides gras (CAO, profil des acylcarnitines), tyrosinémie de type I (alpha-foeto-protein, succinylacétone), déficit de la néoglucogenèse (lactate), du cycle de l'urée (CAA, acide orotique) et maladie de Wilson (cuprémie, cupurie, céruléoplasmine), mais aussi non métaboliques (infection herpétique, intoxication au paracétamol, hépatite auto-immune par exemple).

Une forme particulière d'IH caractérisée par une hépato-encéphalopathie aiguë (vomissements, somnolence, confusion puis coma, convulsions voire décès) est appelée Syndrome de Reye. Classiquement, il fait suite à la prise de salicylés, mais en réalité il est provoqué par une atteinte mitochondriale aiguë d'origine variable. Il doit faire rechercher obligatoirement une MHM. Biologiquement, il est caractérisé par une hyperammoniémie, une hypoglycémie, une acidose métabolique et une bi-

lirubinémie normale. Les MHM incriminées sont surtout les déficits du cycle de l'urée, les déficits de l'oxydation des AG et les aciduries organiques. Le bilan étiologique doit comporter en plus du bilan de base et du bilan hépatique complet : CAO, acide orotique, CAA plasmatique et urinaire, carnitine et profil des acylcarnitines.

Le traitement symptomatique a pour but de prévenir les complications de l'IH :

- Éviter l'hypoglycémie par un apport de SG10% (>1g/Kg/h)
- Éviter l'œdème cérébral par une restriction hydrique (<2ml/kg/h) et l'encéphalopathie (régime hypo-protidique 0,5 g/kg/j de protéines).
- Éviter les hémorragies digestives (IPP), éviter tout apport de PFC en l'absence d'un syndrome hémorragique.

– Dans tous les cas, arrêter tout médicament inutile et chez le nouveau-né arrêter tout apport de galactose, fructose et protéines.

Chaque fois que possible le traitement étiologique doit être instauré rapidement (NTBC dans la tyrosinémie de type I, D Pénicillamine dans la maladie de Wilson, régime hypoprotidique et épurateurs de l'ammoniaque, dans les anomalies du cycle de l'urée... etc.).

CONCLUSION :

Le diagnostic des MHM repose souvent sur des prélèvements réalisés au moment de la décompensation aiguë. Beaucoup d'entre elles sont traitables et le pronostic ultérieur dépendra de la rapidité du traitement approprié. Quand la MHM n'est pas traitable, un diagnostic précis est aussi important à réaliser pour pouvoir proposer un

TESTS D'ÉVALUATION

Question 1 :

Parmi les maladies suivantes, quelles sont celles qui font partie des maladies héréditaires du métabolisme ?

- A. L'acidocétose diabétique
- C. Les glycosénoses
- E. Les déficits de la chaîne respiratoire

conseil génétique et un diagnostic prénatal aux parents.

Ainsi, devant tout enfant présentant une détresse aiguë, il faut évoquer les MHM en parallèle avec les causes plus fréquentes (infectieuses, toxiques...) d'autant plus que la présentation clinique est atypique ou quand une étiologie n'est pas trouvée très rapidement. Dans ces cas, il faut réaliser les prélèvements appropriés avant d'entamer la prise en charge symptomatique.

Question 2 :

Parmi les antécédents suivants, quels sont ceux qui font évoquer une MHM chez un nourrisson présentant une détresse neurologique ?

- A. Une consanguinité parentale
- B. Un oncle décédé à la période néonatale
- C. Des infections à répétition
- D. Une diversification alimentaire récente
- E. Une introduction précoce du gluten

Question 3 :

Parmi les investigations suivantes, quelles sont celles qui font partie du bilan de base devant une urgence métabolique ?

- A. Gaz du sang
- B. Cholestérolémie
- C. Glycémie
- D. Ammoniémie
- E. Hémostase

Question 1 : B-C-E
Question 2 : A-B-D
Question 3 : A-C-D-E

RÉPONSES

CONDUITE A TENIR DEVANT UN ENFANT COMATEUX

Prérequis

Les connaissances préalables que l'étudiant doit réactiver sont :

1. Mener un examen neurologique chez l'enfant (cours de sémiologie)
2. Reconnaître les signes d'hypertension intracrânienne
3. Traitement des convulsions
4. Prise en charge d'une intoxication

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Poser le diagnostic d'un coma chez l'enfant
2. Identifier les signes de gravité du coma
3. Instaurer le traitement symptomatique devant un enfant comateux
4. Citer les étiologies à évoquer en l'absence d'éléments d'orientation

Activités d'apprentissage

1. Réaliser un examen neurologique chez l'enfant
2. Évaluer l'état respiratoire chez l'enfant
3. Évaluer l'état hémodynamique chez l'enfant

INTRODUCTION

Le coma est une altération de la conscience. Il est défini cliniquement par l'absence d'ouverture des yeux et l'absence de réactions aux stimulations extérieures, même douloureuses. Ce n'est donc pas une affection en soi. Il témoigne d'une atteinte de la formation réticulée activatrice ascendante et/ou d'une atteinte des fonctions d'intégration des deux hémisphères. Le trouble porte sur la perceptivité qui dépend des structures corticales et se traduit par des réactions au monde extérieur (réponse à un ordre, orientation du regard vers la stimulation, clignement à la menace, orientation temporelle et spatiale) et sur la réactivité dépendante des structures sous-corticales et qui se traduit par des réactions à des stimulations nociceptives (grimace, ouverture des yeux, éloignement de la menace par un membre, retrait du membre stimulé, flexion ou extension stéréotypée).

L'état de coma est donc un processus évolutif dont l'évaluation doit être immédiate, précise, consignée par écrit et répétée. L'examen neurologique doit être mené en tenant compte de l'âge de l'enfant et de son développement psychomoteur, mais aussi des facteurs associés potentiels tels que fièvre, fractures associées, douleur, ou les médicaments reçus (benzodiazépines, barbituriques, morphiniques, atrophiques).

1. CONDUITE A TENIR

La reconnaissance clinique du coma ne pose aucune dif-

ficulté. Il faut toutefois s'assurer que l'absence de motricité ne résulte pas d'un syndrome de Guillain-Barré, d'une intoxication botulique, d'une myasthénie sévère au cours desquels le réflexe photo moteur est normal.

Les réactions de conversion sont de diagnostic parfois difficile. Elles correspondent à des troubles non intentionnellement produits ni simulés, comportant une perte partielle ou complète des fonctions d'intégration des souvenirs, des sensations immédiates et du contrôle des mouvements, ne pouvant pas être expliquée entièrement par une affection médicale générale ou neurologique ; ces troubles sont associés et/ou précédés par des conflits ou d'autres facteurs de stress.

Le trouble de conscience identifié, les trois aspects de la prise en charge d'un coma sont :

- évaluer, maintenir les fonctions vitales et rechercher les complications ;
- recueillir les informations cliniques et anamnestiques du diagnostic étiologique ;
- analyser les données de l'examen neurologique pour coter, évaluer la profondeur du coma et rechercher sa cause.

1.1. ÉVALUER, MAINTENIR LES FONCTIONS VITALES ET RECHERCHER LES COMPLICATIONS :

La triade Airway-Breathing-Circulation « ABC » est complétée par la mesure de la glycémie au doigt et de la température.

- La liberté des voies aériennes est vérifiée. Les fosses nasales et la cavité buccale sont aspirées. Une canule de Mayo est mise en place. Une suspicion de traumatisme

impose l'immobilisation préalable à l'ouverture des voies aériennes du rachis cervical et justifie des clichés radiologiques face et profil du rachis cervical.

- La ventilation est appréciée par :

- o la fréquence respiratoire,
- o la régularité et l'amplitude des cycles respiratoires,
- o l'existence ou non d'une cyanose, de pauses respiratoires, de signes de lutte, ou d'un encombrement trachéal et/ou bronchique,
- o la perception du murmure vésiculaire, la recherche d'un épanchement pleural,
- o la vérification de l'intégrité du thorax osseux,
- o la mesure de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) et, si besoin, des gaz du sang artériel.

L'analyse sémiologique de la ventilation apporte des informations précieuses, les troubles respiratoires pouvant répondre à la cause initiale du coma, au niveau de la souffrance neurologique ou aux complications du coma.

- o La respiration périodique de Cheyne-Stokes (séquences de mouvements respiratoires d'amplitude et de fréquence croissante puis décroissante séparées par une pause respiratoire) traduit une souffrance d'encéphalique ou mésentencéphalique supérieure ;
- o l'hyperventilation neurogène centrale avec hyperpnée et alcalose traduit des lésions d'encéphaliques ou mésentencéphaliques ;
- o les apnées une atteinte protubérantielle inférieure ;
- o la respiration ataxique une atteinte bulbaire annonçant un arrêt cardiorespiratoire imminent.
- o La dyspnée de Kussmaul (lente, à quatre temps marqués par une pause respiratoire entre une inspiration et une expiration profonde) traduit une atteinte de la partie basse du tronc ou une acidose métabolique.

Les complications ventilatoires observées au cours des comas et systématiquement recherchées sont :

- o les pneumopathies d'inhalation,
- o les atelectasies positionnelles,
- o les œdèmes aigus pulmonaires (OAP) neurogènes après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou lors d'une hypertension intracrânienne (HTIC).

L'administration d'oxygène au minimum par des lunettes nasales est systématique et l'intubation nécessaire dès que le score de Glasgow est égal ou inférieur à 8 comme en cas d'insuffisance respiratoire.

La mesure de la SaO₂ n'est pas fiable lors des intoxications au monoxyde de carbone (CO) et des méthémoglobinémies. La pose d'une sonde gastrique permet de vider l'estomac et protège les voies aériennes contre d'éventuels vomissements.

- L'hémodynamique est appréciée par les mesures du temps de recoloration capillaire, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (hypo- et hypertension).

- o Les troubles de conduction, accès de bradycardies font évoquer un œdème cérébral.

- o L'hypertension artérielle peut être la cause du coma (encéphalopathie hypertensive, accident vasculaire, néphropathie) ou la conséquence d'une souffrance du tronc cérébral, d'un œdème cérébral.

- o La pose d'une voie d'abord périphérique est toujours nécessaire. Même en l'absence de troubles hémodynamiques, elle permet les premiers prélèvements san-

guins et un hémogluco-test immédiat (hypoglycémie).

- o L'hémodynamique est restaurée si nécessaire. Hypo- et hypertension doivent être corrigées en veillant à garder/à obtenir pour objectif une pression intracrânienne normale.

- La mesure de la température centrale objective une fièvre, une hypothermie (inférieure à 35°C) qui complique certaines intoxications, les hypoglycémies et les atteintes centrales sévères, une hyperthermie majeure (supérieure à 41 °C) de cause infectieuse ou centrale. Des variations tensionnelles, thermiques ou des fréquences respiratoires et cardiaques peuvent accompagner les stimulations nociceptives et témoignent de répercussions végétatives du coma ou de sa cause. C'est lors de cette évaluation initiale que sont traitées l'hyperthermie (paracétamol), l'hypothermie (couverture de survie, couverture chauffante), les hypoglycémies (glucose : 0,5 g/kg par voie intraveineuse) et les convulsions (benzodiazépines par voie intra rectale ou intraveineuse en première intention).

1.2. RECUEILLIR LES INFORMATIONS CLINIQUES ET ANAMNESTIQUES DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Interrogatoire des parents:

Interrogatoire des parents:

Parmi les antécédents de l'enfant sont précisés : notion de prématurité, retard de croissance intra-utérin (RCIU) et souffrance périnatale, développement psychomoteur, croissance pondérale et périmètre crânien, préexistence d'un antécédent neurochirurgical, de crises épileptiques, d'une perte de connaissance, d'une maladie neurométabolique, d'une cardiomyopathie, d'une hépatopathie, d'un trouble endocrinien, d'un déficit immunitaire, d'une hémopathie ou d'un syndrome hémorragique, d'un trouble de l'hémostase, ainsi que les antécédents familiaux.

L'histoire récente est détaillée et les éléments cliniques précédant le trouble de conscience sont recherchés:

- o Troubles du comportement, irritabilité, hypotonie, convulsions, céphalées, vomissements, déficit neurologique,
- o Décalage thermique, histoire infectieuse, éruption (purpura, varicelle, herpès), voyage, contagé,
- o Syndrome polyuropolydipsique,
- o Diarrhée aiguë,
- o Prise médicamenteuse (lister les médicaments accessibles au domicile),
- o Traumatisme crânien. En faveur d'un traumatisme crânien survenu sans témoin, il faut rechercher un hématome (scalp, rétroauriculaire, périorbitaire), un hémotympan. La présence de sucre identifiée avec une bandelette réactive dans les sécrétions d'une otorrhée ou d'une rhinorrhée confirme l'origine méningée de l'écoulement.
- o Une anamnèse peu claire et/ou l'existence de stigmates cutanés de sévices font suspecter une maltraitance.

Dans tous les cas, la chronologie et l'évolutivité des symptômes sont précisées pour distinguer les causes aiguës des évolutions plus progressives.

1.3. EXAMEN NEUROLOGIQUE : PLUSIEURS OBJECTIFS

La recherche d'un syndrome méningé (raideur de la nuque) est immédiate.

Évaluer la profondeur du coma par sa cotation

Déterminer le niveau de déstructuration des activités neu-

rologiques

Rechercher des signes de focalisation qui sont en faveur d'une lésion structurale du système nerveux central (SNC). Il est évident que la distinction des objectifs d'évaluation de la profondeur et d'identification des signes de localisation est schématique, les signes neurologiques pouvant rendre compte soit de la localisation d'une lésion structurale, soit indiquer le niveau de souffrance axiale sur le principe de déstructuration selon une progression rostrocaudale.

1.3.1. COTER LA PROFONDEUR DU COMA

Le terme de coma était parfois affecté de qualificatifs (léger, profond) ou de stades (I à IV) faiblement reproductibles entre les examinateurs, ou remplacé par les termes léthargie (altération de conscience dont le patient peut être tiré lors de stimulations mais qui réapparaît dès la fin des stimulations) ou obnubilation (état au cours duquel les réponses aux questions sont plus ou moins altérées). Afin d'éviter toute confusion, la cotation des comas est faite à l'aide de scores partagés, reproductibles, simplifiant la communication des différents intervenants. Le score le plus utilisé est le score de Glasgow pour la surveillance des traumatismes crâniens. Mais il ne tient pas compte des réflexes du tronc cérébral et il est défini par la sommation de trois types d'items supposés indépendants mais qui ne le sont pas, notamment lorsque le coma est profond. Ce score n'est pas adapté aux enfants de moins de 5 ans et des versions pédiatriques ont été proposées (tableau 1- annexes).

1.3.2. SIGNES DE FOCALISATION

Ils sont évocateurs d'une lésion structurale du SNC.

Ce sont un déficit moteur, sensitif, sensoriel, un signe de Babinski unilatéral, une crise convulsive focale, des mouvements anormaux unilatéraux, une asymétrie de la motricité spontanée ou provoquée, du tonus, des réflexes ostéotendineux, cutané plantaire, cutanés abdominaux. Le côté atteint est le plus souvent opposé à celui des déficits, sauf dans les processus expansifs temporaires qui compriment le tronc sur la faux du cerveau du côté opposé. L'examen oculaire est souvent riche d'informations :

- o Paralysie du III ou du VI unilatéral, asymétrie pupillaire avec une mydriase fixe unilatérale (lésion encéphalique homolatérale). Les asymétries pupillaires évoquent des lésions structurales. Les lésions hypothalamiques donnent un myosis ipsilatéral avec un ptosis et une anhidrose. Un myosis fixe unilatéral témoigne d'une compression du III et d'un engagement sous la faux du cerveau. Les lésions du tronc cérébral donnent un myosis serré, réactif, bilatéral.

- o La déviation conjuguée permanente des yeux se fait vers la lésion si elle est sus-tentorielle, du côté opposé lorsque la lésion est sous-tentorielle.

- o Lors du réflexe oculocéphalique les globes tournent à l'inverse de la tête et dépassent la ligne médiane pour les lésions sus-tentorielles. Ils s'arrêtent sur la ligne médiane lorsque la lésion est sous-tentorielle.

Céphalées localisées, torticolis douloureux (fosse postérieure), hémotympan (fracture du rocher), hématome du scalp ou périorbitaire (fracture de la base) ne sont pas à proprement des signes de focalisation, mais leur valeur d'orientation est importante.

1.3.3. DÉTERMINER LE NIVEAU DE DÉSTRUCTURATION DES ACTIVITÉS NEUROLOGIQUES

Les items informatifs de l'examen neurologique (Tableau 2- annexe) sont la réponse à des stimulations verbale et douloureuse (score de Glasgow).

1.3.3.1. Examen des yeux

Il permet d'analyser :

- Le comportement visuel : fixation, poursuite, reconnaissance ;
- Le comportement oculaire: ouverture des yeux, clignement spontané et réflexe (réflexe cornéen, fronto-orbitaire, naso-palpébral, photopalpébral)

- o ouverture/occlusion: l'hypotonie du releveur de la paupière supérieure associée à la persistance d'une activité de l'orbitaire rend compte de l'occlusion palpébrale au cours du coma.

- L'ouverture des yeux en réponse à des stimuli verbaux et douloureux est évaluée par le score de Glasgow.

- Une occlusion bilatérale incomplète traduit un coma très profond,

- une occlusion unilatérale incomplète évoque une paralysie faciale,

- o Clignement: il témoigne du fonctionnement de la voie efférente (facial, moteur oculaire commun en cas de paralysie faciale) et de celui de la voie afférente et du lieu d'intégration qui dépend du type de stimulation. La présence d'un clignement spontané traduit la persistance d'une certaine activité de la rétillée, celle des réflexes fronto-orbitaire, photopalpébral et cornéen témoigne de l'intégrité des voies visuelles et respectivement du diencéphale, du mésencéphale de la protubérance ;

- Motricité oculaire : position spontanée, mouvements spontanés et réflexes :

- o position des globes oculaires:

- fixes, parallèles, en position axiale dans les comas très profonds

- divergents en dehors et en haut dans les comas plus légers.

- En déviation conjuguée permanente, ils regardent vers la lésion homolatérale hémisphérique ou la lésion protubérantielle controlatérale. Une déviation du regard peut traduire aussi une crise épileptique.

- Un strabisme signe une atteinte du III ou du VI,

- o Mouvements spontanés:

- Mouvements d'errance des globes oculaires ou des mouvements pendulaires horizontaux conjugués qui ne peuvent être simulés traduisent l'intégrité des voies oculomotrices (III, VI), de la protubérance et du pédoncule.

- Les opsoclonies évoquent une lésion cérébelleuse ou du tronc cérébral.

- Le *bobbing* (abaissement rapide des globes suivi d'une pause puis d'une élévation lente) indique une lésion protubérantielle bilatérale et certains nystagmus une lésion mésencéphalique,

- o mouvements oculaires réflexes: l'étude du réflexe oculo-céphalique participe à l'évaluation de la profondeur du coma, constitue un signe de localisation et oriente le diagnostic étiologique. Les globes, tout en restant parallèles, se déplacent dans le sens inverse des mouvements imprimés vivement à la tête après une rotation cervicale axiale (réflexe horizontal) ou un mouvement de flexion

extension du rachis cervical (réflexe vertical). Le réflexe vertical disparaît au niveau mésencéphalique, le réflexe horizontal au niveau protubérantiell. La présence de ce réflexe témoigne de l'intégrité des voies oculomotrices et du tronc cérébral. Il est aboli dans les comas barbituriques, par les anti comitiaux, lors d'hémorragie sous- arachnoïdienne ou de certaines lésions hémisphériques. Ce réflexe ne doit pas être recherché lorsqu'il y a notion d'un traumatisme cervical ou d'une HTIC ;

- Les pupilles: diamètre pupillaire et réflexe protomoteur
 - o diamètre pupillaire: il renseigne le niveau lésionnel et oriente le diagnostic.

- Un myosis peu réactif évoque un coma métabolique ou toxique;

- un myosis modéré réactif une souffrance diencephalique;

- un myosis serré une souffrance protubérantielle.

- Une mydriase unilatérale réactive évoque un engagement temporal (souffrance du III) ; bilatérale, en l'absence d'hypothermie et d'intoxication (atropine), elle évoque une mort encéphalique.

- Des pupilles moyennes ou dilatées (4 à 6 mm) non réactives évoquent une souffrance mésencéphalique,

- o Réflexe photo moteur: c'est le réflexe du tronc cérébral le plus spécifique et le plus sensible. Il persiste lors des intoxications ou des désordres métaboliques (alors que les fonctions protubérantielles, voire bulbaires, situées plus bas sont abolies) mais peut être difficile à voir. Son abolition unilatérale associée à une mydriase traduit une atteinte centrale ou périphérique du III, ou un engagement soit du diencephale, soit de l'uncus de l'hippocampe.

1.3.3.2. *Tonus musculaire et la motricité*

- L'extension des membres supérieurs associée à la flexion des membres inférieurs témoigne d'un état de décortication (sous- cortical étendu ou diencephale).

- L'extension en pronation des membres supérieurs avec extension des membres inférieurs est l'état de décérébration (mésencéphale).

- La réactivité globale peut aussi témoigner d'une sidération médullaire lors de traumatismes du rachis.

- L'étude du tonus et de la motricité spontanée et provoquée réalisée lors du score de Glasgow recherche dans le même temps une asymétrie (signe focal), des mouvements anormaux, une hypo- ou hypertonie, une raideur méningée. Elle est complétée par la recherche des réflexes ostéotendineux, cutanés abdominaux et plantaires.

1.3.3.3. *Réflexe de toux, réflexe oculocardiaque*

Leur absence signe une atteinte du bulbe.

1.3.4. DEUX SITUATIONS PARTICULIÈRES

- L'œdème cérébral : il doit être suspecté lors d'accès de tachycardie ou de bradycardie, de poussées tensionnelles, d'une arythmie ou de pauses respiratoires, d'épisodes d'hypertonie du tronc, de la nuque, lorsque s'installe une mydriase. Il complique les traumatismes crâniens (TC), les encéphalopathies post anoxiques, les comas hépatiques, le syndrome de Reye, les hémorragies et tumeurs intracrâniennes. Son traitement est une urgence, sans attendre une imagerie cérébrale (normo ventilation, tête surélevée de 30 %, mannitol par voie intraveineuse).

- L'engagement est un déplacement du tissu nerveux avec

compression ou incarceration, secondaire à un processus expansif intracrânien.

- o L'engagement cingulaire se traduit par un approfondissement du coma.

- o L'engagement temporal est une compression latérale du tronc par un processus sus-tentorial. Il se traduit par une mydriase aréactive homolatérale, un déficit moteur plus souvent croisé que direct et une hypertonie en flexion ou en extension.

- o L'engagement diencephalique central est aussi le fait d'un processus sus-tentorial. Il se traduit par un approfondissement du coma, une mydriase bilatérale aréactive et une rigidité de décérébration.

- o L'engagement des amygdales cérébelleuses donne un torticolis douloureux, une hypertonie de la nuque et très vite des troubles neuro-végétatifs bulbaires.

- o L'engagement des amygdales cérébelleuses donne un torticolis douloureux, une hypertonie de la nuque et très vite des troubles neuro-végétatifs bulbaires.

2. ÉTIOLOGIES DES COMAS DE L'ENFANT.

L'étiologie du coma est souvent évidente:

2.1. LÉSIONS STRUCTURELLES FOCALES OU DIFFUSES

- Traumatisme crânien

- Cause vasculaire : accident hémorragique et malformation artérioveineuse ou anévrisme; accident ischémique et thrombose ou embolie ; encéphalopathie hypertensive ; vasculopathie intracrânienne (Moya-moya) ; dissection d'une artère carotide ou vertébrale

- Effet de masse: hématome intracrânien; abcès cérébral; tumeur

- Pathologies infectieuses et inflammatoires du SNC: méningites ou méningoencéphalites infectieuses ; encéphalites inflammatoires postinfectieuses ; encéphalites auto-immunes et autres encéphalopathies

- Anoxie ischémique: après arrêt cardiaque; choc, hypotension (sepsis, hémorragie, hypovolémie)

2.2. CAUSES MÉTABOLIQUES OU TOXIQUES SANS LÉSION STRUCTURELLE :

- Équilibre hydroélectrolytique : hyper-/hyponatrémie ; acidose/alcalose ; hyper osmolarité ; sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) ; diabète insipide; correction trop rapide d'un désordre électrolytique

- Intoxication médicamenteuse, CO, alcool, opiacés

- Insuffisance hépatocellulaire

- Insuffisance rénale

- Encéphalopathie hyperocéanique de l'insuffisance respiratoire

- Maladies endocriniennes : hypoglycémie (avec et sans cétose) ; acidocétose diabétique; hypothyroïdie ; insuffisance surrénale

- Maladies héréditaires du métabolisme: anomalies du cycle de l'urée; cytopathies mitochondriales; acidose lactique congénitale; déficit de l'oxydation des acides gras

- Hypothermie/hyperthermie

2.3. COMA ET ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE

La cause est parfois non évidente. Dans ce cas, l'hémogluco-test, les données cliniques, quelques examens bio-

logiques en fonction du contexte et de l'âge (ionogramme sanguin, trou anionique, ammoniémie, acide lactique, transaminases, fonction rénale, numération formule sanguine, gaz du sang, calcémie, bandelette urinaire, recherche de toxiques dans le sang et la première miction), les prélèvements microbiologiques si un processus infectieux est suspecté (hémoculture, ponction lombaire en l'absence d'HTIC, de choc non contrôlé, de syndrome hémorragique), le scanner sans et/ou avec injection en cas de traumatisme crânien, de signe de localisation, de suspicion d'HTIC ou de saignement intracrânien, ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (en première intention en cas de suspicion d'accident vasculaire ischémique, si non parfois en seconde intention dans les autres hypothèses), plus rarement l'électroencéphalogramme (EEG) (recherche un état de mal non convulsif) orientent en règle générale rapidement. En l'absence d'orientation diagnostique initiale, il est utile de conserver un prélèvement sanguin et urinaire pour un dosage ultérieur de pyruvicémie, lactatémie, d'acides

aminés, d'acides organiques urinaires et plasmatiques. Le fond d'œil (FO) est peu réalisé en urgence. Il permet de reconnaître des hémorragies rétinienues (syndrome du bébé secoué), un œdème papillaire évocateur d'HTIC mais inconstant.

3. CONCLUSION

L'approche d'un coma chez l'enfant diffère de celle de l'adulte en raison des étiologies métaboliques potentielles, de la fréquence des causes infectieuses et de la nature particulière des causes centrales. La triade « ABC », l'hémogluco-test, une séméiologie clinique fine et précise, répétée, une enquête anamnétique rigoureuse et approfondie, la ponction lombaire qu'il faut parfois savoir faire avant le scanner et éventuellement quelques examens biologiques qu'il convient de cibler sont les éléments clés de la prise en charge.

TESTS D'ÉVALUATION

Cas clinique

- Une fille âgée de 13 ans est amenée aux urgences pour coma d'installation brutale. Un flacon de Valium est retrouvé vide à ses côtés
- L'examen clinique montre
 - Score de Glasgow = 6
 - Réaction à la stimulation douloureuse plus faible aux membres supérieur et inférieur droits
 - Pupilles en position intermédiaire
 - Respiration autonome
 - Hémodynamique correcte

Question 1- Quels sont les examens complémentaires à demander ? Justifier

- L'injection d'Anexate permet à l'enfant de retrouver un état de conscience normal avec un score de Glasgow = 15/15 mais elle garde encore une hémiplégie. Une heure après de nouvelle altération de l'état de conscience avec à l'examen: mydriase unilatérale aréactive avec hémiplégie droite

Question 2- quelle complication vous suspectez ? justifier

Question n° 1 :
Réponse : hémogluco-test ; recherche de toxique au niveau sanguin, gastrique et urinaire scanner cérébral car la patiente présente une hémiparésie droite. La recherche d'une lésion cérébrale structurale est indispensable

Question n° 2 :
Réponse : un engorgement temporal en raison de la mydriase unilatérale aréactive.

RÉPONSES

ANNEXES

Tableau 1. Comparaison des échelles de coma de Glasgow adulte et pédiatrique (moins de 5 ans).

Adulte	Pédiatrique	Notation
Ouverture des yeux		
Spontanée		4
Sur ordre		3
A la douleur		2
Pas de réponse		1
Meilleure réponse verbale		
Orientée	Parole, gazouille, babille	5
Confuse	Pleurs, consolable	4
Paroles inappropriées	Pleurs, inconsolables	3
Sons incompréhensible à la douleur		2
Aucune		1
Meilleure réponse motrice		
Obéit à l'ordre	Spontanée	6
Localise la douleur	Retrait au toucher	5
Flexion-retrait à la douleur	Évitement à la douleur	4
Flexion stéréotypée	Flexion stéréotypée	3
Extension stéréotypée	Hypertonique- extension	2
Pas de réponse	Flasque	1
3-15		Total

Tableau 2. Déstructuration rostrocaudale. Niveau de l'atteinte neurologique suspectée au cours d'un coma.

Niveau lésionnel	Éveil (disparaît au niveau lésionnel)	Réflexes du TC (disparaît au niveau lésionnel)	Diamètre pupillaire	Tonus/motricité	Respiration	Se souvenir
Cortex	Réponse verbale, aux ordres. Poursuite oculaire (+ si cortex occipital normal). Clignement à la menace			Si cortex normal : réaction adaptée/ localise la douleur		Non clignement égale aussi cécité corticale, diplégie faciale, lésion réticulaire
Sous-cortical	Ouverture des yeux			Réaction en flexion non ocalisatrice/ évitement		Paralysie faciale bilatérale égale ouverture permanente des yeux
Diencephale		Fronto-orbiculaire Nasopalpébral (RPM + mais se relâche)	Myosis réactif	Mimique Hypertonie oppositionnelle Flexion de décortication	Cheyne- Stokes	
Mésencéphale		Photo moteur bilatéral Photopalpébral ROC/ROV verticaux	Mydriase (4-6 mm) aréactive bilatérale ou unilatérale (III : anisocorie) ou normales réactives	Hypertonie Extension de décérébration	Hyperventilation neurogène	
Protubérance		Cornéen ROC/ROV horizontaux	Myosis punctiforme	Réactivité nulle Hypotonie flasque/ hypertonie, opisthotonos des engagements	Apnées	Occlusion palpébrale du réflexe cornéen impossible en cas de Paralysie faciale
Bulbe		Oculocardiaque Réflexe de toux	Mydriase bilatérale aréactive (>9mm)	Réactivité nulle	Ataxique/gasps	

DIAGNOSTIC D'UNE ADÉNOPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Prérequis

Anatomie du tissu lymphoïde

Anatomie du cou

Rôle physiologique du tissu lymphoïde

Les objectifs éducationnels

A la fin de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

1. Reconnaître une adénopathie en fonction de son siège
2. Préciser les caractéristiques cliniques d'une adénopathie
3. Reconnaître les intumescences ganglionnaires banales à partir des données sémiologiques
4. Décrire les caractéristiques cliniques d'une adénopathie suspecte de malignité
5. Orienter et planifier la stratégie d'exploration d'une adénopathie périphérique en fonction de ses caractéristiques et de son contexte.
6. Indiquer un prélèvement ganglionnaire
7. Identifier, en se basant sur les données anamnestiques et cliniques les principales étiologies d'une adénopathie périphérique.

Activités d'apprentissage

- Mener un interrogatoire devant un enfant qui consulte pour adénopathie périphérique.
- Examiner les différentes aires ganglionnaires périphériques et dégager les caractéristiques d'une adénopathie palpée.
- Rechercher une splénomégalie et une hépatomégalie à l'examen physique
- Interpréter une numération formule sanguine et en dégager les éléments d'orientation étiologique devant une adénopathie.
- Réaliser un résumé structuré de l'observation d'un patient qui présente une (des) adénopathie(s).

INTRODUCTION :

L'examen des aires ganglionnaires fait partie de l'examen systématique de l'enfant. On définit une adénopathie périphérique (ou superficielle) par l'augmentation du diamètre du ganglion au-delà de 1cm dans les aires cervicales et axillaires et 1.5 cm dans les aires inguinales. Elle constitue un motif fréquent de consultation en pédiatrie et souvent une source d'angoisse pour la famille. Bien que ces adénopathies soient souvent d'observation très banale chez l'enfant, elles peuvent parfois poser un problème étiologique. La démarche diagnostique doit être logique basée sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet et des examens complémentaires orientés en fonction de l'étiologie suspectée. Chez l'enfant, les causes infectieuses (locorégionales ou générales bénignes) sont les plus fréquentes. Dans tous les cas, la prescription d'un traitement corticoïde doit être proscrite avant d'avoir un diagnostic étiologique certain.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

L'augmentation du volume d'un ganglion peut être la conséquence de :

- ☒ - Une réponse locale ou générale du système immunitaire à une infection
- ☒ - Une maladie qui entraîne un déséquilibre du système immunitaire : collagénose...
- ☒ - Une affection maligne du tissu hématopoïétique, particulièrement du tissu lymphoïde
- ☒ - Une propagation de métastases cancéreuses par voie lymphatique, le ganglion constitue une zone d'arrêt.

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Une adénopathie peut être découverte chez l'enfant à l'occasion de :

- ☒ - Constatation d'une tuméfaction par les parents
- ☒ - Sensation de gêne ou douleur liées au caractère inflammatoire du ganglion

- ☒ Signes de compression (dysphagie, dysphonie, dyspnée...)
- ☒ Découverte fortuite lors d'un examen clinique pour un autre motif de consultation

3. DEMARCHE DIADIAGNOSTIQUE

Elle est basée sur un interrogatoire minutieux et un examen clinique détaillé permettant ainsi d'orienter les explorations.

3.1. L'INTERROGATOIRE

Constitue un temps essentiel de l'enquête étiologique, permet de rechercher :

- La présence de cas similaires dans la famille; la notion de contagio tuberculeux; les conditions socio-économique de la famille
- Antécédents personnels de l'enfant: infections récidivantes, pathologie chronique...
- Infections ORL récentes ou récidivantes
- Notion d'élevage d'animaux (chats, chiens),
- Vaccination en particulier ROR et BCG,
- Date de début: l'ancienneté 3-4 semaines fait en général la différence entre une évolution aiguë et chronique ;
- Mode de début: brutal ou progressif
- Circonstances d'apparition : contexte d'infection ou bien isolée de façon insidieuse
- Modalités évolutives : Augmentation progressive ou stabilité ou régression
- Caractère douloureux ou non
- Signes associés: fièvre, altération de l'état général, amaigrissement ;
- Traitements déjà reçus (antibiotiques, corticoïdes...).

3.2. L'EXAMEN CLINIQUE:

Un examen clinique détaillé doit préciser :

A. LES CARACTÉRISTIQUES DE L'ADÉNOPATHIE:

Examiner tous les territoires ganglionnaires superficiels et réaliser un schéma simple des différentes localisations ganglionnaires avec les mensurations afin de suivre l'évolution ultérieure :

- ☒ Localisation et nombre : Apprécier le nombre d'adénopathies, leur caractère uni ou bilatéral ±symétrique, leur appartenance à une même chaîne ou à des chaînes ganglionnaires différentes. Les aires ganglionnaires les plus fréquemment atteintes chez l'enfant sont cervicales en tout premier lieu (ganglions retro auriculaire, sous occipital, spinaux, jugulo-carotidiens, sous mentonnier, sous mandibulaire, sous angulo-maxillaire, pré-tragien, et les creux sus-claviculaires), axillaires ou inguinales plus rarement. L'atteinte d'autres aires est plus rare (ganglions pré-auriculaires, épitrochléens, sus-claviculaires, poplités) mais pratiquement toujours pathologique.
- ☒ Taille de l'adénopathie : Les ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux sont souvent palpables au cours de l'enfance, sans pour autant qu'il s'agisse d'adénopathies. Ces ganglions palpables non pathologiques sont de petite taille, ils gardent la forme et la consistance d'un ganglion normal.

* Un ganglion cervical ou axillaire n'est une adénopathie que si ≥ 1 cm.

* Seuls les ganglions inguinaux ≥ 1.5 cm sont pathologiques

* Les ganglions épi-trochléens sont pathologiques à partir de 0.5cm

* Tout ganglion sus-claviculaire palpable est pathologique.

- ☒ Consistance: dure, ferme, molle, ou fluctuante
- ☒ Mobilité par rapport à la peau et aux plans profonds
- ☒ Signes inflammatoires locaux: L'existence d'une douleur spontanée ou déclenchée par la palpation et/ou autres signes locaux inflammatoires sont des éléments importants qui orienteront préférentiellement vers une origine infectieuse.
- ☒ Aspect de la peau en regard, on recherche un ramollissement au centre ou un début de fistulisation typiques des adénites abcédées.

B. LES SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS:

- ☒ - Examiner les territoires drainés par les ganglions en question à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse locorégionale: ORL, cutanéomuqueuse
 - ☒ Evaluer la croissance staturo-pondérale; l'état général de l'enfant
 - ☒ Rechercher une pâleur, une fièvre, une éruption cutanée, un syndrome hémorragique; une hépatosplénomégalie; une masse abdominale.
- Au terme de cette enquête le médecin doit répondre à deux questions :
- ☒ S'agit-il vraiment d'une ADP ?
 - ☒ Cette ADP justifie-t-elle une exploration

3.3. S'AGIT-IL VRAIMENT D'UNE ADP ?

Dans la plupart des cas la clinique permet d'éliminer les autres tuméfactions qui se développent en regard des territoires ganglionnaires.

Quel que soit la localisation: éliminer un abcès chaud, un kyste sébacé (rénitent), un lipome (ferme, oblongue, très mobile).

Au niveau cervical :

- Région médiane :
 - goitre thyroïdien
 - kyste du tractus thyroïdial (formation lisse, arrondie, élastique, visible lors de la mise du cou en hyperextension)
 - kystes épidermoïdes : faciles à reconnaître quand ils s'accompagnent d'une fistule congénitale du cou
- Ces tuméfactions sont mobiles à la déglutition
- Région latérale : tumeurs embryonnaires, fistules congénitales du cou
- Région sus-hyoïdienne latérale: tumeurs des glandes salivaires

Au niveau inguinal:

- Une hernie inguinale: tuméfaction impulsive à la toux
- Un testicule ectopique: la bourse correspondante est vide
- Un kyste du cordon
- Une hernie de l'ovaire chez la petite fille

3.4. CETTE ADP JUSTIFIE-T-ELLE UNE EXPLORATION ?

Dans la plupart des cas les données de l'examen clinique permettent d'orienter très spécifiquement la recherche étiologique:

A. DES INTUMESCENCES GANGLIONNAIRES BANALES

Dont les caractéristiques sont les suivants:

- Ganglion unique ou plusieurs ganglions cervicaux hauts, bilatéraux et symétriques, souples et indolores.
- Volume < 1 cm
- Platitude
- Consistance souple
- Mobiles, indolores, chroniques

Dans ce cas :

- Aucune exploration n'est nécessaire
- Rassurer la famille
- Proposer une nouvelle consultation en cas de modification des caractéristiques des ganglions et/ou apparition d'autres symptômes.

B. IL EXISTE UNE ÉTIOLOGIE CLINIQUEMENT ÉVIDENTE

Quatre situations :

- ADP localisée d'origine infectieuse locorégionale : apparition brutale, aspect inflammatoire local, pas de signes de malignité, fièvre associée, Infection dans le territoire de drainage :
- Angine streptococcique
- Adénite d'allure primitive
- Infection dentaire
- Panaris
- Infection du cuir chevelu, d'un membre...

Dans ce cas, pas d'indication à explorer l'ADP, il faut juste traiter sa cause

- ADP avec un contexte très évocateur d'une pathologie générale:

L'adénopathie n'est pas isolée, elle s'intègre dans un tableau plus riche :

- Leucémie : ADP multiples+purpura + douleurs osseuses +splénomégalie
- Bécégite: ADP axillaire gauche +/- ADP cervicales chez un nourrisson vacciné par le BCG
- Fièvre éruptive : Rubéole, MNI, Kawasaki....
- Griffure de chat : Porte d'entrée, ADP 8 jours après inoculation.
- Maladie inflammatoire ou contexte évocateur : LED, STILL....

Toutes ces situations doivent être confirmées par leurs examens spécifiques

- ADP d'allure tumorale suspecte de malignité :
- ADP très volumineuse, > 3 cm, d'évolution rapidement progressive
- Dure, indolore, fixée
- Ayant perdue sa forme normale et/ou compressive, adhérent ou infiltrant les plans de voisinage
- Le siège sus-claviculaire : est très suspect de malignité
- Accompagnée de signes généraux suspects (amaigrissement, fièvre prolongée inexpliquée, sueurs nocturnes profuses)...

Ce type d'ADP nécessite avant tout une confirmation histologique urgente.

- Dans tous les autres cas : une stratégie d'explorations complémentaires doit être définie

3.5. STRATEGIE D'EXPLORATION D'UNE ADENOPATHIE PERIPHERIQUE :

Si on n'a pas d'orientation étiologique claire après anamnèse et examen clinique on doit suivre une démarche systématique devant une ou plusieurs ADP afin d'en déterminer la cause (Annexe 2).

A. BILAN DE PREMIÈRE INTENTION

- un hémogramme avec frottis sanguin
- Un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines, fibrinémie, protéine C réactive).
- Une radiographie pulmonaire et une IDR à la tuberculine
- Des sérologies spécifiques en fonction de l'orientation clinique: mononucléose infectieuse, cytomégalovirus, toxoplasmose, rubéole, VIH...

Au terme de ce bilan, on peut se retrouver devant 2 situations :

1. Une étiologie est identifiée ou très probable, dans ce cas on va demander des examens plus spécifiques pour confirmer le diagnostic selon l'orientation :
- Un myélogramme en cas de cytopénies à la recherche d'une leucémie.
- Sérologies virales : si syndrome mononucléosique à la NFS
- Autres, selon l'orientation: sérologie de la leishmaniose, bilan immunitaire, chromatographie des acides aminés, anticorps antinucléaires...
2. Aucune orientation étiologique : dans ce cas on va procéder au prélèvement du ganglion.

B. LE PRÉLÈVEMENT GANGLIONNAIRE

- L'abord direct de l'ADP n'est pas toujours indispensable. Au préalable on effectuera toujours la recherche d'ADP profondes par échographie et/ou scanner thoraco-abdominal.

- Techniques de prélèvements :

✕* La cyto-ponction ganglionnaire :

C'est une Ponction-aspiration à l'aiguille fine afin de réaliser une étude cytologique et microbiologique du liquide ponctionné. Indiquée si aucune étiologie n'a pu être identifiée ou évoquée après la mise en œuvre du bilan de première intention et des examens orientés : Peut-être contributive au diagnostic en montrant :

- Pus : adénite à pyogènes, tuberculose
- Suc GG : coloration MGG
- Des cellules cancéreuses d'allure primitive ou secondaire : une biopsie devra alors confirmer les données de la cytologie dans ce cas.

NB. La biopsie ganglionnaire, si disponible, est préférable car la négativité de la cytoponction ne doit jamais rassurer le médecin, et il faut le plus souvent compléter par la biopsie ganglionnaire.

✕* La biopsie ganglionnaire:

C'est le prélèvement ganglionnaire de choix. Elle consiste à faire l'ablation chirurgicale d'un ganglion. Lorsque plusieurs territoires ganglionnaires sont atteints on privilégiera celui dont l'abord chirurgical est d'accès le plus facile en évitant les ganglions de siège inguinal ou axillaire souvent remaniés.

La biopsie est indiquée:

- si les caractéristiques cliniques sont d'emblée inquié-

tantes avec une ADP non inflammatoire localisée faisant en priorité suspecter une étiologie tumorale maligne

- si bilan initial ± ponction ganglionnaire non contributives

- si bilan initial et ponction sont en faveur d'une cause maligne

Peut montrer: une tuberculose, un lymphome, une métastase cancéreuse, ou bien un aspect inflammatoire banal...

4. PRINCIPALES ETIOLOGIES DES ADENOPATHIES SUPERFICIELLES:

Les étiologies sont nombreuses, dominées par les infections. Nous insistons sur les plus fréquentes.

4.1. ADP GENERALISEES :

A. ADÉNITES INFECTIEUSES :

a.1. Adénites Virales : sont le plus souvent généralisées.

- La mononucléose infectieuse (MNI) :
 - Région cervicale++
 - ADP fermes, mobiles; sensibles, pas de suppuration
 - Signes associés : angine érythémato-pultacée, splénomégalie, éruption maculo-papuleuse induite par les β lactamines...
 - syndrome mononucléosique (lymphocytes hyperbasophiles)
 - Diagnostic: sérologie du virus Epstein Barr
- L'infection à VIH : le contexte familial ou l'anamnèse sont souvent évocateurs. Une polyadénopathie traitante doit faire rechercher des facteurs de risque et faire pratiquer une sérologie VIH.
- Autres : CMV, rubéole...

a.2. adénites parasitaires :

- La toxoplasmose acquise:
 - le plus souvent asymptomatique.
 - ADP généralement multiples, cervicales, peu volumineuses, mobiles, peu ou pas douloureuses, pas de suppuration, disparaissent lentement.
 - Le diagnostic : la sérologie toxoplasmose
- La leishmaniose:
 - Triade : pâleur, fièvre, splénomégalie
 - les ADP sont au deuxième plan, modérées, fermes, mobiles et indolores.
 - Diagnostic: sérologie, PCR sur sang, corps de leishmanies au niveau de la moelle osseuse.

B. HÉMOPATHIES MALIGNES :

b.1. Leucémies aigues :

- ADP multiples, non inflammatoires.
- Signes associés: pâleur, purpura, douleurs osseuses, splénomégalie et/ou hépatomégalie, fièvre prolongée, altération de l'état général...
- L'hémogramme est presque toujours anormal (cytopénies, leucopénie ou hyperleucocytose...)
- Diagnostic : devant un tableau qui évoque une leucémie on n'a pas besoin de prélever le ganglion. Le diagnostic positif repose sur la ponction médullaire en urgence. Un frottis sanguin peut montrer inconstamment des blastes périphériques.

b.2. Lymphomes non hodgkiniens(LMNH) et plus rarement hodgkiniens :

- Souvent ADP multiples cervicales ± autres territoires de progression très rapide (LMNH).
- Une ADP peut être isolée ou un paquet ganglionnaire unilatéral, non inflammatoire, non douloureux qui grossit lentement (LMH)
- ADP profondes associées: médiastinales (lymphoblastiques T), intra-abdominales (Burkitt).
- Les ADP Peuvent être trompeuses inflammatoires (lymphome anaplasique)
- Signes généraux : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes très évocateurs mais non spécifiques.
- Diagnostic histologique : la biopsie ganglionnaire

b.3. Les métastases ganglionnaires des tumeurs:

- ADP très dures et fixes; parfois volumineuses, surtout cervicales.
- Il peut s'agir de cancer du cavum (adolescent++), neuroblastome, carcinome du nasopharynx, rhabdomyosarcome de la tête et du cou...

C. ADP IMMUNO-ALLERGIQUES ET DYSIMMUNITAIRES

- Maladies inflammatoires : Still, LED, dermatomyosite..
- Maladies immuno-allergiques : maladie sérique, Phénylhydantoïnes...

D. HISTIOCYTOSES RÉACTIONNELLES ET ACCUMULATIVES :

- Histiocytose Langerhansienne :

Dans les formes disséminées chez le petit enfant; les adénopathies sont fréquentes, généralisées et de volume modéré.

Autres signes plus marqués: Hépatomégalie, splénomégalie, éruption cutanée, fièvre prolongée, otorrhée chronique ...

Le diagnostic : Etude immuno-histochimique de la biopsie ganglionnaire (CD1a)

- Autres : Rosai Dorfman, maladies de surcharge (Gaucher, Nieman-Pick...)

4.2. ADP SUPERFICIELLES LOCALISEES

A. ADP CERVICALES :

a.1. ADP microbiennes à germes banals : Sont de loin les plus fréquentes

- La région cervicale++, rarement dans la région axillaire ou inguinale.
 - Jeune enfant : ++, Fièvre
 - Le ganglion est inflammatoire et peut évoluer vers le ramollissement.
 - L'infection peut diffuser localement réalisant un adénophlégon.
 - Polynucléose neutrophile ; élévation de la VS et de la CRP est habituelle.
 - Souvent à staphylocoque ou à streptocoque secondaires à une porte d'entrée ORL, dentaire, rhinopharyngée ou cutanée..
 - Le traitement est basé sur l'antibiothérapie.
 - Le prélèvement ganglionnaire est souvent non nécessaire
- a.2. ADP mycobactériennes :
- ADP primaire satellite d'une primo-infection tuberculeuse ou ADP tuberculeuse secondaire, souvent associée à des signes généraux : sueurs, fièvre, amaigrissement

ment. L'IDR à la tuberculine est souvent positive.

- Adénite à mycobactéries atypiques
- Ponction ganglionnaire (confirmation bactériologique) + biopsie (granulome épithélioïde géantocellulaire centré par du caséum chez immunocompétent).
- Traitement: les antituberculeux.

a.3. Maladie de Kawasaki : fièvre, ADP souvent cervicales, rush cutané, perlèche, atteinte des extrémités...

B. ADP AXILLAIRES :

- Infection de la main, doigts
- Bécégite : ADP axillaire gauche chez un nourrisson vacciné par le BCG. Peut-être locorégionale avec ADP cervicales gauches ou même disséminée avec ADP controlatérales, hépato-splénomégalie imposant la recherche d'un déficit immunitaire.
- Griffes de chat : ADP 2-4 semaines après la griffure et dans son territoire. Les ganglions ont une taille variable, élastique, mobile, indolore ou sensible, non inflammatoire. Diagnostic : sérologie spécifique, PCR sur le liquide de ponction ganglionnaire ou par biopsie ganglionnaire qui montre une lésion granulomateuse avec micro abcès.

C. ADP INGUINALES:

- Infection bactérienne des membres inférieurs
- Dermatoses fessières du nourrisson
- Tumeurs osseuses ou musculaires des membres inférieurs

D. AUTRES :

- ADP occipitales : cuir chevelu (pédiculose, teigne, dermatose séborrhéique..)
- ADP pré-auriculaires : infection chronique des yeux, paupières

5. CONCLUSION :

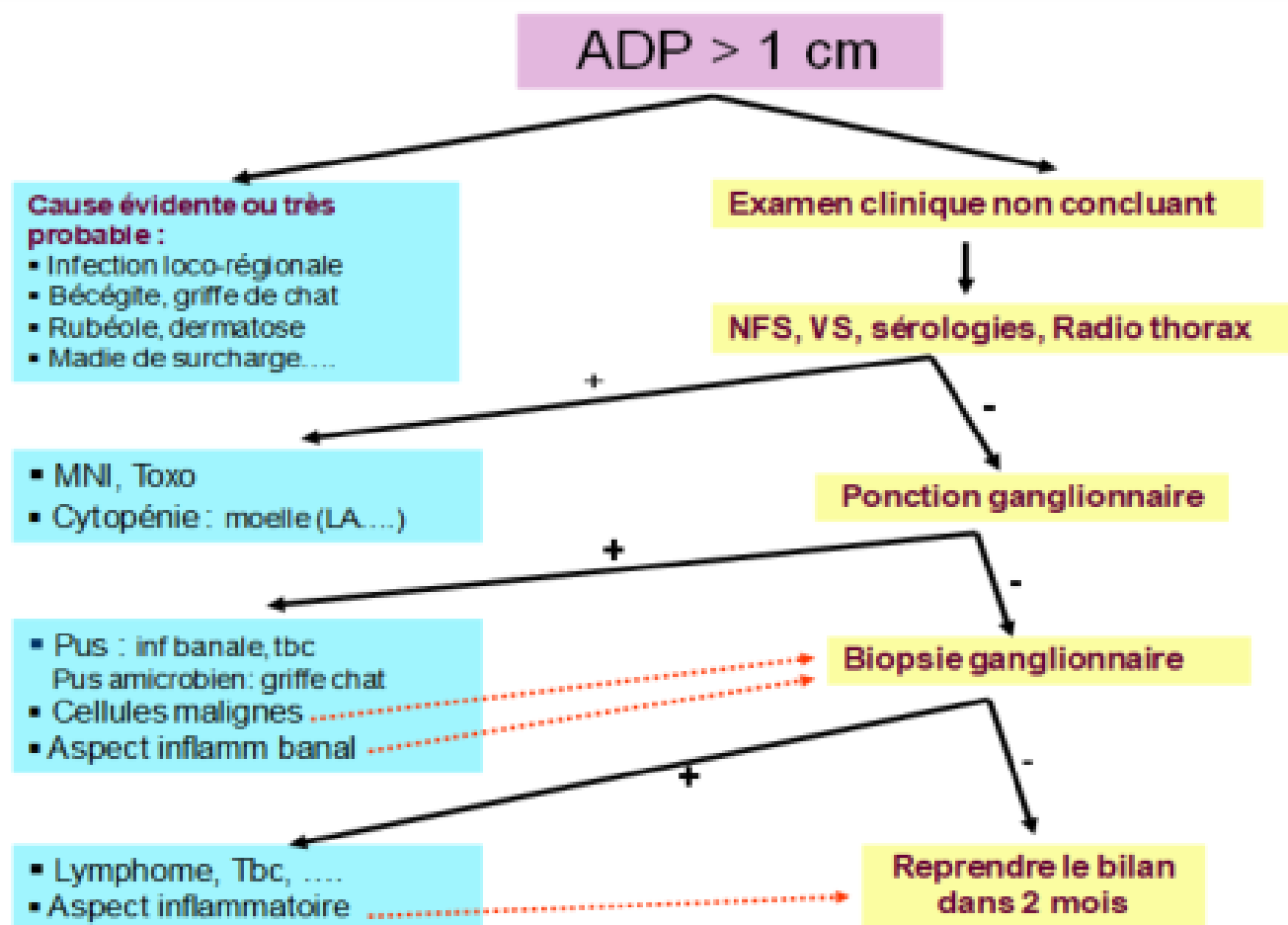
L'existence chez l'enfant d'une ou de plusieurs adénopathies cervicales, est un motif fréquent de consultation. Les étiologies sont multiples dominées par les infections. Cependant devant toute adénopathie, la hantise est de méconnaître une infection grave ou une hémopathie maligne. En pratique, la démarche diagnostique doit être méthodique et rigoureuse. En l'absence de diagnostic, toute corticothérapie aveugle doit être proscrite.

ANNEXES

ANNEXE 1. TABLEAU DES TERRITOIRES DE DRAINAGE LYMPHATIQUE

Sous-maxillaire	Langue, glandes sous maxillaire, lèvres, bouche, conjonctives
Sous-mentonnier	Lèvre inférieure, plancher buccal, pointe de la langue, peau de la joue
Jugulaire	Langue, amygdales, parotide, pavillon de l'oreille
Cervical postérieur	Cuir chevelu, cou, peau des bras et pectoraux, ganglions thoraciques, cervicaux et axillaires
Sous occipital	Cuir chevelu et tête
Rétro auriculaire	Conduit auditif externe, cuir chevelu, pavillon de l'oreille
Pré-tragien	Paupières et conjonctives, région temporale, pavillon de l'oreille
Sus claviculaire droit	Médiastin, poumons, œsophage
Sus claviculaire gauche	Thorax, abdomen par le canal thoracique
Axillaire	Bras, paroi thoracique, seins
Epitrochléen	Face cubitale de l'avant-bras et de la main
Inguinal	Pénis, scrotum, vulve, vagin, périnée, région fessière, partie inférieure de la paroi abdominale, partie inférieure du canal anal

ANNEXE2 : ALGORITHME D'EXPLORATION D'UNE ADÉNOPATHIE (ADP) SUPERFICIELLE



TESTS D'ÉVALUATION

I/ Devant chaque proposition identifiée par un chiffre, vous inscrivez la (ou les) lettre(s) identifiant le (ou les) complément(s) qui lui correspond (ent). Un complément peut être utilisé zéro fois, un ou plusieurs fois.

Propositions :

- 1- les intumescences ganglionnaires banales.
- 2- Les ADP suspectes de malignité.

Compléments :

- A- Sont souvent des ADP volumineuses.
 - B- sont indolores et mobiles.
 - C- sont < 1 cm, mais chroniques.
 - D- Sont des ADP fermes infiltrant les plans de voisinage.
 - E- L'hémogramme peut être normal.
-
-

II/ Une poly-adénopathie généralisée implique toujours les examens suivants (répondre par Vrai (V) ou Faux (F)).

- A- Une ponction ganglionnaire.
 - B- Une biopsie ganglionnaire.
 - C- Un examen tomo-densitométrique thoraco-abdominal.
-

III/ Des adénopathies cervicales postérieures de la taille d'une noisette doivent faire rechercher avant tout :

- A- Une infection du cuir chevelu.
 - B- Une rubéole.
 - C- Une MNI ;
 - D- Une leucémie aiguë.
 - C- Un lymphome.
-

IV- Chez un enfant âgé de 7 ans, on découvre des adénopathies de 1 à 4 cm de diamètre, fermes, légèrement sensibles des aires cervicales, axillaires et inguinales. La rate déborde le rebord costal gauche de 3 cm, les amygdales sont hypertrophiées et érythémateuses. L'état général est conservé. L'hémogramme donne les valeurs suivantes :

- G.B. : 22.300/mm³ dont 70 % des lymphocytes.
- Hb : 11,5 g % ml.
- Plaquettes : 153.000/mm³.
- Présence sur le frottis d'un grand nombre de mononucléaires hyperbasophiles.

Le diagnostic le plus probable est :

- A- Leucémie aiguë.
 - B- Leishmaniose viscérale..
 - C. MNI.
 - D- Rubéole.
 - E- Lymphome.
-

V/ Un enfant âgé de 10 ans qui se plaint depuis une semaine de poly-adénopathies cervicales et inguinales de 1 à 3 cm de diamètre, une splénomégalie débordant le rebord costal gauche de 3 cm, associées à des gingivorragies et des douleurs osseuses.

L'hémogramme montre :

- G.B. : 17.500/mm³ dont 80% des lymphocytes.

- Hb : 9,2 g % ml.

- Plaquettes : 65.000/mm³.

Le diagnostic le plus probable est :

A/ Leishmaniose viscérale.

B/ Leucémie aiguë.

C/ Collagénose.

D/ Tuberculose.

E/ Mononucléose infectieuse.

VI/ Un médecin découvre chez un adolescent une ADP sus-claviculaire de 2 cm , ferme et indolore, associée à une fièvre à 38° sans porte d'entrée cliniquement décelable. Il lui prescrit un anti-inflammatoire et demande de le revoir dans 15 jours. Au 2ème examen, l'ADP a augmenté de 2 cm. Il demande les examens suivants qui s'avèrent normaux (NFS, VS, Rx thorax) ainsi qu'une IDR à la tuberculine négative.

1- Quel est l'examen indispensable à faire ?

A/ Sérologie de la toxoplasmose.

B/ Sérologie de la MNI.

C/ Médullogramme.

D/ Ponction ganglionnaire.

2- Les examens précédents sont normaux et la ponction ganglionnaire n'a montré qu'un aspect inflammatoire banal
». Quelle sera votre conduite ?

A/ Rassurer la famille et ne rien faire.

B/ Rassurer la famille et refaire un nouveau bilan dans 1 à 2 mois.

C/ Faire systématiquement une biopsie ganglionnaire.

I/ 1 : B - C - E.
2 : A - D - E.
II/ A : F.
B : F.
C : F.
III/ A - B.
IV/ C.
V/ B.
VI/ 1 : D.
2 : C.

RÉPONSES

DIAGNOSTIC D'UNE ANÉMIE CHEZ L'ENFANT

Prérequis

- ☒ Les constantes de l'hémogramme (cours d'hématologie)
- ☒ L'anémie hémolytique (cours d'hématologie)
- ☒ Le métabolisme du fer (cours de biochimie)
- ☒ L'hémoglobine (cours de biochimie)

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Poser le diagnostic d'une anémie à partir des données de l'examen clinique et l'hémogramme
2. Evaluer la sévérité d'une anémie en fonction de la tolérance clinique
3. Evoquer, devant une anémie récente une hémorragie extériorisé ou interne
4. Identifier les principales causes d'une anémie aiguë par hyperhémolyse
5. Chercher les éléments cliniques et paracliniques en faveur du diagnostic positif d'une anémie carencielle
6. Identifier les principales étiologies d'une anémie carencielle
7. Prescrire un traitement curatif d'une anémie carencielle
8. Réunir à partir des données anamnestiques, cliniques et biologiques les arguments en faveur d'une anémie hémolytique constitutionnelle
9. Expliquer les principes thérapeutiques des hémoglobinopathies les plus fréquentes (la bêta thalassémie homozygote et la drépanocytose)
10. Poser l'indication d'un myélogramme chez un enfant anémique
11. Evoquer les principales causes d'anémie chez un nouveau-né

Méthodes et activités d'apprentissage

Activités dans le stage :

- ☒ Mener un interrogatoire à la recherche d'arguments en faveur d'une anémie carencielle
- ☒ Rechercher des signes cliniques en faveur d'une anémie mal tolérée.
- ☒ Rechercher à l'examen physique les signes en faveur d'une hémolyse
- ☒ Lecture de dossiers et de carnets de suivis de malades suivis pour hémoglobinopathie,

INTRODUCTION

L'anémie représente, dans notre pays une cause importante de morbidité et de mortalité de l'enfant. Cela tient principalement à la fréquence, à la fois, des causes carencielles souvent liées à une erreur diététique et des causes constitutionnelles de par la situation géographique de la Tunisie et de la forte consanguinité dans certaines régions.

1- DÉFINITION D'UNE ANÉMIE

L'anémie est définie par une baisse de la masse globulaire totale. Faute de pouvoir la mesurer de façon routinière, on parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à la moyenne moins 2 déviations standards pour l'âge et le sexe du patient. C'est ainsi, on parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 14,5 g/dl chez le nouveau-né, inférieur à 11g/dl chez l'enfant de moins de 2 ans, et inférieur à 11,5 g/dl au-delà de l'âge de 2 ans.

2- DIAGNOSTIC POSITIF

2.1- CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Pâleur associée ou non à un ictère
- Troubles digestifs : anorexie, diarrhée chronique
- Stagnation ou retard de croissance
- Fièvre, infections à répétition en particulier broncho-pulmonaires
- Diminution de l'activité physique et intolérance à l'exercice
- Asthénie, diminution de l'attention
- Saignement, douleurs osseuses...

2.2- L'INTERROGATOIRE DOIT PRÉCISER

A) LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ET PERSONNELS DU PATIENT

- Une éventuelle consanguinité et des cas similaires dans la famille +++
- Les conditions de la grossesse et de l'accouchement : poids de naissance, ictère en période néonatale
- Le mode d'alimentation +++
- La notion de géophagie
- L'existence de troubles digestifs chroniques

B) HISTOIRE DE LA MALADIE

- Date d'apparition de la pâleur
- Début brutal ou progressif
- Existence d'un facteur déclenchant de la pâleur (alimentaire, médicamenteux)
- Retentissement sur l'activité de l'enfant et sur son état général
- Les signes associés : ictère, saignement, douleurs, modification de la couleur des urines...
- Effets éventuels des traitements déjà institués

2.3- L'EXAMEN CLINIQUE

- Recherche un ictère, une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies, un purpura.
- Apprécie le développement staturo-pondéral,
- Détecte des anomalies morphologiques : faciès particulier, anomalies squelettiques, troubles de la pigmentation cutanée...
- Recherche des signes de mauvaise tolérance de l'anémie : polypnée, signes d'insuffisance cardiaque, altération de la conscience et état de choc.

2.4- LES EXAMENS DE LABORATOIRE

- Initialement, ils doivent être limités au seul hémogramme, sauf si le médecin est déjà orienté par les données de l'anamnèse et de l'examen physique.
- L'hémogramme fournit des données précieuses pour l'orientation diagnostique. On tiendra compte :
 - du chiffre de l'hémoglobine (Hb) exprimé généralement en grammes pour 100 ml ;
 - du volume globulaire moyen (VGM) : les valeurs normales du VGM sont comprises entre 80 et 100 fl ou μm^3 chez l'adulte. En pédiatrie, la limite inférieure du VGM est égale à $70 + \text{l'âge en années}$, la limite supérieure est égale à $84 + 0.6 \mu\text{m}^3/\text{année}$. Globalement, et à titre indicatif, on parle de microcytose lorsque le VGM est inférieur à $70 \mu\text{m}^3$ au dessous de 2 ans, et inférieur à $75 \mu\text{m}^3$ entre 2 et 10 ans. On parle de macrocytose lorsque le VGM dépasse $100 \mu\text{m}^3$;
 - de la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) ; inférieure à 24pg, elle définit l'hypochromie ;
 - du chiffre des réticulocytes ; en cas d'anémie,

un chiffre dépassant $120.000/\text{mm}^3$ définit le caractère régénératif de l'anémie ;

- du RDW (redcell distribution width) qui correspond à la largeur de la distribution de la courbe des volumes érythrocytaires. Sa valeur normale se situe entre 11,5 % et 14,5 %. Lorsqu'il dépasse 15 %, il oriente vers une carence martiale ;
- Il faut compléter cette étude par l'examen morphologique des GR (forme et taille), le décompte des globules blancs et des plaquettes.

3- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Selon le caractère récent ou ancien de l'anémie, on envisagera 2 situations :

3.1- LES ANÉMIES AIGÜES

Quelle qu'en soit l'étiologie, les signes cliniques sont univoques et témoignent de l'hypoxie et de l'hypovolémie ; ils doivent être bien connus pour ne pas faire égarer le diagnostic : tachycardie, hypotension artérielle, polypnée superficielle, pâleur, asthénie, sensation de soif, agitation et parfois troubles de la conscience et oligurie.

- L'anémie aiguë est due soit à une hémorragie aiguë, soit à une hyperhémolyse.
- L'hémogramme révèle une anémie normochrome, normocytaire, fortement régénérative.

A- ANÉMIE AIGÜE POST-HÉMORRAGIQUE

Il s'agit habituellement d'une hémorragie abondante extériorisée, dont le problème est seulement thérapeutique.

B- ANÉMIE AIGÜE PAR HYPERHÉMOLYSE

b.1- Les circonstances de survenue rendent le diagnostic évident :

- Accident d'allo-immunisation (accident transfusionnel),
- Morsure de serpent,
- Septicémie.

b.2- Sinon, on cherchera de principe 4 causes aiguës

- le déficit en G6PD :
 - La maladie est de transmission récessive, liée au sexe et peut se révéler dès la naissance,
 - La prise d'un agent oxydant tel que le fève, déclenche l'hyperhémolyse.
 - La présence de corps de Heinz intra-érythrocytaire est évocatrice.
 - Le dosage de G6PD érythrocytaire confirme le diagnostic en montrant une activité abaissée. Il doit être interprété en fonction de la réticulocytose. Ainsi une activité normale avec un taux élevé de réticulocytes doit être interprété comme étant une activité abaissée,
 - L'accident aigu est à compenser par une transfusion de concentré de globules rouges, mais surtout sa survenue ultérieure est à éviter en délivrant aux parents la liste des médicaments et aliments (fèves) à éviter.
- Le syndrome hémolytique et urémique
 - Il associe :
 - une insuffisance rénale aiguë avec souvent une HTA,

- Une insuffisance rénale aiguë avec souvent une HTA,
- Une anémie hémolytique aiguë avec thrombopénie et présence de schizocytes sur le frottis sanguin (Positif si supérieur ou égal à 1%),
- Le pronostic sévère est lié avant tout à l'insuffisance rénale. Son traitement est basé sur l'épuration extra-rénale (dialyse péritonéale ou hémodialyse).
- l'anémie hémolytique auto-immune :
- L'anémie est souvent précédée d'un épisode infectieux viral (rhinopharyngite ...),
- Le Test de Coombs Direct (TCD) est positif,
- Le traitement repose sur la corticothérapie.
- Devant toute anémie hémolytique auto-immune chez l'enfant il faut réaliser une enquête étiologique.
- Le paludisme :
- Y penser s'il y a un contexte géographique d'exposition (séjour dans un pays africain subsaharien).
- Chercher le parasite dans le sang (goutte épaisse).
- Le traitement est basé sur les antipaludéens de synthèse.

Les causes précédentes ayant été éliminées, par principe, dans tous les cas. Il peut s'agir d'une décompensation aiguë d'une hémolyse chronique ou d'une hémorragie interne.

3.2- LES ANÉMIES CHRONIQUES

Les données de l'interrogatoire et de l'examen physique vont faciliter l'enquête étiologique qui sera orientée par les caractéristiques de l'anémie.

A- LES ANÉMIES HYPOCHROMES MICROCYTAIRES :

- Elles correspondent à une anomalie de l'hémoglobino-synthèse.
- La TCMH est inférieure à 24 pg/L. La CCMH peut être diminuée ou non.
- Une hypochromie oriente d'emblée vers une perturbation du métabolisme du fer qui sera explorée, en premier lieu, par une ferritinémie.
- Le déficit de l'hémoglobinosynthèse répond à 2 mécanismes :
 - Carence en fer par :
 - .Carence d'apport,
 - .Déperdition excessive,
 - .Détournement du fer,
 - Déficit primitif de la synthèse hémoglobinique souvent lié à un déficit de la synthèse des chaînes de globine définissant les thalassémies.

a.1- Anémies hypochromes par carence d'apport :

- Elles se voient essentiellement chez le nourrisson âgé de 6 à 36 mois et pendant la période pubertaire. Cependant, elle peut se voir à tout âge.
- Les signes cliniques ne sont pas spécifiques :
 - Pâleur d'apparition progressive,
 - Anorexie, troubles dyspeptiques,
 - Stagnation de la courbe pondérale,
 - Diminution de la durée d'attention (grand enfant),
 - A cet âge, et contrairement à l'adulte, il n'existe ni altération de la peau, ni des phanères ni glossite,
 - L'examen doit rechercher d'autres signes de carence, en particulier le rachitisme (rare)
 - Il est important de chercher et éliminer certains signes négatifs : absence d'ictère, de splénomégalie, d'hépa-

tomégalie, d'adénopathies et de douleurs ostéo-articulaires.

- L'anémie est hypochrome microcytaire arégénérative.
- La ferritinémie est toujours effondrée (inf. à 12 µg/l). Le « red cell distribution width » (RDW) dépasse 15 % (normal entre 11,5 % - 14,5 %)
- Les principaux facteurs de risque de l'anémie caren-tielle sont :
 - La notion de faible poids de naissance, notamment la prématurité,
 - Un régime lacté à base de lait de vache non supplé-menté en fer, type « uht »,
 - Un régime lacté ou lacto-farineux prolongé et exclu-sif,
 - Une diversification alimentaire tardive (> 6 mois) et insuffisamment orientée vers les aliments les plus riches en fer.
 - Une diarrhée chronique et syndrome de malabsorp-tion.
 - Une géophagie

• Traitement préventif

- Supplémentation systématique des prématurés dès l'âge de 8 semaines jusqu'à l'âge de 12 mois (2 mg/kg/j),
- Continuer l'allaitement maternel jusqu'à au moins l'âge de 1 an.
- Diversifier le régime à partir de l'âge de 4 mois.
- En cas de besoin, utiliser les laits maternisés enrichis en fer.
- Encourager l'utilisation des céréales enrichies en fer.
- Chez l'adolescent, encourager la consommation de protéines animales et de jus de fruit (orange).
- Curatif : fer ferreux
 - Dose = 5 mg/kg/j, à prendre en 2 prises à distance des repas,
 - Durée : 3 à 6 mois ou 2 mois après la normalisation des constantes hématologiques Et/ ou jusqu'à la normali-sation de la ferritinémie.
 - Possibilité de coloration noirâtre des selles et de troubles digestifs mineurs,
 - Rééquilibrer le régime,
 - Une crise réticulocytaire (Rétic. > 120.000/mm³) se voit entre le 7ème et 12ème jour du traitement.

En cas d'échec du traitement martial, on évoque les hy-pothèses suivantes :

- Non compliance au traitement +++
- Syndrome de malabsorption ++ (Sérologie de la mala-die cœliaque, biopsie duodénale)
- Gastrite à HP (biopsie gastrique)
- Une déperdition martiale
- β thalassémie mineure (Mentzer < 12, RDW = N)
- Anémie inflammatoire
- Syndrome PICA
- Causes génétiques

a.2- Anémies hypochromes par déperdition martiale :

- Les signes cliniques et hématologiques sont identiques à ceux de la carence d'apport.
- La résistance au traitement martial ou la rechute de l'anémie, à l'arrêt de celui-ci devrait faire rechercher systématiquement une déperdition martiale excessive ++.
- Les étiologies :

Causes dites chirurgicales, à rechercher par les examens endoscopiques et/ou radiologiques :

- Hernie hiatale avec œsophagite peptique,
- Ulcère gastro-duodénal,
- Polype intestinal
- Diverticule de Meckel.

Causes dites médicales :

- Parasitoses : ankylostomiase ++,
- Troubles digestifs chroniques,
- Hypertension portale (htp),
- Troubles de l'hémostase.

a.3-Anémies hypochromes inflammatoires

- Elles surviennent dans le cours de certaines maladies inflammatoires,
- le fer sérique est diminué mais la ferritinémie est augmentée.

a.4-Anémies hypochromes hypersidérémiques :

- Seule la β thalassémie sera étudiée ici.
- Dans la forme hétérozygote, le tableau réalisé peut être celui d'une anémie hypochrome très banale, cependant, l'hypersidérémie et les données génétiques imposent la pratique d'une électrophorèse d'Hb qui objectivera l'augmentation de l'Hb A2 (> 3,5 %),
- La forme homozygote sera traitée avec les anémies régénératives.

B- LES ANÉMIES RÉGÉNÉRATIVES

Il peut s'agir soit :

- D'une déperdition excessive des globules rouges (GR) par hémorragie aiguë,
- D'une destruction exagérée des GR : hémolyse, celle-ci peut être aiguë (intravasculaire) ou chronique (intratissulaire).
- Seules les anémies hémolytiques chroniques seront étudiées ici.

b.1- Diagnostic positif des anémies hémolytiques chroniques

- Enquête familiale : notion d'anémie, d'ictère, de splénomégalie, de splénectomie ou de lithiase pigmentaire dans la famille.
- Notion d'un ictère néonatal prolongé.

Cliniquement :

- Pâleur cutanéomuqueuse sévère,
- Subictère conjonctival ou ictère franc avec urines orangées et selles non décolorées,
- Splénomégalie.

Biologiquement :

- Anémie régénérative,
- Hyperbilirubinémie libre,
- Baisse de l'haptoglobine plasmatique.
- Lactico-déshydrogénase (LDH) élevée

b.2- Les anomalies de l'hémoglobine

- la β thalassémie majeure
- Très fréquente en Tunisie, très sévère,
- La pâleur et le subictère associés, ainsi que la notion familiale sont évocateurs,
- Age de début entre 3 et 18 mois
- L'anémie est hypochrome, microcytaire faiblement régénérative. Avec une grande aniso-poïkilocytose et de

nombreuses cellules cibles,

- L'électrophorèse d'Hb montre une augmentation importante de l'Hb F (60-98%), avec une Hb A2 normale. L'Hb A1 est diminuée dans la α^+ thalassémie et absente dans la β^0 thalassémie.
- Les parents hétérozygotes ont une élévation modérée de l'Hb A2 (> 3,5 %).
- Le traitement comportera :
- Un régime transfusionnel régulier. (1 toutes les 3 à 4 semaines) par des culots globulaires phénotypés filtrés.
- L'objectif des transfusions est de corriger l'anémie (hémoglobine pré-transfusionnelle >9 g/dl) pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse.
- Un traitement chélateur du fer est toujours indispensable pour éviter les complications de l'hémochromatose secondaire.
- L'allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif. Elle donne de bons résultats.
- Les syndromes drépanocytaires majeurs :
- Très fréquente en Tunisie, sévère,
- Age >3 mois
- Elle est caractérisée par des accidents sévères récidivants et invalidants,
- Les accidents par crises veino-occlusives en rapport avec des infarctus viscéraux qui se manifestent par des crises douloureuses de siège varié : abdominales pseudo-chirurgicales, thoraciques, lombaires et surtout osseuses pseudo-rhumatismales,
- La splénomégalie n'est pas constante, elle fait place souvent à une atrophie splénique par infarctus récidivants,
- Le diagnostic doit toujours être évoqué devant une crise douloureuse associée à des stigmates d'hémolyse,
- L'anémie est normochrome, normocytaire (S/S, S/O arab), ou hypochrome microcytaire régénérative (S/béta). La falciformation est régulièrement observée : GR en faux.
- L'étude de l'hémoglobine montre le remplacement de l'Hb A par l'HbS. Le taux d'Hb F est augmenté (5 – 15 %), celui de l'HbA2 est normal,
- Le traitement des crises vaso-occlusives fait appel aux antalgiques et à l'hydratation orale ou parentérale,
- Les transfusions, à l'inverse de la thalassémie, ne sont pas systématiques. Elles sont indiquées en cas de déglobulisation aiguë ou autres complications (crise veino-occlusive sévère, syndrome thoracique aigu...)
- Les autres hémoglobinopathies : leur diagnostic précis repose sur l'électrophorèse de l'Hb justifiée devant la découverte d'une hémolyse chronique.

b.3- Les enzymopathies

- En dehors du déficit en G₆PD donnant souvent une hémolyse aiguë, les autres enzymopathies sont rares.
- Le déficit en pyruvate – kinase entraîne une hémolyse chronique transmise selon le mode autosomique récessif et débutant tôt dans la vie.

b.4- La microsphérocytose héréditaire : maladie de Minkowski-Chauffard :

- Elle a une transmission autosomale dominante à pénétrance variable,

- Elle peut se révéler à tout âge,
- Le diagnostic repose sur :
 - La notion familiale,
 - La recherche de sphérocytes au frottis sanguin.
 - La diminution de la résistance osmotique est plus ou moins marquée portant sur l'hémolyse initiale (survenant à des concentrations > 5 g/l) et sur l'ensemble de la courbe.
 - L'auto hémolyse à 37 ° est augmentée et corrigée par le glucose.
 - Toutes ces anomalies ne sont pas spécifiques.
 - L'examen de référence est l'Ektacytométrie en gradient osmolaire qui renseigne sur la déformabilité, la résistance osmotique et l'état d'hydratation cellulaire.
 - L'électrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire permet l'évaluation quantitative des protéines.
- Le traitement se résume en la splénectomie en cas de besoins transfusionnels élevés (supérieurs à 8 transfusions par an). Celle-ci doit être faite après l'âge de 5 ans et après vaccination contre les germes encapsulés ainsi que la prophylaxie anti-infectieuse.

C- LES ANÉMIES ARÉGÉNÉRATIVES

- Ces anémies sont normochromes, normocytaires ou macrocytaires.
- On ne peut parler d'anémie arégénérative que si l'anémie existe depuis plus d'une semaine, dans le cas contraire, on peut encore être dans la phase précédant l'élévation du taux des réticulocytes d'une anémie régénérative.
- Elles sont toujours d'origine centrale et le seul examen qui s'impose d'emblée est le myélogramme : il peut s'agir d'une aplasie médullaire, d'une érythroblastopénie, d'une anémie mégaloblastique, d'un envahissement médullaire ...

3.3- LES ANÉMIES NEONATALES

A- LES ANÉMIES RÉGÉNÉRATIVES SONT DE LOIN LES PLUS FRÉQUENTES :

a.1. Hémolytiques :

- Allo-immunisation materno-foetale +++,
- Infections néonatales : septicémie, rubéole, syphilis, herpès, inclusions cytomégaliqes, hépatite, toxoplasmose,
- Déficits enzymatiques : G6PD ++,
- Microsphérocytose héréditaire, stomatocytose elliptocytose, ovalocytose.
- Galactosémie et fructosémie congénitales.

a.2- Hémorragiques :

- Hémorragies obstétricales : placenta praevia +++,
- Transfusions intergémellaires,
- Transfusion foeto-maternelle (du fœtus vers la mère),
- Par anomalie de l'hémostase :
 - Maladie hémorragique du nouveau-né,
 - Thrombopénie néonatale.
 - Hémorragies profondes (y penser)
 - Céphalhématome,
 - Hémorragie surrénalienne.

2- LES ANÉMIES ARÉGÉNÉRATIVES SONT TRÈS RARES :

Elles révèlent :

- La maladie de Blackfan-Diamond,
- Les crises érythroblastopéniques aiguës des anémies hémolytiques,
- Les anémies mégaloblastiques par anomalie du métabolisme des pyrimidines et folates,
- Les leucoses congénitales.

C- LES ANÉMIES HYPOCHROMES SONT EXCEPTIONNELLES :

- Carence martiale maternelle.

4. CONCLUSIONS :

L'anémie est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Les données de l'interrogatoire et de l'examen physique doivent relever les modalités de début et apprécier le retentissement. En cas d'anémie d'installation aiguë, il faut chercher d'abord une hémorragie (extériorisée ou interne) ou une hémolyse aiguë.

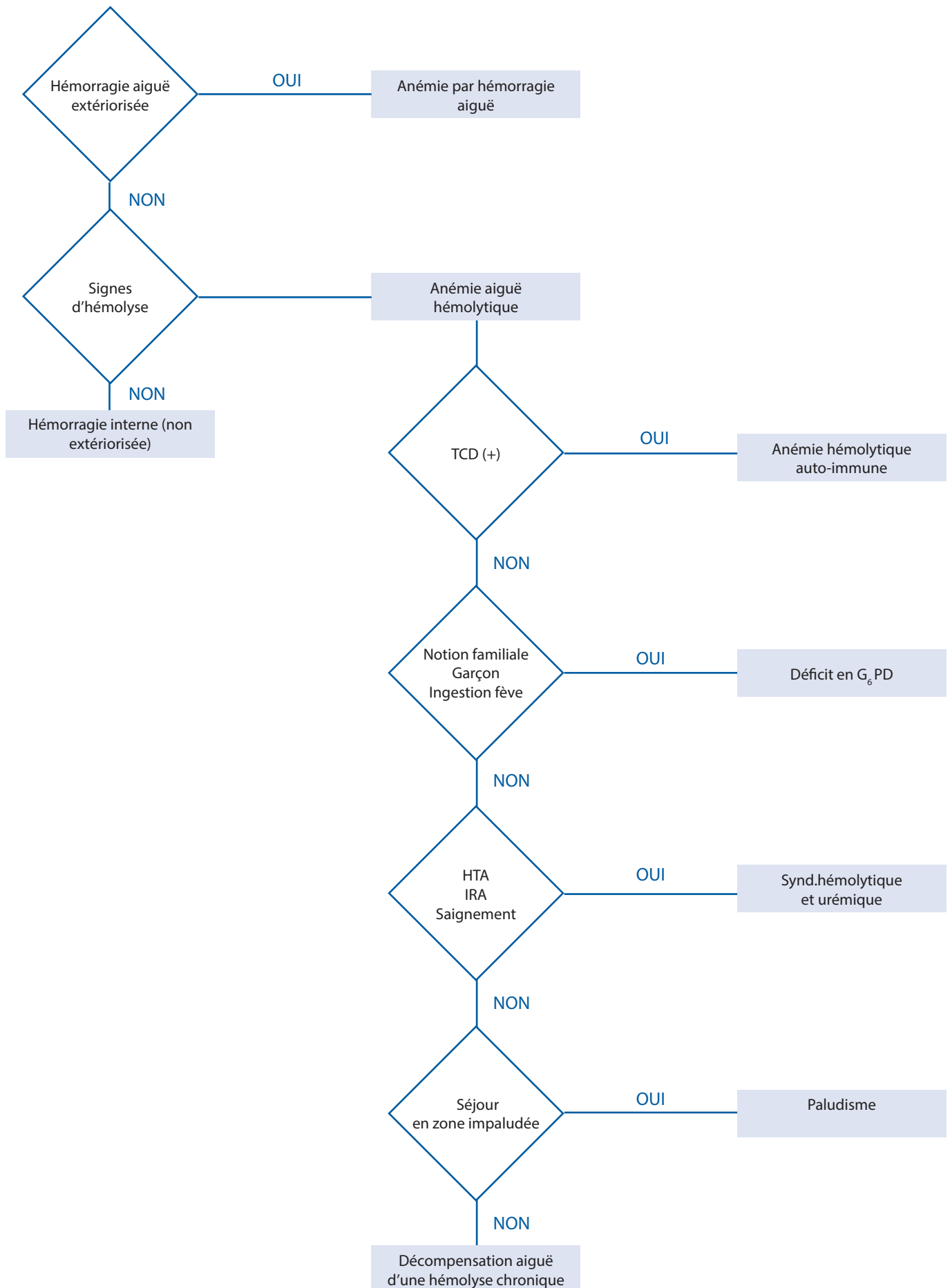
L'anémie par carence martiale et les hémoglobinopathies constituent les principales étiologies d'anémie chronique chez l'enfant.

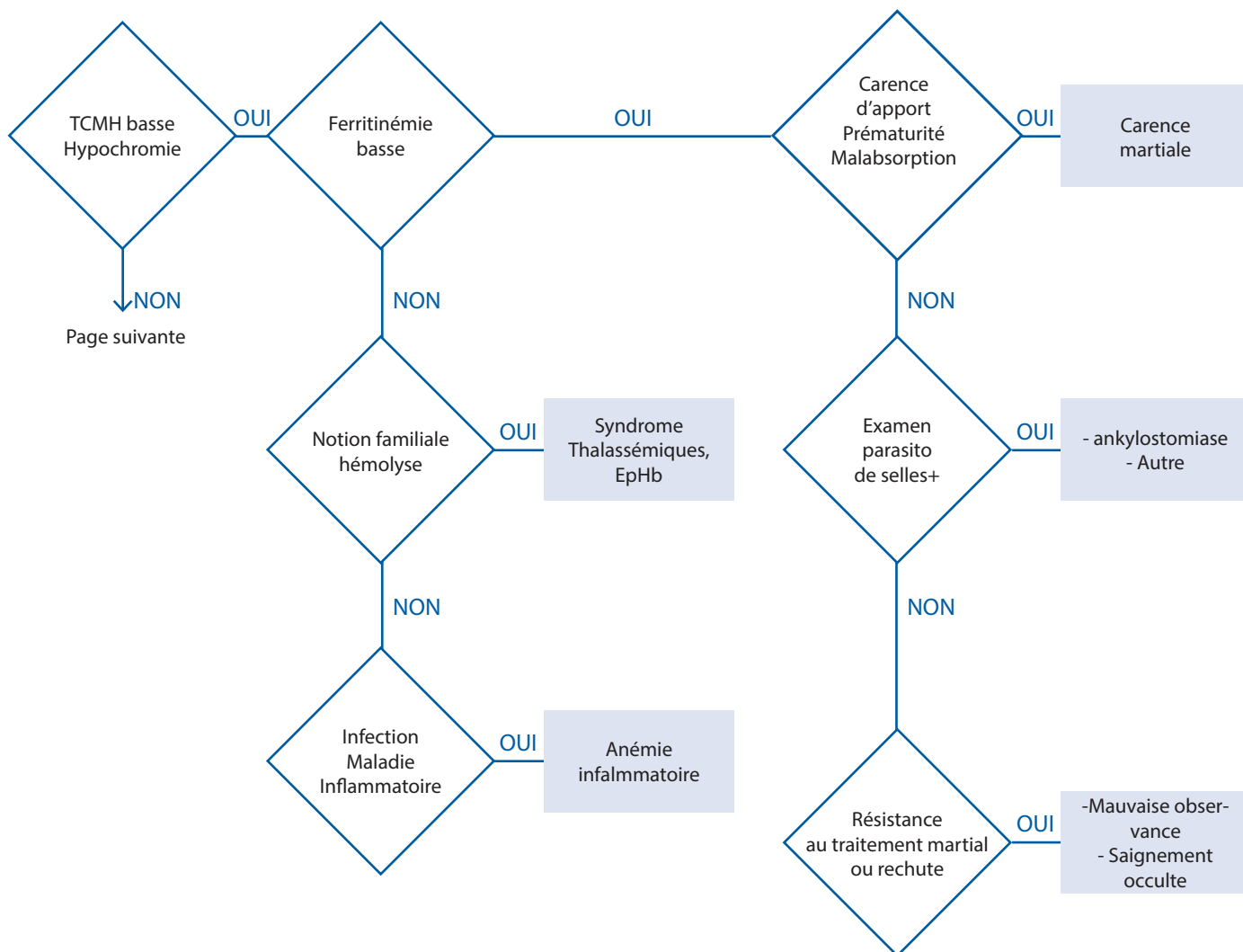
TESTS D'ÉVALUATION

ANNEXE1: LES NORMES DE L'HÉMOGRAMME SELON L'ÂGE

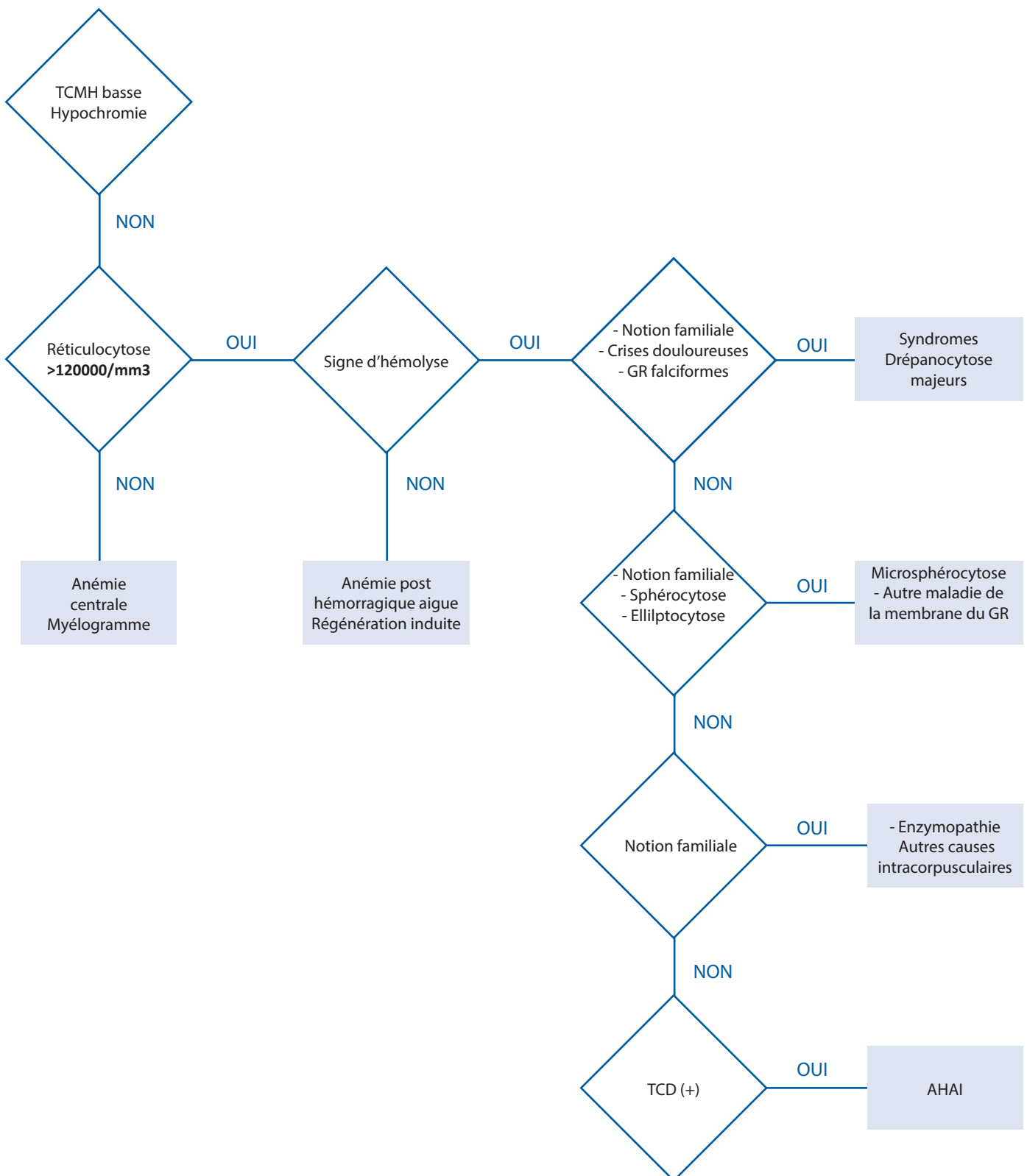
Wintrobe's Clinical Hematology. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins Eds. 2009: 2584 - 2586 Ann

	Naissance	1 semaine	1 mois	1 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 15ans
GR 10.6/mm ³	3.9 - 5.5	3.9 - 5.0	3.3 - 5.3	4.0 - 5.2	4.2 - 5.3	4.5 - 5.7
Hémoglobine g/dL	13.5 - 20	13.5 - 20	11 - 17	11 - 14	11.5-14.5	12.5 - 15
Hématocrite %	42 - 60	42 - 55	38 - 44	35 - 45	36 - 45	37 - 47
VGM fL	98 - 118	88 - 115	91 - 111	70 - 88	75 - 90	82 - 98
TCMH pg/l	31 - 37	28 - 37	28 - 37	23 - 31	26 - 32	27 - 32
CCMH g/dL	30 - 36	30 - 36	31 - 36	31 - 36	32 - 36	32 - 36
Leucocytes 10 ³ /ul G/L	10 - 30	5 - 20	5 - 20	6 - 16	4 - 13	4 - 10
Plaquettes 10 ³ /ul G/L	150 - 400	150 - 400	150 - 400	150 - 400	150 - 400	150 - 400
Neutrophiles 10 ³ /ul	6 - 26	1.5 - 10	1 - 9	1.5 - 8.5	1.5 - 8	1.5 - 7.5
Eosinophiles 10 ³ /ul	0.2 - 0.8	0.2 - 0.8	0.2 - 1.2	0.2 - 0.6	0.3 - 0.5	0.1 - 0.4
Basophiles 10 ³ /ul	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Lymphocytes 10 ³ /ul	2 - 11	2 - 15	2 - 15	2 - 10	1.5 - 7	1.5 - 6
Monocytes	0.4 - 1.2	0.2 - 1	0.2 - 1	0.2 - 1	0.2 - 1	0.2 - 1





ANNEXE 4: ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ANÉMIE CHRONIQUE NORMOCHROME



TESTS D'ÉVALUATION

A/ Un nourrisson âgé de 7 mois, consulte pour pâleur constatée par les parents depuis l'âge de 5 mois. Il prend régulièrement le sein et depuis l'âge de 4 mois, une purée de farine tous les soirs. Il pèse 6 kg et ne présente ni ictère ni splénomégalie.

L'hémogramme donne les valeurs suivantes :

• GR: 4.300.000/mm³, Hb: 7,2 g % ml, VGM: 65 μ³, TCMH: 19 pg/L, Réticulocytes: 30.000/mm³.

1. Interpréter cet hémogramme.

2. Un seul des examens suivants est indispensable, lequel ?

- a- frottis médullaire,
- b- test de Coombs direct,
- c- fer sérique et/ou ferritinémie
- d- électrophorèse d'Hb.

3. La capacité de fixation de la sidérophilline est augmentée. Quel est votre diagnostic ?

B/ Un garçon âgé de 3 ans est hospitalisé au mois d'avril, au retour d'une promenade dans la campagne, pour pâleur d'apparition brutale. Son cousin maternel aurait présenté les mêmes signes pendant la même période. Il pèse 14 kg. Outre la pâleur importante, il présente un subictère et ses urines sont très foncées. L'hémogramme donne les valeurs suivantes :

• GR: 800.000/mm³, Hb : 3,2 g % ml, VGM : 85 μ³, Réticulocytes : 450.000/mm³, G.B.: 20.000/mm³, Plaquettes : 400.000/mm³, présence de corps de Heinz intra-érythrocytaires.

1. Interpréter cet hémogramme.

2. Un seul des examens suivants est indispensable, lequel ?

- a- électrophorèse d'Hb,
- b- myélogramme,
- c- dosage de G6PD,
- d- fer sérique.

3. Il reçoit une transfusion sanguine et quitte l'hôpital. Les parents n'ont pas été informés sur la nature de la maladie. Douze mois plus tard, il se présentera dans le même tableau clinique. Qu'aurez-vous dû faire ?

C/ Devant chaque proposition identifiée par un chiffre, vous inscrivez la (ou les) lettre (s) identifiant le (ou les) complément (s) qui lui correspondent. Un complément peut être utilisé zéro fois, une ou plusieurs fois

Propositions :	Compléments :
1. L'anémie carentielle, 2. la thalassémie majeure, 3. la drépanocytose, 4. l'aplasie médullaire.	5. Se traduit par une diminution de la TCMH, 6. Se traduit par une diminution du VGM, 7. Se traduit par un VGM normal, 8. Se traduit par une TCMH normale, 9. Se traduit par une hémolyse chronique, 10. Se traduit par un taux bas de réticulocytes

RÉPONSES

A-1/ Anémie hypochrome microcytaire arégénérative
 2/ C
 3/ Anémie par carence martiale liée à un défaut d'apport
 B-1/ Anémie normocytaire régénérative – hyperleucocytose – plaquettes en nombre normal
 2/ C
 3/ - Entretien obligatoirement avec les parents
 - Ordonnance comportant les aliments et médicaments interdits et permis
 C-
 1: A – B – F
 2: A – B – E
 3: C – D – E
 4: C – D – F

DIAGNOSTIC D'UN PURPURA CHEZ L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Poser le diagnostic positif de purpura sur son aspect clinique.
2. Différencier, sur la clinique, un purpura vasculaire d'un purpura plaquettaire.
3. Suspecter le diagnostic d'un purpura fulminans sur les éléments anamnestiques, cliniques.
4. Réunir les éléments anamnestiques cliniques et biologiques en faveur d'un purpura thrombopénique d'origine constitutionnelle.
5. Planifier la stratégie d'exploration d'un purpura en fonction des éléments anamnestiques, cliniques et biologiques.
6. Poser les indications d'un myélogramme devant un purpura.
7. Réunir les arguments cliniques et biologiques en faveur d'une thrombopénie immunitaire primaire vraisemblable.
8. Planifier, sur des données cliniques et biologiques, la prise en charge d'une thrombopénie immunitaire primaire.

Connaissances préalables requises

- Les constantes de l'hémogramme (cours d'hématologie)
- La physiologie de l'hémostase primaire (cours DCEM1)

Méthodes et activités d'apprentissage

- Mener un interrogatoire minutieux à la recherche d'une histoire hémorragique.
- Examiner des malades présentant un purpura,
- Faire des résumés structurés d'observations de malades ayant un purpura
- Interpréter des hémogrammes de patients présentant un purpura.
- Jeu de rôle : conseils à donner aux parents devant un PTI

INTRODUCTION :

Le purpura est défini par une extravasation des globules rouges en dehors des capillaires de la peau et des muqueuses. C'est un syndrome fréquent en pédiatrie qui traduit une pathologie de l'hémostase primaire avec des anomalies vasculaires ou plaquettaires.

Le purpura, peut mettre rapidement en jeu le pronostic vital, en effet, on peut se trouver devant un grand drame hémorragique ou infectieux menaçant le pronostic vital.

Le praticien doit aussi rapporter le purpura à sa cause car de l'étiologie va dépendre le pronostic et le traitement

La « thrombopénie immunitaire primaire » anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique ou immunologique » est la cause la plus fréquente des purpuras de l'enfant.

1. DIAGNOSTIC POSITIF

La reconnaissance du purpura est, en règle facile, elle repose sur l'examen clinique.

Toute lésion cutanée ou cutanéomuqueuse qui se présente sous forme de tache rouge pourpre, qui ne s'efface pas à la vitro pression est un purpura.

Suivant la taille et la configuration des lésions, il est classique de distinguer :

- Pétéchies : punctiformes, en tête d'épingle.
- Ecchymoses : placard bleuâtre plus ou moins étendu.
- Vibices de disposition linéaire.

Tous ces éléments évoluent en passant par les différents stades de la biligénèse (rouge > bleu > vert >jaune). Ces éléments purpuriques peuvent avoir des âges différents.

Le purpura peut se manifester :

- AU NIVEAU des MUQUEUSES par :
 - Des pétéchies des muqueuses
 - Des gingivorragies
 - Des épistaxis
 - Des bulles hémorragiques

- AU NIVEAU DES VISCÈRES par :
 - Des hématuries
 - Des hémorragies digestives
 - Des hémorragies rétinienne (à l'examen du fond d'œil)
 - Hémorragie intracérébrale (de mauvais pronostic)

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Toutes les éruptions s'effaçant à la vitro-pressure constituent un diagnostic différentiel avec le purpura :

- Lésions érythémateuses des maladies éruptives
- Télangiectasies
- Hématomes post traumatiques .

3. DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ :

Trois types d'urgence sont à éliminer en premier lieu :

3.1. PURPURA INFECTIEUX SÉVÈRE :

Prototype : purpura fulminans traduisant une septicémie à méningocoque

Tout purpura fébrile doit être considéré comme un purpura fulminans ou méningococcémie jusqu'à preuve du contraire.

Ici, les caractéristiques du purpura sont évocatrices, c'est-à-dire un purpura :

- Nécrotique : noirâtre
- Extensif : d'où l'importance d'entourer les éléments purpuriques au stylo pour vérifier le caractère extensif sans retarder la prise en charge du patient.
- L'examen clinique révèle un état de choc éminent, avec une tachycardie, un temps de recoloration cutané allongé, une tension artérielle basse, des extrémités froides.

Dès l'arrivée du patient à l'hôpital, il faut :

- Mettre en place deux voies d'abord, oxygène
- Rétablir une hémodynamique stable : par un remplissage adéquat par du sérum physiologique 20ml/kg à refaire associé aux drogues vasoactives (Norépinephrine) si besoin.
- Commencer immédiatement une antibiothérapie parentérale : une injection de céfotaxime 100 mg/kg (Ceftriaxone 50 mg/kg) en IV ou à défaut en IM relayée par céphalosporine de 3^{ème} génération à dose méningée
- CEFOTAXIME (CLAFORAN): 200 mg/ Kg / J
- Ou CEFTRIAXONE (ROCEPHINE): 100 mg/kg /J
- Antipyrétique si fièvre > 38.5°
- Un médecin pratique ces différents gestes, en même temps, un autre médecin se met en contact avec un service de réanimation pédiatrique pour planifier le transfert rapide de l'enfant seulement après mise en condition (pratique des soins suscités)

De ces premiers soins, dépend l'avenir de l'enfant.

Ce n'est qu'en cas d'un état hémodynamique stable que l'on peut pratiquer une ponction Lombaire.

Le traitement est poursuivi, par la suite, en réanimation

3.2. SYNDROME HÉMORRAGIQUE GRAVE :

Les hémorragies peuvent être graves du fait de :

A. LEUR ABONDANCE : entraînant une anémie sévère mal tolérée

Dans ces conditions, il faut :

- Apprécier le retentissement (pression artérielle, temps de recoloration, rythme cardiaque). Au maximum, on peut avoir une défaillance cardiaque
- Pratiquer un Groupe Sanguin et une NFS en urgence
- Transfuser par des concentrés de globules rouges iso groupes, iso rhésus : le débit de la transfusion doit être rapide afin de compenser les pertes sanguines tout en surveillant les signes de surcharge vasculaire.

B. LEUR LOCALISATION :

- En particulier cérébro-méningée avec, souvent, une hémorragie rétinienne visible au Fond d'œil. Elle peut se manifester par des convulsions, des troubles de la conscience, ou par des signes plus discrets tels que des céphalées, des troubles visuels... Une imagerie cérébrale doit être réalisée en urgence au moindre signe neurologique.

- D'autres localisations muqueuses ou viscérales peuvent être graves

- Hémorragie digestive
- Hématurie abondante
- Les bulles hémorragiques buccales
- Cependant, un saignement cutané pur (pétéchies ou ecchymoses) même diffus n'annonce pas la gravité du purpura.

3.3. LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

Il associe à des degrés divers :

- Un syndrome urémique: oligo-anurie, œdèmes, HTA, convulsions
- Un syndrome hémolytique avec : une anémie normochrome, normocytaire, régénérative, des schizocytes au frottis sanguin et une thrombopénie.
- La priorité est, ici, au traitement symptomatique de l'HTA, des convulsions et de l'insuffisance rénale avec possibilité de recours à l'épuration extra-rénale.

4. ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE :

4.1. INTERROGATOIRE :

a. Antécédents personnels et familiaux :

- Consanguinité
- Cas familiaux de troubles de l'hémostase
- Syndrome hémorragique périnatal ou à l'âge de la marche
- Incidents ou accidents survenus lors de la circoncision rituelle chez le garçon.

b. Histoire de la maladie :

- Circonstances de survenue du purpura : Aigüe (rapide) ou Chronique (insidieux)
- Prise de certains médicaments ou exposition à des toxiques
- Signes associés tels que : Fièvre, Pâleur, Infection
- Facteurs d'aggravation du purpura / orthostatisme

- Douleurs osseuses ou articulaires (leucémie aigue)
- Maladie virale récente, ou vaccination (thrombopénie immunologique primaire)
- Douleurs abdominales ou diarrhée (purpura rhumatoïde)

4.2. EXAMEN PHYSIQUE :

Malade dévêtu

- Prendre : la température
- Apprécier l'état hémodynamique (FC, TRC, froideur des extrémités, TA)
- Rechercher de signes de gravité : bulles hémorragiques endobuccales, hémorragie sous conjonctivale, hématurie, hémorragie digestive, signes neurologiques
- L'examen du purpura va apprécier :
 - Son type : pétéchies, ecchymoses ou les deux
 - Son aspect : plan, diffus, localisé
 - Son siège : déclive (limité aux membres inférieurs) ou généralisé à tout le corps
 - Infiltré ou non à la palpation
 - Uniforme ou polymorphe associé à un érythème, une urticaire ou des nodules
 - On cherchera de façon systématique :
 - Un syndrome méningé
 - Une hypertrophie des organes lymphoïdes : splénomégalie, hépatomégalie, des adénopathies
 - Une masse abdominale
 - Une hématurie macroscopique
 - Une HTA
 - Une hématurie microscopique ou protéinurie à la bandelettes réactives urinaires.

4.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

a. Systématiques :

- NFS
- Frottis sanguin
- Groupe sanguin phénotypé
- Hémoculture : si syndrome infectieux

b. En fonction de l'orientation étiologique :

Et selon les résultats du premier bilan :

- Myélogramme
- Sérologies virales (HIV, HEPATITE B-C)
- Bilan d'hémostase (fibrinogène, TP, TCA)
- Bilan rénal
- Bilan hépatique
- Bilan inflammatoire : VS-CRP
- Fonction Plaquettaire : temps d'occlusion plaquettaire
 - ➔ Au terme de cette enquête diagnostique, deux situations vont se présenter à nous :
- Le taux de plaquettes $< 150.000/mm^3$ → purpura thrombopénique
- Le taux de plaquettes est normal → purpura thrombopathique ou purpura vasculaire. Dans cette situation, la présence de plaquettes larges (VPM, frottis sanguin) et TOP augmenté orienteraient vers une thrombopathie.

5. LES ÉTIOLOGIES :

Selon le nombre des plaquettes, on distingue :

5.1. PURPURAS THROMBOPENIQUES :

- Ici, le taux des plaquettes circulantes est inférieur à $150.000/mm^3$. Toute thrombopénie doit être vérifiée à 2 examens successifs (risque d'erreur liée au prélèvement ou au comptage).
- Le diagnostic du mécanisme central (défaut de production) ou périphérique (hyper destruction) repose sur le myélogramme, non systématique, qui appréciera le nombre de mégacaryocytes.
- Pour avancer dans le diagnostic, il faut tenir compte :
 - du contexte clinique
 - de l'analyse minutieuse de toutes les lignées de l'héogramme : hémoglobine, réticulocytes, volume globulaire moyen, lignée blanche et volume plaquettaire moyen.
- *a- Contexte clinique évocateur*
 - Purpura + fièvre → maladies infectieuses : Bactériennes (méningococcémie, septicémie), virales (EBV, CMV...), parasitaires (leishmaniose viscérale)
 - Purpura + splénomégalie (et souvent neutropénie) → hypersplénisme
 - Purpura + hamangiome → syndrome de Kasabach-Merritt
 - Purpura + eczéma + infections à répétition chez un garçon : maladie de Wiskott-Aldrich. La microthrombopénie (VPM $< 7 fl$) est quasi pathognomonique.
 - Purpura + maladie de système → Lupus Erythémateux Systémique
 - Purpura + anémie hémolytique → Syndrome d'Evans (si test de Coombs direct positif), syndrome hémolytique et urémique (si schizocytes).
 - Purpura + troubles de la coagulation → Insuffisance hépatique, Coagulation intra vasculaire disséminée
 - Purpura du nouveau-né :
 - Si le nouveau-né est, par ailleurs, malade avec une anamnèse infectieuse, il s'agit alors d'une infection materno-fœtale ou d'une embryofœtopathie
 - Si le nouveau-né est, par ailleurs, sain, il peut s'agir alors soit d'une allo immunisation materno-fœtale, soit d'auto anticorps maternels antiplaquettes, passés passivement au fœtus.

b- Purpuras thrombopéniques d'origine périphérique :

b.1. Thrombopénie immunitaire primaire (PTI) :

C'est la cause la plus fréquente des affections hématologiques non malignes de l'enfant.

La thrombopénie immunitaire primaire est définie par une thrombopénie profonde, acquise, avec mégacaryocytose médullaire conservée et une durée de vie raccourcie des plaquettes.

Le PTI touche essentiellement l'enfant jeune (2 à 5 ans)

- Physiopathologie :

Il existe une production, pour une raison inconnue d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes. Les plaquettes couvertes d'auto-anticorps sont détruites par les macrophages qui les captent via leur récepteur du fragment FC des immunoglobulines.

Cette destruction est essentiellement splénique.

- Clinique :

Il s'agit d'un syndrome hémorragique cliniquement isolé.

Il apparaît, le plus souvent, au décours d'un épisode viral, parfois d'une vaccination.

Il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathie, ni douleurs osseuses qui évoquent une hémopathie maligne, ni signes neurologiques ou rénaux qui feraient évoquer un syndrome hémolytique et urémique.

La contrainte essentielle est celle d'une hémorragie intracrânienne, mais elle est exceptionnelle dans cette maladie (certainement moins de 1% voire même de 1‰). Les principaux facteurs prédictifs de cette complication sont :

- Le traumatisme crânien même minime,
- L'existence de malformations artério-veineuses,
- Le traitement par aspirine corticothérapie,
- L'HTA

Elle est annoncée par des signes de gravité tels que:

- Bulles hémorragiques muqueuses
- Hémorragies au fond d'œil
- La présence d'hématurie à la bandelette urinaire.

- Examens complémentaires :

Les examens utiles sont peu nombreux :

- L'hémogramme : retrouve une thrombopénie isolée, sans anomalies quantitatives ou qualitatives des autres lignées avec un volume plaquettaire moyen normal (entre 8 et 12 fl) et absence de macrocytose.
- Le frottis sanguin : affirme ce dernier point
- Le myélogramme : n'est pas indispensable pour le diagnostic positif si le tableau est typique de PTI. Il reste nécessaire en cas de traitement par les corticoïdes car ceux-ci peuvent induire une rémission d'une leucémie aigüe éventuelle, rendant son diagnostic plus tardif et son pronostic plus sévère.

Dans le PTI, le myélogramme est normal et retrouve de nombreux mégacaryocytes, si fait.

- Les sérologies virales sont inutiles à la phase aigüe.

- Evolution :

Elle est imprévisible dans les premiers jours de survenue du PTI.

Selon la durée d'évolution, le PTI est classé en 3 phases :

- PTI récemment diagnostiqué: qui évolue depuis moins de 3 mois

NB: L'anamnèse doit éliminer une histoire de saignement ancien même minime répété évoluant depuis plus de 3 mois.

- PTI persistant: qui évolue depuis 3 à 12 mois avec soit un taux de plaquettes qui persiste $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ soit une perte de la réponse complète au traitement.
- PTI chronique : qui évolue depuis plus de 12 mois

Environ 90 % des PTI sont aigus et guérissent en quelque mois, 10% persistent au-delà de 6 mois.

Devant un PTI qui persiste et surtout ne répond plus aux traitements conventionnels il faut réévaluer le diagnostic et élargir l'enquête étiologique à la recherche :

- d'une thrombopénie immunologique secondaire (AAN, FR, Dosage pondéral des immunoglobulines, sérologies virales...)
- ou une thrombopénie constitutionnelle (Myélogramme...).

La mortalité du PTI est inférieure à 1%

- Traitement :

Précautions à prendre :

- Eviter les sports violents ou à risque de traumatisme

(vélo)

- Contre-indication de l'aspirine et des AINS
- Contre-indication des ponctions lombaires, des injections musculaires, des ponctions artérielles
- Contre-indication de la prise rectale de la température
- Proscrire les désensibilisations et les vaccins pendant au moins 1 an de rémission complète.

Evaluer la gravité du saignement :

Il faut bien évaluer la gravité du saignement pour pouvoir poser les indications thérapeutiques (Exemple de Score : SMOG system 2013)

Le saignement est ainsi classé en trois stades de gravité :

- Saignement cutané pur
- Saignement muqueux modéré : ne nécessitant pas d'examen ou d'intervention médicale immédiate (épistaxis, gingivorragies, oro-pharyngé, ménorragies, gastro-intestinal de faible abondance...)
- Saignement sévère
- Muqueux actif et prolongé nécessitant un examen ou une intervention médicale immédiate
- Suspicion d'hémorragie interne (intracrânienne, poumon, muscle..)
- Hémorragie intracrânienne documentée ou hémorragie fatale ou menaçante quelque soit le site.

Escalade thérapeutique du PTI aigu :

- Si Saignement cutané pur : abstention thérapeutique avec précautions suscitées et surveillance tout en informant la famille du risque hémorragique.
- En cas de saignement muqueux modéré le traitement de première intention comportera l'une des options suivantes :
- La corticothérapie à fortes doses : 4 mg/Kg/j pendant 4 jours sans dépasser 140 mg/j. Elle nécessite la réalisation préalable d'un myélogramme pour éliminer une leucémie aigüe.
- ou Les Immunoglobulines IV: 800mg/kg à 1g/kg en 1 seule perfusion. Leur efficacité sur le chiffre des plaquettes est plus rapide et la réponse thérapeutique renforcerait le diagnostic de PTI.
- La place des Immunoglobulines anti D est à discuter en 3ème intention.
- En cas d'hémorragie intracrânienne ou autre hémorragie menaçante, le traitement doit être énergétique associant les immunoglobulines polyvalentes, des boli de corticoïdes (30 mg/kg sans dépasser 1 g) et transfusion de plaquettes à des quantités importantes.

Remarque : Il n'y a pas d'indication aux transfusions de plaquettes en cas de saignement cutané pur ou muqueux modéré car elles seront détruites immédiatement.

Néanmoins, dans les situations d'urgence hémorragique, elles peuvent avoir leur place. Leur efficacité est améliorée par une perfusion préalable d'Immunoglobulines.

➔ L'objectif du traitement est d'arrêter un saignement muqueux important ou viscéral et non pas de normaliser le taux de plaquettes.

Traitement du PTI persistant et chronique :

Les indications du traitement dépendent plutôt de l'état clinique que du taux des plaquettes.

Il faut observer les mêmes précautions qu'en cas de PTI aigu :

- Si saignement modéré, n'altérant pas la qualité de vie du patient : corticoïdes et/ou immunoglobuline IV et/ou anti D au besoin.
- Si saignement récidivant et/ou altérant la qualité de vie et/ou réponse non satisfaisante aux traitements suscités : Rituximab (anti CD20) si disponible.
- La splénectomie est discutée si saignement sévère ou altérant la qualité de vie avec échec des autres thérapeutiques médicamenteuses.

b.2. Thrombopénie immuno-allergique :

Ce sont des thrombopénies médicamenteuses.

Le myélogramme : révèle une moelle normale riche en mégacaryocytes.

La première prise du médicament sensibilisant peut dater de plusieurs années ou être récente. La guérison survient 5 à 10 jours après l'arrêt du médicament.

Les médicaments les plus fréquemment en cause sont : l'Aspirine, l'Isoniazide, la Rifampicine, Les Glycopeptides, certains anti convulsivants (DEPAKINE), Les Céphalosporines, l'Héparine, Pipéracilline/Tazobactam...

c. Purpuras thrombopéniques d'origine centrale :

Il s'agit d'un déficit de production médullaire des plaquettes

c.1. Aplasie médullaire :

Qu'elle soit d'origine congénitale (anémie de FANCONI) ou acquise, elle s'accompagne d'une anémie et d'une thrombopénie d'origine centrale.

Ici les autres lignées sanguines sont atteintes avec souvent une pancytopénie.

Le myélogramme montre une moelle désertique et la biopsie ostéo-médullaire confirme le diagnostic.

Les critères de sévérité sont :

- Polynucléaires neutrophiles < 500 /mm³
- Plaquettes < 20.000/mm³
- Réticulocytes < 20.000/mm³

Il s'agit d'une urgence thérapeutique : le meilleur traitement est la greffe de moelle osseuse si on dispose d'un donneur HLA identique. Ailleurs, selon l'indication le traitement immunosuppresseur ou les androgènes.

c.2. Syndrome thrombopénie agénésie radiale (TAR) :

Ce syndrome à révélation précoce associe :

- Une thrombopénie sévère
- Une anomalie bilatérale des radius (absence ou hypoplasie) avec la présence du pouce qui est quasi pathognomonique.
- D'autres anomalies congénitales squelettiques et rarement cardiaques ou rénales.

Le myélogramme révèle une diminution voire une absence des mégacaryocytes

Le pronostic hémorragique est sévère la première année de vie avec une amélioration spontanée de la thrombopénie par la suite.

c.3. Infiltration de la moelle :

Soit par des cellules blastiques réalisant une leucémie aigüe soit par les métastases d'un cancer.

5.2. LES PURPURAS SANS THROMBOPÉNIE :

Ici le Temps d'occlusion plaquettaire (TOP) va nous définir 2 entités :

- Si le TOP est normal : c'est un purpura vasculaire.
- Si le TOP est allongé : c'est une anomalie fonctionnelle des plaquettes ou thrombopathie.

A. PURPURAS VASCULAIRES :

Ils correspondent à des angéites nécrosantes des petits vaisseaux du derme

Ils sont caractérisés par :

- Le rôle aggravant de l'orthostatisme
- Le caractère infiltré et palpable du purpura
- Autres lésions cutanées associées : macules, papules, nodules
- Autres manifestations cliniques associées : articulaires, digestives, rénales

Les étiologies sont dominées par le purpura rhumatoïde

a.1. Purpura rhumatoïde :

C'est la cause la plus fréquente des purpuras vasculaires de l'enfant. Il s'agit d'un enfant âgé de 4 à 5 ans, qui présente :

- Un purpura vasculaire
- Des manifestations articulaires : arthralgies ou d'arthrites, touchant le plus souvent les grosses articulations, surtout les chevilles et les genoux
- Des manifestations digestives : douleurs abdominales, qui peuvent s'accompagner de vomissements ou d'hémorragies digestives (hématémèse, méléna, rectorragies).

Il s'agit d'une affection bénigne dans la majorité des cas avec guérison sans séquelles en 2 à 3 semaines.

Des complications peuvent émailler cette évolution ; les plus fréquentes :

- Dans l'immédiat les complications digestives :
 - Hémorragie d'origine haute ou basse : sont fréquentes mais exceptionnellement massives
 - Invagination intestinale aigüe, peu fréquente, mais doit être systématiquement recherchée si les douleurs abdominales se prolongent
 - Les perforations intestinales sont exceptionnelles ;
- A plus long terme les complications rénales : Ce sont elles qui conditionnent le pronostic à long terme. Elles surviennent au cours des 3 premiers mois de la maladie :
 - Hématurie microscopique
 - Syndrome néphrotique, en règle transitoire, mais peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.
 - Insuffisance rénale : initiale souvent réversible
 - Une HTA est possible

• Le traitement :

- Le repos au lit reste classique, tant que les lésions cutanées sont évolutives
- Le traitement des complications rénales ne se conçoit qu'après ponction biopsie rénale et discussion avec une équipe spécialisée.
- On utilise par ordre croissant d'agressivité : l'abstention thérapeutique, la corticothérapie, la corticothérapie + les immunosuppresseurs (cyclophosphamide)

a.2.L'œdème aigu hémorragique :

Il touche le nourrisson de 5 mois à 2 ans.

Il s'agit d'un œdème douloureux des extrémités et de la face. Le purpura survient sur des papules œdémateuses et conflue en larges plages ecchymotiques.

Il guérit spontanément en 1 à 2 semaines.

a.3 . Autres causes de purpuras vasculaires :

Ils sont rares chez l'enfant

Il peut s'agir de maladies auto-immunes, cryoglobulinémie, réactions immunologiques à des médicaments, infections virales

B. LES THROMBOPATHIES :

Ici le purpura est dû à une anomalie fonctionnelle des plaquettes.

Le taux des plaquettes est normal ; mais le temps d'occlusion plaquettaire est allongé

Elles sont le plus souvent héréditaires :

b.1. La thrombasthénie de GLANZMANN :

Elle est transmise selon le mode autosomique récessif.

Elle est classée parmi les thrombopathies par défaut d'agrégation des plaquettes.

Elle s'exprime précocement dans la vie sous forme d'un syndrome hémorragique sévère à type d'épistaxis ou de gingivorragies. Le TOP allongé + absence de rétraction du caillot témoignent de la non agrégation plaquettaire.

Il s'agit d'une diminution importante des protéines membranaires glycoprotéines (GP IIb IIIa) situées sur les plaquettes et constituant normalement un site récepteur pour le fibrinogène.

b.2. Le syndrome de BERNARD-SOULIER :

- Il est classé parmi les troubles de l'adhésion des plaquettes par défaut de la Glycoprotéine Ib, récepteur pour le facteur Von Willebrand plasmatique.

- C'est une maladie de transmission autosomique récessive caractérisée par:

- Des plaquettes géantes sur lame (Ø de 30 µ)

- Un défaut de consommation de la Prothrombine

- Un défaut d'expression du complexe Gp Ib-IX-V à la Cytométrie de flux

Les manifestations hémorragiques sont sévères et quasi-constantes. Elles apparaissent dès la période néonatale et sont de type cutanéomuqueux

b.3.Syndrome de VON WILLEBRAND- plaquettaire :

C'est un déficit qualitatif en facteur Von Willebrand par une augmentation de l'affinité du vWF pour les plaquettes ; de transmission autosomique dominante

Le syndrome hémorragique affecte surtout la peau et les muqueuses

b.4. Les thrombopathies acquises :

- Au cours des néphropathies : insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique.

- Au cours des affections hématologiques : Leucémie aigüe, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasie.

- Causes médicamenteuses : ASPRINE, AINS, HEPARINE,

6- CONCLUSIONS

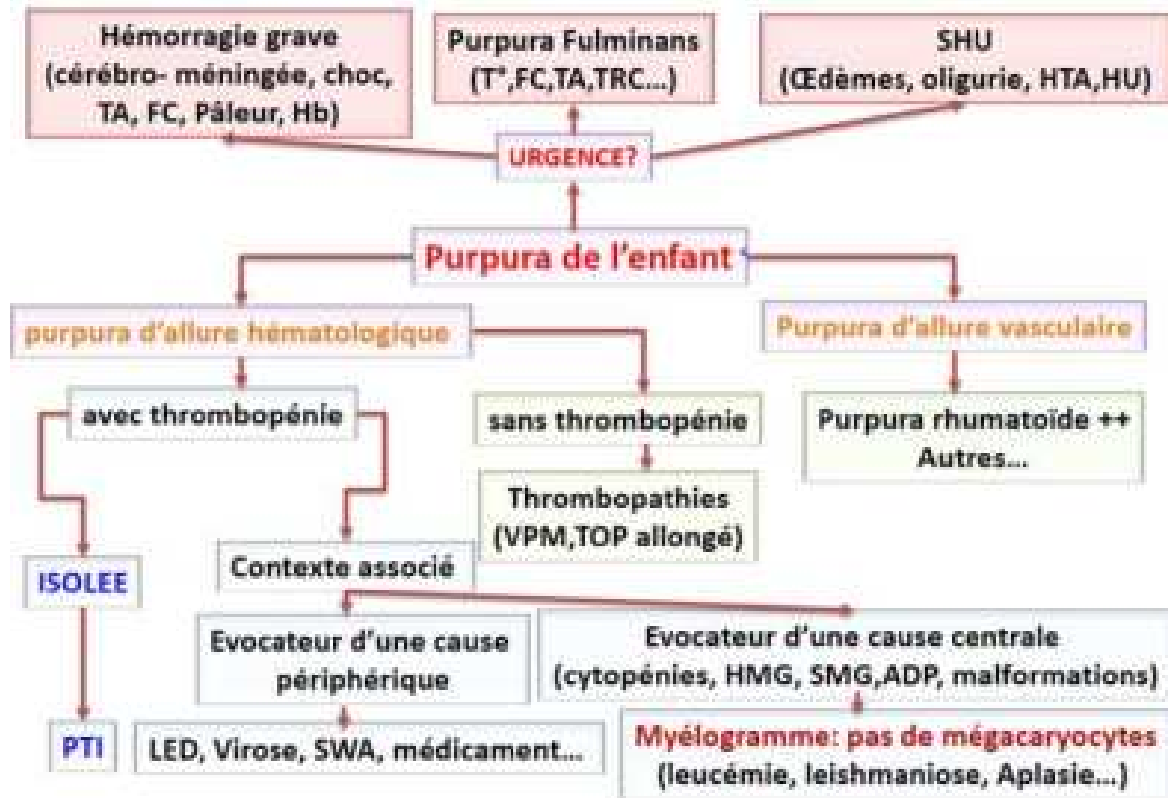
Le purpura est une pathologie fréquente en pédiatrie. L'origine plaquettaire est la plus fréquente, dominée par le purpura thrombopénique en particulier le PTI dont l'évolution est souvent favorable. Le purpura fulminans doit être systématiquement évoqué devant tout purpura fébrile car il engage le pronostic vital.

Plus rarement, il s'agit de thrombopénie constitutionnelle ou de thrombopathie.

Les purpuras vasculaires sont dominés par le purpura rhumatoïde.

ANNEXES

Annexe1 : Algorithme décisionnel devant un purpura chez l'enfant



TESTS D'AUTO EVALUATION

QCM1 : Chez un enfant de 18 mois, Le diagnostic de purpura fulminans est suspecté devant les signes suivants :

- A. Une fièvre avec un purpura évoluant depuis 48 heures
- B. Une extension rapide du purpura
- C. Une hypertension artérielle
- D. Un purpura nécrotique
- E. Une altération de l'état de conscience

QROC: Devant un enfant qui présente un purpura Faites correspondre chacun des contextes évocateurs (de A à E) aux étiologies (de 1 à 4)

1-	Syndrome hémolytique et urémique	
2-	Purpura fulminans	
3-	Syndrome de Kasabach Meritt	
4-	Syndrome de Wiskott Aldrich	

Propositions : A-Fièvre aiguë, B-Angiomes cutanés et profonds, C-Hypertension artérielle , D-Eczéma

Cas clinique1 :

Omar âgé de 4 ans sans antécédents pathologiques notables familiaux ni personnels consulte pour purpura installé depuis 48H. L'examen clinique trouve un purpura pétéchial diffus. Le reste de l'examen est sans particularités.

L'hémogramme trouve : GB : 8500/mm³, PNN : 2200/mm³, Lc : 4500/mm³, Monocytes : 400/mm³, Hb : 13g/dL, VGM: 82 fl TCMH: 29 pg réticulocytes : 50 000/mm³, Plaquettes à 30 000/mm³, Volume plaquettaire moyen : 11fl

Le fond d'œil est normal.

- 1) Quel est le diagnostic le plus probable ?
- 2) Relevez les arguments cliniques et paracliniques qui plaident en faveur du diagnostic.
- 3) Quel est votre attitude thérapeutique ? justifiez

.....

.....

.....

.....

.....

.....

QCM1 : Réponse : BDE

QROC:

Réponse

1 - Syndrome hémolytique et urémique

2 - Purpura fulminans

3 - Syndrome de Kasabach Meritt

4 - Syndrome de Wiskott Aldrich

D

A

C

1 - PTI aigu ou PTI nouvellement diagnostiqué

2 - devant l'âge, le début aigu, l'absence d'antécédents familiaux ou personnels, l'examen clinique normal, l'atteinte d'une seule lignée à l'hémogramme avec un volume plaquettaire normal.

3 - a/Réponse : Surveillance (ou abstention thérapeutique avec conseils pour les parents)

4 - b/Justification : ou saignement cutané pur (ou absence d'hémorragie muqueuse)

RÉPONSES

DIAGNOSTIC CLINIQUE DES DÉFICITS IMMUNITAIRES DE L'ENFANT

Prérequis

- Physiologie de la réponse immune
- Les cellules impliquées dans la réponse immune.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Identifier les principales caractéristiques sémiologiques des infections devant conduire à rechercher un DI.
2. Identifier les principaux tableaux cliniques évocateurs d'un DI.
3. Prescrire et interpréter les examens complémentaires d'orientation vers un DI.
4. Réunir les arguments cliniques d'orientation vers un déficit de l'immunité humorale.
5. Réunir les éléments cliniques d'orientation vers un déficit immunitaire combiné.
6. Réunir les éléments cliniques d'orientation vers un déficit des cellules phagocytaires.
7. Planifier la prise en charge d'un enfant suspect de DICS en attendant le transfert en milieu spécialisé.
8. Suspecter sur des éléments cliniques les principaux DI secondaires.

Activités d'apprentissage

- Mener un interrogatoire portant sur les antécédents infectieux de l'enfant, les antécédents familiaux (cas similaires...)
- construire un arbre généalogique
- Analyser le carnet de santé afin de vérifier la croissance et l'état vaccinal
- Interpréter une numération formule sanguine, une électrophorèse des protéides afin de relever les éléments en faveur d'un déficit immunitaire
- Appliquer les mesures de l'isolement protecteur devant un patient atteint de déficit immunitaire.
- Faire des résumés structurés d'observations de patients atteints de DI

I. INTRODUCTION

Les déficits immunitaires (DI) représentent un ensemble d'affections dues à des dysfonctionnements de l'immunité essentiellement anti infectieuse. On en distingue :

- Les DI primitifs (DIP), un groupe rare et hétérogène de maladies héréditaires. Plus de 200 types sont aujourd'hui reconnus. Certains sont gravissimes, incompatibles avec la vie, en l'absence d'un traitement radical par greffe de moelle osseuse. Le pronostic de ces maladies dépend de la rapidité du diagnostic et de la prise en charge.
- Les DI acquis sont de loin les plus fréquents. Ils peuvent être secondaires à des facteurs infectieux tel que le VIH, des traitements immunosuppresseurs, une chimiothérapie des cancers ou une malnutrition.

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS (DIP)

1. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence des DIP varie considérablement d'un pays à l'autre allant de 1,1 pour 100.000 enfants au Japon à 11,7 pour 100.000 enfants au Suède. En Tunisie, la prévalence des DIP semble être élevée étant donné le fort taux de consanguinité. Un registre Tunisien des DIP a été récemment mis en place. 710 cas ont été diagnostiqués entre 1988 et 2012 avec une augmentation remarquable du nombre de nouveaux cas diagnostiqués/an allant 10 cas/an en 1988 à 65 cas/an en moyenne à partir de 2009. Plusieurs cas sont encore sous diagnostiqués. Une meilleure reconnaissance de ces pathologies par les médecins de 1ère ligne permettra un diagnostic précoce avant l'évolution fatale.

2. QUAND SUSPECTER UN DEFICIT IMMUNITAIRE

On doit évoquer et rechercher un déficit immunitaire devant les situations suivantes :

2.1. UNE PREDISPOSITION AUX INFECTIONS

Il s'agit de la principale circonstance conduisant au diagnostic, liée à un dysfonctionnement de l'immunité anti-infectieuse. Ces **infections** sont particulièrement :

- Répétées ou **prolongées** (diarrhée infectieuse persistante, muguet ou candidose cutanée récidivante..)
- **Sévères, multifocales** ou généralisées
- Inhabituelles à germes dits **opportunistes** (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Mycobacterium Avium*, *Toxoplasma*, *Candida*...) ou à **germes inactivés** survenant dans les suites d'une vaccination telles que la bécégite et la poliomyélite.
- Des infections **récurrentes** avec le même type de pathogène Herpes, pneumocoque, mycobactéries
- Des infections à bactéries **pyogènes** récurrentes (cutanée, invasive, tissulaire, etc...)
- Ces infections sont d'autant plus évocatrices si elles **retentissent sur la croissance** staturo-pondérale.

- Et surtout si en plus il existe des antécédents familiaux de déficits immunitaires ou des **cas similaires** ou des décès en bas âge dans la famille orientant vers un DIP.
NB. Les infections respiratoires hautes et ORL banales surtout hivernales sans retentissement staturo-pondéral ne doivent pas faire rechercher un déficit immunitaire.

2.2. AUTRES MANIFESTATIONS EVOCATRICES DE DI:

Le DI peut donner un dysfonctionnement de l'homéostasie des cellules immunitaires ainsi qu'un dysfonctionnement de l'immuno-surveillance anti-tumorale. Il en résulte :

- Auto-immunité : cytopénies auto-immunes (anémie, thrombopénie...).
- Allergie (eczéma...), intolérances alimentaires (intolérance au gluten et/ou aux protéines de lait de vache)
- Lymphoprolifération (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie)
- Prédisposition aux cancers (leucémies...)

2.3. PRINCIPAUX TABLEAUX CLINIQUES EVOCATEURS D'UN TYPE DE DIP:

Tableau clinique	DIP évoqués
Muguet buccal récidivant, extensif Diarrhée chronique, Hypotrophie, Pneumopathie interstitielle	Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)
Infections ORL et bronchiques récidivantes Dilatation des bronches, Diarrhée chronique	Hypogammaglobulinémie
Adénites, infections cutanées bactériennes, abcès viscéral (foie), ostéomyélite multifocale	Granulomatose septique chronique
Convulsions néonatales (hypocalcémie) +malformations cardiaques + Dysmorphie faciale	Syndrome de Di George
Pseudo-albinisme + Syndrome d'activation macrophagique	Maladie de Griscelli Syndrome de Chediak Higashi
Hémorragies + eczéma + infections répétées, un garçon	Syndrome de Wiskott-Aldrich (SWA)
Ataxie + Infection respiratoires + Télangiectasies	Syndrome Ataxie-Telangiectasies
Retard de la chute du cordon ombilical (> 15 j) omphalite+septicémie + Hyperleucocytose massive	Déficit en adénosine leucocytaire
Bécégite disséminée ± infections à salmonelles, ±infections mycobactériennes répétées	-Déficit immunitaire combiné -granulomatose septique chronique -Susceptibilité mendélienne aux Mycobacteries
Hepato-splénomégalie,adénopathies et cytopénies auto-immunes, peu ou pas d'infections	Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS)
Méningites récidivantes, Arthrites, Septicémie lupus-like syndrome	Déficit en complément Asplénie (Drépanocytose)

3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Devant les signes d'alerte suscités orientant vers un DI une enquête anamnétique, clinique et para clinique doit être menée afin de bien étiqueter le type précis de DI.

NB. Lors de cette enquête étiologique il faut garder à l'esprit que :

- le diagnostic d'un DIP est avant tout clinique et n'est pas écarté par des explorations immunologiques normales. Il faut toujours demander l'avis d'un spécialiste devant un tableau clinique évocateur de DI d'autant plus que de nouveaux déficits sont régulièrement identifiés.
- Il faut toujours rechercher et éliminer un DI acquis surtout par infection à VIH devant un tableau de DI

3.1. INTERROGATOIRE

- Consanguinité.
- Cas similaires dans la famille.
- Décès en bas âge dans la famille dans un contexte infectieux.
- Antécédents infectieux: date de début, localisation, sévérité, évolution, réponse aux traitements
- Date de la chute du cordon ombilical.
- Etats des vaccinations et réactions vaccinales éventuelles (carnet de santé)
- Situation à risque d'une infection à VIH.

3.2. EXAMEN PHYSIQUE

a. Evaluer le retentissement : sur l'état général, sur la croissance et l'état nutritionnel : carnet de santé et courbe de croissance (stagnation, cassure), signes de dénutrition.

b. Rechercher un foyer infectieux : pleuro-pulmonaire, ostéo-articulaire, cutaneo-muqueux, neuro-méningé, ORL, cardiaque, au niveau des orifices...

c. Rechercher des signes d'orientation étiologique:
- Absence d'adénopathies dans les DICS, contrastant avec la fréquence et la gravité des infections.

- Une becegeite: cicatrice de BCG, ADP axillaire gauche, ADP cervicale homolatérale...

- Une lympho-prolifération : adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie

- Un syndrome dysmorphique, un souffle cardiaque

- Une atteinte neurologique : ataxie, retard mental, microcéphalie

- Des anomalies de la peau et des muqueuses : eczéma, éruption, verrues, candidose chronique, état buccodentaire, télangiectasies, aspect des cheveux (albinisme) et des phanères (dystrophie des ongles).

3.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a. Examens de première intention :

a.1. L'Hémogramme permet de rechercher :

- Une lymphopénie orientant vers un DICS (Annexe 1)
- Une cytopénie auto-immune : anémie hémolytique (avec test de Coombs direct positif), une thrombopénie, une neutropénie
- Une neutropénie profonde isolée peut être responsable à elle seule des manifestations infectieuses observées.
- Une hyper éosinophilie : (syndrome d'hyper IgE, syndrome d'Omenn, parasitose...)
- Frottis sanguin: peut montrer des corps de Jolly (asplénie), des microplaquettes (SWA).

a.2. Radiographie du thorax permet de rechercher :

- Une loge thymique vide évoquant un syndrome de Di George ou un DICS.
- Une pneumopathie interstitielle (pneumopathie virale, pneumocystose...)
- Un foyer infectieux, pulmonaire, costal, claviculaire...

a.3. Intradermo-réaction à la tuberculine : Un test négatif chez un sujet vacciné par le BCG témoigne d'une anomalie de l'immunité cellulaire.

a.4. Echographie abdominale : à la recherche d'une asplénie, adénopathies profondes, foyer infectieux profond...

a.5. Electrophorèse des protides : peut montrer une hypogammaglobulinémie

a.6. Dosage des Immunoglobulines G, A, M et E (Annexe 1)

a.7. Sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses : (Ac anti Hbs, sérologies anti-tétanique, antidi-phérique, et anti-pneumococcique).

b. Examens de deuxième intention

Leurs indications sont orientées par les données cliniques et le bilan de 1ère intention :

• **Exploration de l'immunité humorale et cellulaire :**

- Immunophénotypage lymphocytaire: numération des lymphocytes B (CD19), lymphocytes T (CD3, CD4, CD8), monocytes (CD14), NK (CD56) (Annexe 1)

- Proliférations lymphocytaires induites par les mitogènes et les antigènes

- Dosage des sous classes d'IgG (si infections répétées et taux normal des IgG).

• **Exploration de l'immunité non spécifique :**

- Test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT)

- Chimiotactisme des PN.

- Dosage du complément hémolytique 50 (CH50), des fractions du complément, AP50

c. Etude moléculaire :

L'identification génétique du déficit immunitaire permet le diagnostic prénatal et conseil génétique aux patients et à leur famille.

4. LES PRINCIPAUX DIP

4.1. LES DEFICITS DE L'IMMUNITE HUMORALE (DIH)

- Ce sont les déficits immunitaires primitifs les plus fréquents.

- Le défaut de production d'anticorps peut être consécutif soit à une anomalie de développement des LB soit à des anomalies fonctionnelles des LB.

- Il peut s'agir d'une **agammaglobulinémie** (absence totale de synthèse d'anticorps) ou d'une **hypogammaglobulinémie** (déficits partiels ± profonds qui peuvent affecter globalement tous les anticorps ou être sélectif sur un type d'anticorps).

- Les infections : sont respiratoires (bronchites, pneumonies), ORL (otites, sinusites) et digestives dues à des germes à développement extracellulaire, essentiellement bactéries pyogènes encapsulées (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, haemophilus) et à certains parasites intestinaux (Giardia intestinalis).

- En l'absence de prise en charge adaptée: dilatations de bronches, insuffisance respiratoire, dénutrition, malabsorption, diarrhée chronique.

- Les principaux DIH sont :

a. Agammaglobulinémie liée à l'X:

Il s'agit d'une maladie grave et rare, de transmission récessive liée à l'X. Elle est définie par un déficit exclusif et total de l'immunité humorale par absence de lymphocytes B. En dehors des classiques infections bactériennes qui apparaissent souvent précocement, dès la première année de vie, elle prédispose aussi au risque d'infections chroniques par les entérovirus (encéphalite...).

b. Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- Fréquence intermédiaire (1/20000 à 50000).

- Age au diagnostic variable, souvent à partir de la seconde décennie, parfois à l'âge adulte.

- Les lymphocytes B sont présents, l'hypogammaglobulinémie est variable: La diminution de des IgG est de sévérité variable d'un patient à l'autre et peut être variable dans le temps chez un même patient. Parfois les IgA et les IgM sont aussi diminuées.

- En plus des infections on peut observer des manifestations auto-immunes, des maladies granulomateuses et des cancers (lymphomes, cancers gastriques).

c. Déficit en immunoglobuline A :

- Il s'agit du plus fréquent des déficits immunitaires primitifs, il touche environ un sujet sur 700 dans la population générale caucasienne.

- Les patients sont souvent asymptomatiques. Cependant, on observe chez certains patients des infections récurrentes ORL, respiratoires ou digestives du fait du rôle important de ces immunoglobulines dans la protection des muqueuses contre les infections.

- des manifestations d'auto-immunité et d'allergie peuvent se voir. Il existe un risque de réactions anaphylactiques sévères lors de l'exposition aux produits sanguins, tout particulièrement dans les formes de déficit total en IgA.

d. Autres DIP Humoraux

Il existe plusieurs autres déficits de l'immunité humorale dont on cite à titre indicatif :

- Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson

- Déficit en sous-classes d'IgG, Déficit en IgM....

- Syndrome hyper IgM autosomique récessif (déficit en IgG, IgA avec IgM normaux ou élevés).

4.2. LES DEFICITS IMMUNITAIRES COMBINES (DIC)

- Ils représentent 20-30% des DIP, mais ils sont le plus souvent très graves.

- Le DIP est dit combiné car le dysfonctionnement des lymphocytes T retentit habituellement sur la fonction des autres effecteurs de la réponse immune, normalement activés par les lymphocytes T, qu'il s'agisse des lymphocytes B ou des cellules phagocytaires. On distingue :

- des DI combinés sévères(DICS) avec quasi absence de lymphocytes T

- des DI combinés(DIC): dans lesquels le taux de lymphocytes T est normal ou peu diminué, mais où les fonctions des lymphocytes T sont toujours très anormales.

- **Les infections** sont précoces, en plus des infections récurrentes à pyogènes telles que décrites dans les déficits de l'immunité humorale, on observe des infections à **micro-organismes à développement intracellulaire** avec une grande fréquence des infections à germes dit

opportunistes :

- virus du groupe Herpès (cytomégalovirus, adénovirus, herpes simplex...)

- bactéries intracellulaires telles que mycobactéries, listeria, légionelle...

- parasites tels que cryptosporidie, toxoplasme ...

- infections fongiques : Pneumocystis jirovecii (un champignon opportuniste), candidose buccale trainante, candidoses invasives...

- Une dénutrition et une diarrhée chronique accompagnent souvent les DIP combinés du fait de la répétition et la gravité des infections avec en plus les intolérances alimentaires (gluten...)

- Ces DIC s'accompagnent aussi de phénomènes **auto-immuns, allergiques**

a. Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS):

- Cette situation est la plus grave et la survie, en l'absence de greffe de moelle osseuse, ne dépasse pas en règle 1 à 2 ans. Le diagnostic doit être suspecté le plus tôt possible :

- Les infections, souvent d'emblée très sévères, surviennent dès les trois premiers mois de vie incluant un muguet buccal récidivant et extensif, une diarrhée persistante, une pneumopathie interstitielle hypoxémiante ou une becçigite lorsque l'enfant a malheureusement été vacciné auparavant.

- L'hémogramme montre souvent une lymphopénie,

- Pas d'ombre thymique sur la radiographie du thorax

- Une hypogammaglobulinémie profonde.

- Confirmation phénotypique : Lymphopénie T profonde (±lymphopénie B et/ou NK) avec Lymphocytes T non fonctionnels (tests de proliférations nulles).

- Confirmation moléculaire : différentes mutations autosomiques récessives ou liées à l'X ont été décrites.

b. Les déficits immunitaires combinés (DIC)

- Ces DIC sont nombreux et les mécanismes sont très hétérogènes,

- Les infections sévères apparaissent progressivement dès l'enfance et leur répétition conduit fréquemment au retard staturo-pondéral et aux dilatations de bronches.

- Les lymphocytes T sont présents (nombre normal ou diminué), mais non fonctionnels (tests de proliférations nulles). On cite parmi les DIC:

• **Le défaut d'expression des molécules HLA de classe II:** La prévalence est très faible dans le monde mais relativement plus élevée dans les pays du Maghreb dont la Tunisie. La transmission est autosomique récessive.

• Autres, à titre indicatif : déficit d'expression du CD3, déficit en ZAP-70, déficit en ligand de CD40 (syndrome d'hyper IgM lié à l'X)...

4.3. DIP ASSOCIES A DES SYNDROMES BIEN DEFINIS

a. Syndrome d'ataxie-télangiectasie :

De transmission autosomique récessive, il associe :

- Une ataxie cérébelleuse survenant vers l'âge de 2 ans

- Des télangiectasies, essentiellement conjonctivales

- Un DI combiné partiel, responsable d'infections bactériennes, ORL et bronchiques aboutissant à une DDB; nécessitant la substitution en immunoglobulines.

- Une grande prédisposition aux cancers.

b. Syndrome de Wiskott-Aldrich

Ce syndrome, transmis de façon récessive liée à l'X, associe, chez un garçon :

- Des hémorragies par thrombopénie et thrombopathie à microplaquettes débutant souvent à la période néonatale
- Un eczéma chronique
- Des infections récidivantes par DI combiné
- Un risque élevé d'auto-immunité (hémolyse, vascularités) et de néoplasies.

c. Le syndrome de Digeorge

Il est dû à une anomalie de l'embryogenèse avec atteinte des 3e et 4e arcs branchiaux. Il associe :

- Dymorphie faciale, anomalies cardiaques et des gros vaisseaux médiastinaux
- Convulsions hypocalcémiques néonatales par hypo-parathyroïdie
- Absence du thymus (à la radio du thorax)
- Un DIC souvent peu sévère.

Le diagnostic repose sur un caryotype (FISH) montrant une délétion 22q11

d. Le syndrome d'Hyper IgE

DIP rare, autosomique dominant, caractérisée essentiellement par :

- Des IgE élevés (> 2000 UI/ml), avec hyperéosinophilie
- Des abcès cutanés récidivants à staphylocoques
- Une pneumonie récidivante, avec formation de pneumatoctèles.
- Une dermatite eczématiforme ...

4.4. DIP AVEC DYSREGULATION IMMUNITAIRE

- Groupe très hétérogène par anomalies de l'homéostasie du système immunitaire
- Les infections ne sont pas au premier plan
- Le phénotypage lymphocytaire et le dosage pondéral des immunoglobulines sont généralement peu perturbés.

a. Syndromes hémophagocytaires héréditaires :

- Il s'agit de syndromes d'activation lympho-histiocytaire
- Avec albinisme : orientant vers un syndrome de Griscelli ou de Chediack Higashi
- Isolé : orientant vers une Lymphohistiocytose familiale
- Avec infection à EBV chez un garçon: orientant vers un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP1, XIAP...)

b. Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité : (ALPS)

Touche 1/60 000 naissances, se manifeste par:

- une splénomégalie (voire une hépatomégalie), des adénopathies
- une auto-immunité variable (cytopénies auto-immunes fréquentes)
- Une hypergammaglobulinémie
- Le phénotypage lymphocytaire retrouve souvent un excès de lymphocytes T double-négatifs (CD4- CD8-)

4.5. DEFICITS DES CELLULES PHAGOCYTAIRES

- Ils sont évoqués si le patient présente des infections bactériennes (*Pseudomonas*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Staphylocoque*...) et/ou fongiques tissulaires sévères (*aspergillus*, *candida*...): des abcès cutanés et/ou viscéraux, des

adénites suppurées, des ostéomyélites, des pneumopathies, des infections aspergillaires, des manifestations stomatologiques... Les infections cutanéomuqueuses siègent essentiellement autour des orifices naturels. Elles ont une évolution torpide, sans abcédation.

a. La neutropénie congénitale sévère

- Rare, plusieurs gènes sont impliqués avec modalités de transmission différentes.
- Neutropénie profonde (<500/mm³) en rapport avec un blocage médullaire de maturation de la lignée granulocytaire
- La prise en charge repose sur une antibio-prophylaxie avec les facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF. La greffe de cellules souches dans les formes graves.

b. La granulomatose septique chronique :

- Représente 48% des anomalies primitives de la phagocytose en Tunisie
- Elle est liée à un défaut de destruction des bactéries et des champignons phagocytés par les polynucléaires neutrophiles, dont le nombre est normal, voir élevé, mais les propriétés oxydatives sont altérées.
- Elle est transmise souvent selon le mode récessif lié au sexe, parfois elle est AR
- Les germes responsables peuvent être banals, mais la découverte d'un *aspergillus*, d'une *serratia*, *Nocardia*, d'un BCG est très évocatrice
- On peut voir des granulomes inflammatoires pulmonaires et digestifs
- L'absence de réduction au NBT test confirme le diagnostic
- Une prophylaxie antifongique et antibiotique continue est indispensable

c. Autres :

- Défaut d'adhésion leucocytaire
- Susceptibilité aux infections à mycobactéries : Il s'agit d'anomalies portant sur l'axe interleukine-12 (IL-12) / interféron-gamma (IFN-γ), chez des patients présentant des infections à mycobactéries peu virulentes (BCGite, infections à mycobactéries atypiques, ...) et/ou à *Salmonella*.

4.6. LES DEFICITS CONGENITAUX DU COMPLEMENT

Très rares : 1 – 2 % de tous les DIP. Ils sont responsables d'infections répétées à pyogènes/des infections à *Neisseria* : méningées, articulaires, septicémiques... et des vascularites...

5. PRISE EN CHARGE DES DIP

La prise en charge est variable en fonction du type de déficit et du risque associé :

5.1. TRAITEMENT CONVENTIONNEL :

Des précautions s'imposent dès la suspicion de DIP en attendant la prise en charge en milieu spécialisé:

- Application stricte des consignes d'hygiène
- L'isolement strict n'est indispensable que pour les DICS.
- La prise en charge rapide et adaptée de tout événement infectieux.
- Prescription systématique de cotrimoxazole (prévention de la pneumocytose) et d'itraconazole (prévention de l'aspergillose) si forte suspicion DIC.
- Transfusion, en cas de besoin, de **produits sanguins**

irradiés (risque de réaction gravissime du greffon contre l'hôte) dans les DIP combinés

- Interdiction de prise de la température rectale (risque de fistule) et des injections IM (risque d'abcès).

- **Contre-indication formelle des vaccins vivants** : BCG (becegite généralisée léthale) ; polio orale (poliomyélite vaccinale) ; rougeole ; rubéole...

5.2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES :

Dans les DIP humoraux et les DIP combinés la prévention des infections nécessite un traitement substitutif par perfusions régulières d'immunoglobulines polyvalentes par voie IV ou par voie S/C au long cours. La substitution par Ig est inutile dans le déficit isolé en IgA (les IgIV ne contiennent que des IgG).

5.3. PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

Kinésithérapie respiratoire et antibiothérapie séquentielle (en cas de DDB)

Prise en charge nutritionnelle pour éviter la dénutrition sévère

5.4. TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

- La principale indication est les DIP combinés, discutable selon la sévérité de la maladie dans les autres DIP.

- Le taux de guérison après greffe de moelle est directement lié à l'âge du patient au moment de la greffe d'où la nécessité d'un diagnostic et une prise en charge le plus tôt possible.

5.5. NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES: enzymothérapie et thérapie génique dans certains DIP.

5.6. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC ANTENATAL :

Les modalités de transmission doivent être expliquées à la famille. Le diagnostic anténatal n'est possible que si l'anomalie génétique a été identifiée.

5.7. DEPISTAGE NEONATAL DES DICS :

Déjà établi dans plusieurs pays dans le monde, permet un diagnostic et une prise en charge précoce. **NB.** Dans notre pays, en l'absence de diagnostic prénatal et de dépistage néonatal systématique il faut au moins:

- être vigilant aux signes cliniques d'alerte qui orientent vers un DIP afin de permettre un diagnostic et une prise en charge adéquate précoce

- il faut rechercher systématiquement un DIP chez tout enfant qui présente dans la famille des cas de DIP et il faut interdire chez cet enfant les vaccins vivants (BCG à la naissance, polio orale et ROR) jusqu'à élimination du diagnostic de DIP.

DÉFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES

Ils sont de loin les plus fréquents. Ils représentent un diagnostic différentiel des DIP.

1. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNO-DEFICIENCE HUMAINE (VIH)

C'est le principal **diagnostic différentiel** des DIP. Les lymphocytes TCD4 et les monocytes sont les principales cibles cellulaires du VIH in vivo. La transmission de l'infection chez l'enfant peut survenir après transfusion d'un produit sanguin contaminé, ou par infection périnatale chez un nouveau-né de mère porteuse du virus VIH. Il faut rechercher un contexte de VIH dans la famille, attention dans la plupart des cas on vous cache ce contexte à l'interrogatoire initial. L'expression clinique et biologique de la maladie est très variable:

* Les signes cliniques essentiels sont :

- Amaigrissement sévère ou malnutrition sévère inexpliquée ne répondant pas à une prise en charge nutritionnelle standard

- Infections sévères opportunistes : Pneumonie à pneumocystis jirovecii, Toxoplasmose (cérébrale...), Tuberculose extrapulmonaire, Candidose oesophagienne, Toute infection bactérienne sévère récidivante (méningite, ostéite, pyomyosite...).

* Des signes moins spécifiques mais dont l'association doit faire suspecter le diagnostic :

- Fièvre prolongée (> 1 mois) ou récurrente

- Malnutrition modérée inexpliquée

- Pneumopathie bactérienne récidivante et Diarrhée persistante

- Candidose orale persistante ou récidivante (au-delà de 6-8 semaines de vie)

- Adénopathies généralisées (notamment axillaires) ou Hépatosplénomégalie

- Dermatose généralisée persistante, ne répondant pas au traitement

- Troubles neurologiques (retard ou perte des acquis psychomoteurs)

• Une Lymphopénie CD4 et une hypergammaglobulinémie : deux arguments en plus

• La confirmation du diagnostic

Avant 18 mois, une PCR VIH positive est nécessaire au diagnostic. Après l'âge de 18 mois, deux sérologies (Elisa + Western Blot, ou deux tests rapides utilisant des techniques différentes) suffisent à confirmer le diagnostic d'infection par le VIH.

• La prise en charge repose sur :

-Contreindication des vaccins vivants

-Prophylaxie par le cotrimoxazole

-La trithérapie anti rétrovirale doit être débutée : systématiquement avant l'âge de 2 ans dès que l'infection est suspectée ou confirmée; ou selon des critères cliniques ou immunologiques après l'âge de 2 ans.

2- AUTRES DI SECONDAIRES

- Traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine...)

- Pertes d'immunoglobulines: digestive (lymphangiectasie, diarrhée chronique), rénale (syndrome néphrotique) ou cutanée (atrophie majeure, brûlures).

- Lymphopénie secondaire : infections virales (lym-

phopénie transitoire), fuite digestive, dénutrition: déficit en Zinc, lymphomes, lupus érythémateux disséminé.
- Neutropénie médicamenteuse et aplasies médullaires transitoires après chimiothérapie. Les infections pulmonaires, surtout fongiques, sont particulièrement à craindre.

CONCLUSION

Les déficits immunitaires sont des maladies rares qui relèvent toutes d'une prise en charge spécialisée. Il est toutefois important de connaître les signes d'appels et les premières étapes diagnostiques. La suspicion du déficit immunitaire repose sur une susceptibilité aux infections (infections graves ou répétées) et/ou différents types de désordre immunologique (auto-immunité, granulomes, lymphoprolifération, activation lymphohistiocytaire...). Quelques examens simples permettent d'orienter le diagnostic avant avis spécialisé.

ANNEXES

ANNEXE 1. LYMPHOCYTES ET IMMUNOGLOBULINES G A M: NORMES SELON L'ÂGE

Lymphocytes

- À la naissance : de 4000 à 9000/mm³. Baisse progressive pour rejoindre les normes adultes vers 7-8 ans.
- Les lymphocytes T (CD3) représentent 80-90 % des lymphocytes totaux, répartis en CD4 (2/3) et CD8 (1/3).

Immunoglobulines

- IgG : ininterprétable jusqu'à 3-4 mois (IgG maternelles). Baisse entre 3 et 4 mois et 6-9 mois (« hypogammaglobulinémie physiologique du nourrisson »), puis remontée progressive ensuite. Normes de l'adulte à partir de 18 ou 24 mois.
- IgA : peuvent être indétectables jusqu'à 1 an.
- IgM : présentes et interprétables dès la naissance. Valeurs proches de l'adulte.
- Sous classes d'Immunoglobulines : ininterprétables avant 18-24 mois.

TESTS D'ÉVALUATION

I- Devant chaque proposition identifiée par un chiffre, vous inscrivez le (ou les) complément(s) qui lui correspondent.
Propositions :

PROPOSITIONS :

- 1- Un déficit isolé de l'immunité humorale.
- 2- Un déficit immunitaire combiné sévère.
- 3- Un déficit des cellules phagocytaires.

COMPLÉMENTS

- A- Se traduit par des infections virales et à germes à développement intracellulaire Se traduit par des infections à germes à développement extracellulaire.
- B- Se traduit par des infections cutanées, ganglionnaires, pulmonaires à pyogènes et fongiques.
- C- Une auto-immunité est parfois associée.
- D- L'évolution vers un processus néoplasique est anormalement élevée.
- E- Nécessite un traitement substitutif par immunoglobulines.
- F- Nécessite une greffe de moelle osseuse.

RÉPONSES

- I- 1 : B ; D ; E ; F.
2: A ; B ; C ; D ; E ; F ; G.
4 : C.
- II- 1- Analyse de l'observation, mots clés à retenir:
1. Début très précoce des manifestations cliniques.
 2. Tableau clinique riche : muguet récidivant; diarrhée à germe opportuniste ; pneumopathie interstitielle ; pâleur
 3. Retentissement important sur la croissance, stagnation pondérale
 4. Le sexe de l'enfant, l'atteinte d'un cousin et d'un oncle maternel sont en faveur d'une affection récessive liée au sexe.
 5. Le pronostic immédiat est menacé par:
 - La détresse respiratoire sévère
 - L'hypotrophie
 - L'hémolyse aigue probable
6. Anémie normochrome, normocytaire régénérative de type hémolytique (subictère) très probablement de nature auto-immune, compléter par un test de Coombs direct.
7. Lymphopénie profonde à la NFS.
8. La radiographie du thorax est riche: Pneumopathie interstitielle orientant vers une infection à *Pneumocystis jiverencii*, CMV..., Absence du thymus orientant vers un DICS.
- II. 2- Le tableau oriente vers un DICS
- Agammaglobulinémie : éliminée car début trop précoce (celle-ci commence vers l'âge de 4 à 6 mois au moment de la disparition des anticorps maternels).
- Syndrome de Di George : tableau non concordant.
- Une infection à VIH est très peu probable devant la notion familiale.
- II.3. Transfusion de produits sanguins irradiés

3- Vous allez le transfuser, quelle précaution vous devez prendre?

- 2- Vers quel type de déficit immunitaire vous oriente-t-elle ?
- A. une agammaglobulinémie liée au sexe
 - B. un DICS
 - C. un syndrome de Di George
 - D. une infection à VIH

1 - Analyser cette observation.

Il- Un garçon âgé de 3 mois est hospitalisé pour dyspnée. Un oncle maternel est décédé à l'âge de 6 mois d'une pneumopathie. Un cousin maternel est décédé à l'âge de 3 mois d'une septicémie. Il a muquet buccal récidivant des l'âge de 7 jours, une diarrhée des l'âge de 1 mois, la coproculture a isolé une cryptosporidie. A l'examen, il pèse 4.200 g (PN : 3.800g) il a une pâleur, un subcitére, une fréquence respiratoire 45/mn, tirage intercostal et cyanoose localisée aux ongles. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'adénopathies. L'hémodogramme: Hb = 5,2 g/dl ; VGM : 80µ3 ; TCMH : 27 pg ; Rétic. : 350.000/mm3. G.B. = 14.200/mm3, PNN 13 400/mm3, lymphocytes: 50/mm3, plaquettes : 220.000/mm3. La radiographie du thorax montre une pneumopathie interstitielle, la loge thyroïdienne est vide.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les bases de la classification des DIPs.
- 2- Orienter les explorations d'un déficit immunitaire primitif (DIP) en fonction du tableau clinique
- 3- Interpréter les examens complémentaires d'orientation d'un DIP.
- 4- Interpréter les résultats du phénotypage lymphocytaire et du dosage pondéral des immunoglobulines en fonction de l'âge.
- 5- Décrire le test permettant d'identifier un déficit de la bactéricidie.

Connaissances préalables requises

- Physiologie de la réponse immune.
- Les cellules impliquées dans la réponse immune.
- Cours: Diagnostic clinique des DIPs de l'enfant.

Activités d'apprentissage

- Interpréter les résultats d'un phénotypage lymphocytaire.
- Interpréter les résultats du dosage pondéral des immunoglobulines.
- Interpréter le résultat d'un test de bactéricidie par réduction du Nitrobleu de Tétrazolium

INTRODUCTION :

Les déficits immunitaires primitifs (DIPs) ou héréditaires regroupent près de 150 entités différentes, ils sont plus fréquemment observés dans le contexte de consanguinité qui caractérise notre population. La majorité des DIPs sont symptomatiques au cours de l'enfance, quelques uns peuvent cependant être révélés à l'âge adulte.

Ils sont la conséquence d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives du système immunitaire pouvant toucher l'immunité innée (non spécifique) dont les composantes sont les cellules phagocytaires, les cellules NK et le complément, ou l'immunité adaptative (spécifique) comprenant les lymphocytes T et B.

Les DIPs sont suspectés cliniquement mais leur confirmation et caractérisation précise est portée par l'exploration biologique. Cette identification est importante non seulement pour la prise en charge adaptée des patients mais également dans le pronostic et la prévention par le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

1. CONSÉQUENCES DES DIPs :

Les conséquences des DIPs sont non seulement une susceptibilité aux agents infectieux, mais aussi la survenue de réponses immunitaires inappropriées conduisant

à des complications auto-immunes, atopiques, lymphoprolifératives, granulomateuses et néoplasiques.

Les infections qui constituent la principale manifestation observée lors de ces affections peuvent orienter par leurs caractères (âge de survenue, localisation, type de germes retrouvé) vers l'effecteur de l'immunité qui est touché; qu'il s'agisse d'effecteurs de l'immunité adaptative cellulaire (lymphocytes) et/ou humorale (immunoglobulines) ou d'effecteurs de l'immunité innée cellulaire (phagocytes) ou humorale (complément).

Ainsi, les infections par des pathogènes intracellulaires (ex: virus, champignons opportunistes, mycobactéries...) impliquent essentiellement les lymphocytes T auxiliaires (LcT CD4) qui vont aider les LcTCD8 cytotoxiques, les cellules NK ou les macrophages dans leurs fonctions cytolytiques ou phagocytaires.

Les infections par des pathogènes extracellulaires notamment les bactéries impliquent l'immunité humorale par le biais des immunoglobulines (ex: streptocoques...) ou du complément (ex: bactéries encapsulées responsables notamment de méningites à répétition).

2. CLASSIFICATION DES DIPs :

Le type de l'effecteur de l'immunité touché par le défaut génétique présent va donc déterminer le type de DIP observé. Ainsi la classification des DIPs utilisée est basée sur ce lien permettant de distinguer :

- les DIPs cellulaires ou combinés, qui comprennent notamment les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) et les déficits en molécules HLA de classe II.
- les DIPs humoraux, qui comprennent les agammaglobulinémies et les hypogammaglobulinémies de type commun variable, forme la plus fréquente avec les déficits isolés en IgA.
- les DIPs des cellules phagocytaires, qui incluent les neutropénies congénitales, les anomalies de l'adhésion des leucocytes et les défauts de la bactéricidie.
- les DIPs par anomalies des protéines du complément, qui comprennent les déficits en composés de la voie classique, du complexe d'attaque membranaire ou de protéines régulatrices.
- D'autres DIPs plus complexes sont caractérisés par leur association à l'atteinte d'autres organes et tissus que le système immunitaire (Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasie, syndrome hyper-IgE) avec parfois un syndrome malformatif comme dans le syndrome de Di George. Des DIPs plus récemment identifiés sont caractérisés par une anomalie de la régulation immunitaire comme le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité, ou une anomalie de l'immunité innée touchant notamment la voie des récepteurs TLR (Toll-like receptor).

3. EXPLORATIONS DES DIPs :

L'exploration des DIPs se base essentiellement sur un ensemble d'arguments anamnestiques et cliniques incluant l'âge de survenue des manifestations cliniques, la réponse vaccinale, le type de germe isolé, sa localisation...

3.1. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PREMIERE INTENTION:

On réalise d'abord des examens de 1ère intention incluant la numération formule sanguine, le dosage pondéral des immunoglobulines et éventuellement les sérologies postvaccinales et postinfectieuses, qui permettent l'orientation vers un diagnostic de DIP:

A. NUMÉRATION FORMULE SANGUINE

L'hémogramme permet d'apprécier la formule leucocytaire qui est à interpréter en valeur absolue en fonction de l'âge du fait de l'hyperlymphocytose physiologique observée chez le nouveau-né et l'enfant en bas âge. Une lymphopénie oriente vers un déficit cellulaire ou combiné. Une neutropénie isolée peut être responsable de manifestations infectieuses si elle est inférieure à 500/mm³. Une anémie, une thrombopénie et/ou une neutropénie peuvent représenter des stigmates d'auto-immunité, complication relativement fréquente au cours des DIPs.

B. DOSAGE PONDÉRAL DES IMMUNOGLOBULINES

Le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) apporte des éléments au diagnostic des DI humoraux et des DI combinés. Il faut cependant savoir qu'il est difficilement interprétable avant l'âge de 3-4 mois car à cet âge, l'essentiel des Ig sont des IgG d'origine maternelle. Entre 3 et 6 mois, le taux des Ig est au plus bas appelé alors « trou physiologique ». Les taux des Ig doivent donc être interprétés en fonction de l'âge (Figure1, Tableau I). Le dosage des sous classes d'IgG peut être envisagé en 2ème intention.

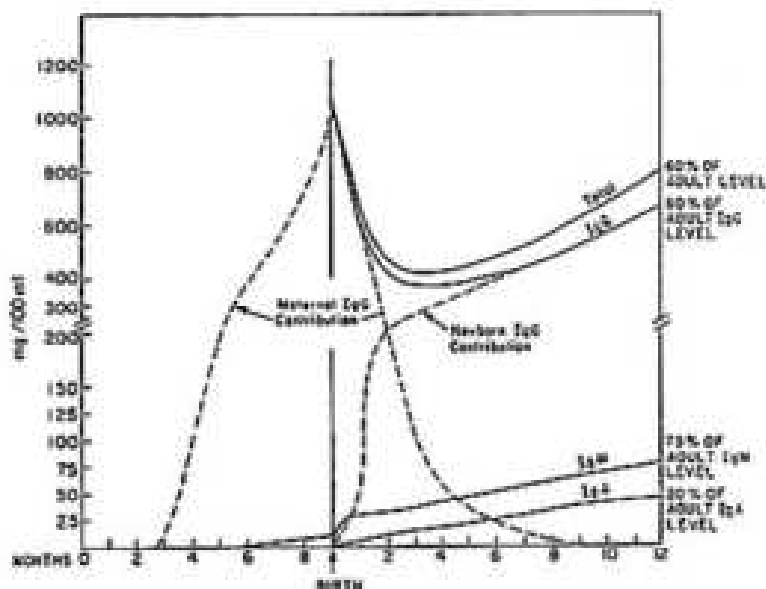


Figure1: Ontogénie des immunoglobulines

Tableau I: Concentrations sériques des différentes classes d'immunoglobulines chez l'enfant normal

	IgG (g/l)	IgA(g/l)	IgM(g/l)
Nouveau-né	8,5 – 13,5	0 – 0,5	0,06 – 0,16
1-3 mois	2,7 – 5,3	0,02 – 0,22	0,36 – 0,56
4-8 mois	2,8 – 6,8	0,1 – 0,58	0,4 – 0,84
9-12 mois	4,2 – 8	0,16 – 0,68	0,5 – 0,89
1-2 ans	5,3 – 10,1	0,34 – 0,78	0,54 – 1,06
2-3 ans	6,1 – 10,7	0,46 – 1,1	0,54 – 1,14
3-5 ans	6,8 – 11,8	0,66 – 1,34	0,5 – 1,14
6-8 ans	7 – 12,6	0,78 – 1,62	0,66 – 1,18
9-11 ans	8,3 – 14,3	1,02 – 1,94	0,68 – 1,28
12-15 ans	10,5 – 14,9	1,16 – 2,28	0,88 – 1,72
Adulte	9,2 – 14,8	1,42 – 2,62	0,88 – 1,84

C. SÉROLOGIES POSTVACCINALES ET POSTINFECTIEUSES

Le dosage pondéral des Ig ne permettant d'apprécier que la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité, l'étude des sérologies postvaccinales (ex: antitétanique, anti-diphtérie, anti-polio) et des sérologies après infection naturelle permet d'apprécier la capacité de production d'anticorps spécifiques.

L'ensemble des sérologies doit être également interprété avec prudence pendant les 6 premiers mois de vie, période pendant laquelle il peut exister des sérologies faussement positives dues à la persistance d'immunoglobulines maternelles.

Cette interprétation doit aussi tenir compte du type de DIP éventuel. Ainsi au cours d'une agammaglobulinémie avec absence totale d'anticorps, les sérologies anti-infectieuses ne peuvent être interprétées et la recherche d'antigènes ou du génome des pathogènes est nécessaire au diagnostic de l'infection.

3.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE

CONFIRMATION:

En cas d'anomalies des examens de 1^{ère} intention ou même de leur normalité mais avec une forte suspicion de DIPs, on réalise des examens biologiques de 2^{ème} intention qui permettent de confirmer ou d'éliminer le diagnostic d'un DIP. Des algorithmes décrivant ces explorations sont proposés (Annexe 1 et Annexe 2):

A. PHÉNOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE:

C'est un examen quantitatif qui utilise des anticorps monoclonaux fluorescents reconnaissant des molécules membranaires (cluster de différenciation, CD) spécifiques des populations lymphocytaires que l'on souhaite dénombrer.

- CD3: spécifique des lymphocytes T
- CD4: exprimé par les lymphocytes T auxiliaires
- CD8: exprimé par les lymphocytes T cytotoxiques
- CD19 ou CD20: spécifiques des lymphocytes B
- CD16 et CD56: exprimés par les cellules NK
- CD14: exprimé par les monocytes

Les cellules spécifiquement marquées par les anticorps monoclonaux sont par la suite détectés par une technique d'immuno-fluorescence à l'aide d'un cytomètre en flux qui permet d'analyser à l'échelle unicellulaire une suspension de cellules entraînées dans un flux liquide et de donner des renseignements relatifs à la taille relative de la cellule, sa granulosité et l'intensité de la fluorescence émise permettant l'identification des sous populations cellulaires et leur énumération.

Un aspect important qui doit être considéré dans l'interprétation des marqueurs de surface cellulaire est la variation physiologique. Les valeurs normales des différentes sous populations lymphocytaires chez les nouveaux nés (hyperlymphocytose physiologique) et les enfants sont différentes de celles de l'adulte (Tableau II).

Tableau II: Valeurs normales des différentes populations lymphocytaires en valeur absolue (10⁹/l)

	Nouveau-né	2-3 mois	4-8 mois	11-23 mois	23-60 mois
CD3	5,2 ± 2,7	4,03 (2,07-6,54)	4,27 (2,28-6,45)	3,33 (1,46-5,44)	3,04 (1,61-4,23)
CD4	3,8 ± 2,4	2,83 (1,46-5,11)	2,95 (1,69-4,60)	2,07 (1,02-3,60)	1,8 (0,9-2,86)
CD8	1,9 ± 1,3	1,41 (0,65-2,45)	1,45 (0,72-2,49)	1,32 (0,57-2,23)	1,18 (0,63-1,91)

B. TESTS DE PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE

Malgré la présence en nombre normal des lymphocytes et des différentes sous populations lymphocytaires, un DIP peut être lié à un défaut qualitatif. La fonction des lymphocytes peut être évaluée in vitro par le test de prolifération lymphocytaire qui mesure leur capacité proliférative vis-à-vis de mitogènes ou d'antigènes spécifiques. Le mitogène le plus couramment utilisé est la phytohémagglutinine (PHA) qui stimule tous les lymphocytes T indépendamment de toute présentation antigénique par des cellules présentatrices. Les antigènes spécifiques

utilisés sont des antigènes vaccinaux (ex: anatoxine tétanique, tuberculine) qui stimulent les lymphocytes T mémoires après présentation antigénique in vitro par les monocytes. Au cours du déficit immunitaire combiné par défaut d'expression des molécules HLA de classe II, la présentation antigénique étant défailante, les réponses prolifératives seront normales à la PHA et absentes aux antigènes spécifiques.

C. TEST DE BACTÉRICIDIE PAR RÉDUCTION DU NITROBLEU DE TÉTRAZOLIUM

Les fonctions bactéricides des polynucléaires font appel à leur capacité à produire des ions superoxydes O₂⁻ après activation de l'enzyme NADPH oxydase.

Le test de réduction du Nitrobleu de Tétrazolum (NBT) permet d'évaluer ce phénomène d'oxydo-réduction. En présence de ces anions superoxydes générés après activation des polynucléaires par des lipopolysaccharides bactériens, le NBT va être réduit et précipite dans le phagocyte sous forme de formazan (grains bleu-noir). Cette réduction est détectée en microscopie optique. Une absence de réduction permet de poser le diagnostic de granulomatose septique chronique (GSC) qui est un DIP dû à un déficit génétique en composants de la NADPH oxydase.

D. EXPLORATION DU COMPLÉMENT

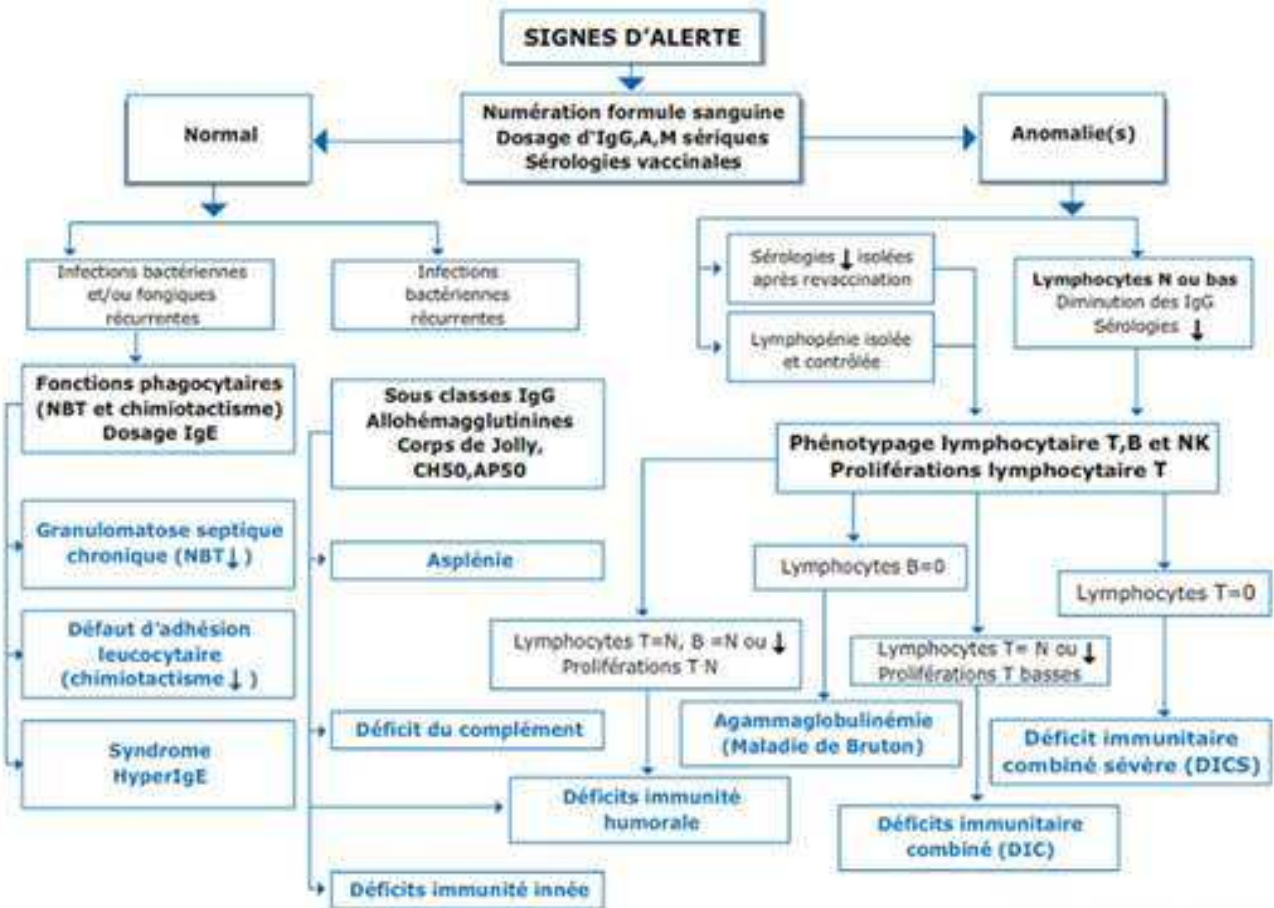
La voie classique du complément est explorée par le dosage du complément hémolytique ou activité CH₅₀ du complément qui permettra de suspecter le déficit d'une des composantes de cette voie y compris celles du complexe d'attaque membranaire. Par la suite, un dosage spécifique permettra d'identifier la composante affectée. Un dosage spécifique de protéines régulatrices peut être indiqué notamment celui du C1 inhibiteur dont le déficit est responsable de l'œdème neuro-angiotique.

CONCLUSION

L'exploration immunologique permet donc de porter le diagnostic de l'extrême majorité des DIPs. Ce diagnostic peut être conforté par les techniques de biologie moléculaire qui permettent d'identifier l'anomalie génétique responsable de ces déficits. Cette dernière approche ouvre la voie au conseil génétique et diagnostic prénatal dans les familles affectées.

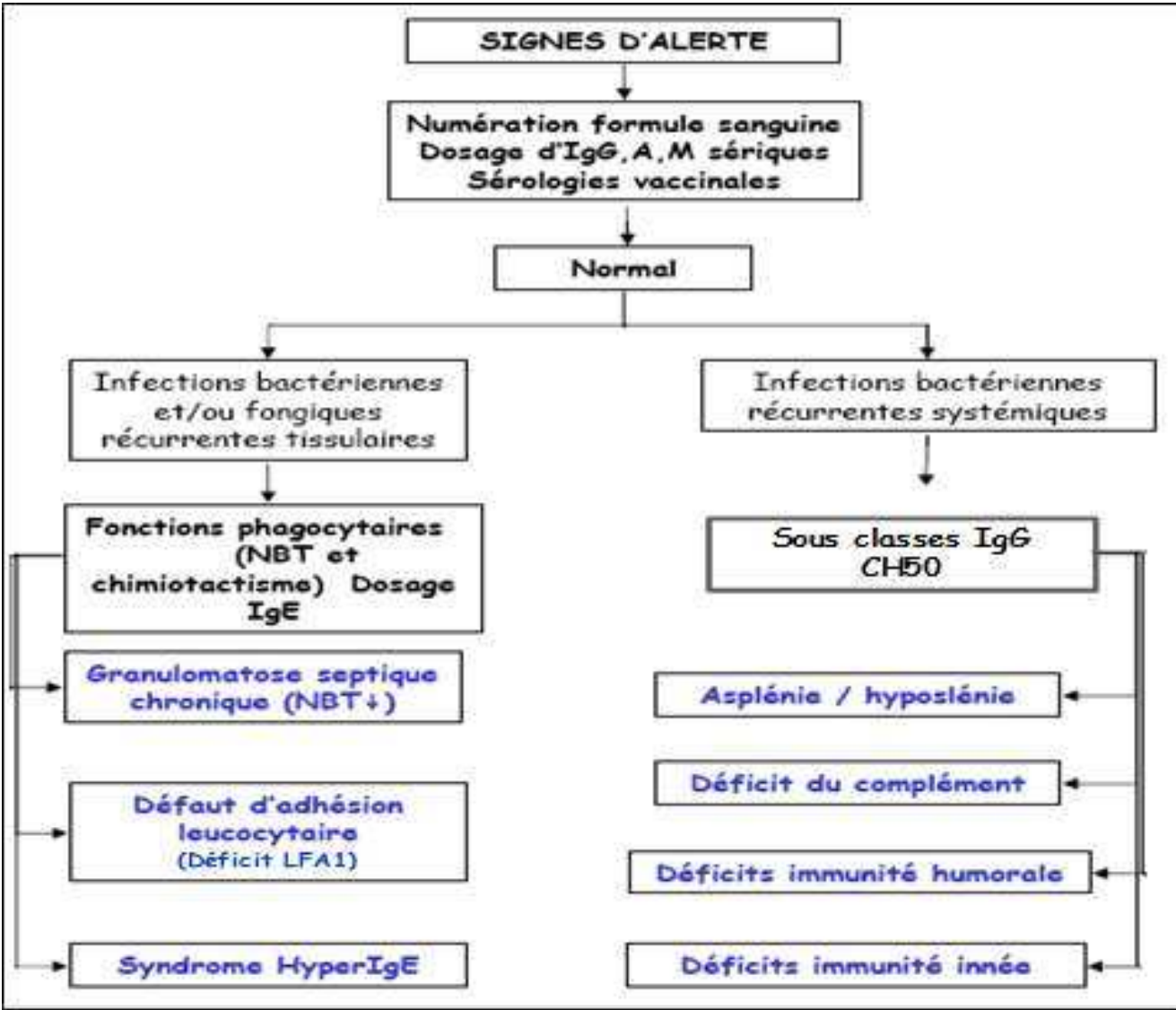
ANNEXES

Annexe 1: Algorithme d'exploration des DIP en cas d'anomalies des examens de 1ère intention (C. Picard, Rev Prat 2007)



2007. C.Picard, I. Pellicier

Annexe 2: Algorithme d'exploration des DIP en cas de normalité des examens de 1ère intention mais avec forte suspicion clinique (C. Picard, Rev Prat 2007)



TESTS D'AUTO EVALUATION

I. Un nourrisson âgé de 2mois et demi est admis pour hypotrophie, diarrhée et pneumopathie. Un DIP a été suspecté. L'Hémogramme a montré un taux de lymphocytes à 2000/mm³. Le dosage pondéral des Ig a montré un taux d'IgG : 6,4g/l.

1. Interpréter ce bilan de première intention
2. Peut-on évoquer un DIP devant ce bilan ?, justifier votre réponse.
3. Quels bilans de deuxième intention faut-il demander ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

II. Un enfant âgé de 11 mois présente des broncho-pneumopathies à répétition. Sontaux d'IgG = 2,2g/l, IgA 0,1g/l, IgM 0,12g/l. L'immunophénotypage : CD3 3200/mm³, CD4 2100/mm³, CD8 1000/mm³

CD19 : 2/mm³. Quel diagnostic retenez-vous ?

- A. Déficit immunitaire combiné sévère
- B. Agammaglobulinémie congénitale
- C. Déficit immunitaire commun variable
- D. Déficit en IgA
- E. Déficit immunitaire combiné

.....

.....

.....

.....

.....

Question II. B

- Question I
1. Lymphopénie et un taux normal d'IgG.
 2. Un DIP est très probable, car
 - Le tableau clinique grave est très évocateur
 - Le taux de lymphocytes est bas
 - Le taux d'IgG normal est non interprutable à cet âge vu la présence des Ig maternelles.
 3. Phénotypage lymphocytaire et test de prolifération lymphocytaire.

RÉPONSES

RACHITISME CARENTIEL ET TÉTANIE RACHITIQUE

Prérequis

- La vitamine D : EMC Pédiatrie 4-002-G-10
- Physiologie du métabolisme phosphocalcique : chapitre 1 Métabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez l'enfant Flammarion 1993

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le rachitisme carentiel
- 2- Énumérer les facteurs qui le favorisent
- 3- Reconnaître les signes cliniques évocateurs de rachitisme à ses différents stades
- 4- Reconnaître sur une radiographie du poignet, les modifications métaphysaires, épiphysaires et diaphysaires du rachitisme.
- 5- Réunir les arguments cliniques, radiologiques et biologiques permettant de classer le stade évolutif du rachitisme carentiel
- 6- Reconnaître les complications mettant en jeu le pronostic vital immédiat chez le nourrisson rachitique.
- 7- Relever les anomalies ECG en faveur de l'hypocalcémie
- 8- Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et biologiques faisant suspecter un rachitisme vitamino-résistant.
- 9- Différencier le rachitisme des pathologies pourvoyeuses d'hypocalcémie et/ou de déminéralisation osseuse
- 10- Établir la prescription médicale pour le traitement d'un rachitisme carentiel avec et sans hypocalcémie
- 11- Reconnaître le premier signe radiologique attestant le caractère vitamino-sensible d'un rachitisme
- 12- Citer les délais habituels de normalisation des anomalies biologiques courantes chez un nourrisson rachitique sous traitement.
- 13- Prescrire une prophylaxie par la vitamine D en fonction du contexte

Activités d'apprentissage

- Étude du document de base et des annexes
- Répondre aux tests d'évaluation

Activités complémentaires

- Rechercher des signes de rachitisme chez des nourrissons
- Interpréter des radiographies de squelette d'enfants rachitiques
- Interpréter un bilan phosphocalcique

INTRODUCTION- DÉFINITION :

Le rachitisme est un syndrome résultant d'un défaut de minéralisation du tissu pré osseux nouvellement formé du squelette en croissance rapide.

On entend par rachitisme carentiel (RC), un rachi-

tisme résultant d'une carence en vitamine D qui reste l'étiologie principale des rachitismes. Sa fréquence a considérablement baissé depuis la généralisation de la prophylaxie à la vit D et la supplémentation des laits infantiles en vit D, mais il n'a pas pour autant disparu et on assiste actuellement à l'émergence du RC chez les adolescents. Le RC est un facteur de morbidité lié

à l'hypocalcémie et au retentissement multiviscéral de la carence en vit D sur le squelette, les poumons et le muscle. La prévention du RC est facile et peu coûteuse.

Plus rarement le rachitisme complique des pathologies interférant avec le métabolisme phosphocalcique (rachitismes secondaires) ou est lié à un trouble primitif du métabolisme de la vitamine D (rachitismes vitamino-résistants)

Le diagnostic positif du rachitisme repose des signes osseux cliniques et radiologiques; l'anamnèse et les données biologiques permettent l'orientation étiologique vers un RC ou vers d'autres causes de rachitisme non carentiel.

I- LA VITAMINE D :

La croissance staturale et le développement squelettique provoquent un accroissement des besoins en calcium et en phosphore surtout en phase de croissance rapide.

La vit D est un facteur clé de la balance calcique; son métabolite actif : le calcitriol ou $1-25(\text{OH})_2\text{D}$ favorise l'absorption intestinale de calcium (en induisant la synthèse d'une protéine transporteuse de Calcium (Ca Binding Protéine) permettant à l'organisme de disposer du calcium nécessaire à la minéralisation du squelette.

Le calcitriol est également reconnu par un récepteur de l'ostéoclaste ce qui entraîne une maturation des pro-ostéoclastes en ostéoclastes qui vont extraire le calcium et le phosphore de l'os maintenant ainsi leurs taux sanguins à des taux adaptés ce qui favorise la minéralisation de l'os. Il augmente la réabsorption tubulaire de Ca et augmente la concentration en ATP et en phosphore au niveau du muscle.

Les Sources de vitamine D sont :

- Exogène : Vit D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol) : les aliments naturels ne contiennent que peu de vit D sauf certains poissons (morue, thon, saumon) et le jaune d'œuf.
- Endogène : 85 % du statut vitaminique D de l'organisme. La vit D3 est produite par photosynthèse à partir d'un dérivé du cholestérol contenu dans la peau : 7-déhydrocholécalficérol sous l'effet des rayons UV. La synthèse cutanée dépend de l'intensité du rayonnement UV (faible en hiver), mode de vie (habillement, habitation) et de la pigmentation cutanée (facteur limitant).
- Ni la synthèse cutanée ni les apports alimentaires ne suffisent à couvrir les besoins nécessaires à la croissance, la supplémentation en vit D sous forme médicamenteuse est indispensable.
- Les besoins en vit D : nourrissons au sein : 1200U/j, enfant 1-9 ans : 400 U/j; adolescent : 400-800 U/j

L'absorption de la Vit D apportée par l'alimentation ou médicamenteuse se fait au niveau du grêle en présence de sels biliaires (vit liposoluble). Pour être active, la vit D doit subir 2 hydroxylations : dans le foie d'abord qui la transforme en $25(\text{OH})\text{D}$, dans le rein ensuite en $1-25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) sous l'action de la 1α hydroxylase.

II- PHYSIOPATHOLOGIE :

voir annexe 1

III- DIAGNOSTIC POSITIF : RACHITISME CARENTIEL DU NOURRISSON

Le RC s'observe avec un maximum de fréquence chez le nourrisson entre 6 et 18 mois du fait des faibles réserves naturelles en vit D de l'organisme et la vélocité de la croissance à cet âge. Il s'observe en fin d'hiver et le début du printemps.

Les facteurs de risque de la carence en vit D peuvent être multifactoriels :

- Essentiellement l'absence ou l'insuffisance de supplémentation en vit D
- Le manque d'exposition solaire ou l'inefficacité de cette exposition (saison froide, latitude élevée, pollution atmosphérique, peau pigmentée, habitudes vestimentaires réduisant les surfaces cutanées exposées)
- La prématurité : compte tenu de la vélocité de croissance osseuse importante
- La carence maternelle en vit D (réduit le stock fœtal en vit D) expose à un RC précoce, voire néonatal, d'où la nécessité de supplémentation par dose de charge de vit D des femmes enceintes au 7^{ème} mois de grossesse dont le dernier trimestre se déroule en hiver.
- Régime végétalien chez les adolescents

1 - CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Elles sont variables en fonction du stade

- À sa phase précoce, le rachitisme est souvent révélé par les complications de l'hypocalcémie chez un nourrisson dans les 6 premiers mois de vie :

1-1 essentiellement à l'occasion de convulsions parfois précédées de signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire : agitation, cris, trémulations. Il s'agit en général de crises généralisées et brèves réagissant bien au diazepam. Elles peuvent être précipitées par un épisode fébrile.

1-2 le laryngospasme est plus rare, mais expose à un risque de mort subite : accès de tachypnée superficielle avec cyanose alternant avec un ralentissement du rythme respiratoire et même des pauses s'accompagnant d'une reprise bruyante de la respiration (stridor).

1-3 exceptionnellement une insuffisance cardiaque peut révéler l'hypocalcémie (par cardiomyopathie répondant mal aux tonicardiaques ou trouble du rythme, torsades de pointe)

- le motif de consultation peut être : un retard des acquisitions posturales, des broncho-pneumopathies récidivantes, des déformations des membres...
- découverte de signes de rachitisme lors de l'examen systématique ou dans des conditions étiologiques particulières (absence de prophylaxie)

2- SIGNES CLINIQUES :

Ils sont dominés par l'atteinte squelettique à laquelle s'associent une atteinte musculaire et des altérations dentaires.

2-1 LE SYNDROME OSSEUX : traduit le défaut de minéralisation osseuse qui est diffus mais qui prédomine dans les zones où la croissance est la plus active au niveau des épiphyses des os longs. L'apparition de signes osseux té-

moigne d'une carence évoluant depuis des mois.

2.1.1 AU NIVEAU DES MEMBRES :

- **les bourrelets épiphysaires** (correspondent à l'hypertrophie réactionnelle de la zone de maturation et l'accumulation du tissu ostéoïde dans les cartilages de croissance) : réalisent des tuméfactions au début palpables puis visibles au niveau des extrémités des os longs surtout les poignets et les chevilles.
- **les déformations des membres inférieurs** se voient dans les formes évoluées après l'acquisition de la station debout et la marche : déformations en varus des cuisses et des jambes (incurvation en parenthèse des jambes), genu valgum.
- **des fractures spontanées** peuvent s'ajouter aux déformations : indolores et sans déplacement de découverte souvent radiologique.

2.1.2 AU NIVEAU DU CRÂNE :

- **le craniotabès** : mollesse anormale des os du crâne (physiologique avant l'âge de 3 mois) qui se traduit par une dépression de la table externe de l'os lors de la pression digitale de l'os pariétal ou occipital (en dehors des sutures) et qui disparaît aussitôt la pression relâchée (sensation de balle de ping-pong).
- on peut noter la persistance d'une fontanelle antérieure largement ouverte après 15 mois et un aplatissement occipital ou pariétal au niveau de la zone d'appui habituelle chez le nourrisson de moins de 1 an. Dans les formes très évoluées, on observe un bombement frontal très caractéristique.

2.1.3 AU NIVEAU DU THORAX :

- **le chapelet costal** : nodosités palpables puis visibles au niveau des jonctions chondrocostales. Dans les formes évoluées, le thorax se déforme en carène avec une dépression sous mamelonnaire et évasement de la base thoracique.
- Les déformations du rachis (cyphose ou scoliose) sont rares et l'apanage des formes très sévères.

2.2 ATTEINTE MUSCULO-LIGAMENTAIRE : est très fréquente, l'hypotonie musculaire de la sangle abdominale est responsable d'un ventre saillant et les hernies.

Au niveau du thorax, l'atteinte des muscles respiratoires associée à l'atteinte squelettique, une bronchomalacie et une atteinte interstitielle contribue au poumon rachitique avec des BPR et des troubles de la ventilation dans les formes sévères.

2.3 ALTÉRATIONS DENTAIRES : il existe un retard d'apparition des dents qui sont siège d'une hypoplasie de l'émail et de caries fréquentes. C'est souvent la 1^{ère} dentition qui est touchée, mais la 2^e dentition peut être fragilisée dans les formes sévères.

2.4 RETENTISSEMENT SUR LA CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE avec infléchissement des courbes dans les formes sévères et évoluées (enfant au-delà de 2 ans)

3- SIGNES RADIOLOGIQUES :

La suspicion d'un RC conduit à la prescription d'une radiographie du poignet de face au minimum. Les anomalies radiologiques précèdent les signes cliniques,

traduisent le défaut de minéralisation osseuse et s'observent essentiellement au niveau des épiphyses et des bases métaphysaires des os longs.

3-1 À UN STADE PRÉCOCE : la radiographie est soit normale soit comporte au niveau métaphysaire un discret élargissement transversal avec spicules latérales

3-2 À UN STADE PLUS TARDIF : les anomalies sont franches :

- élargissement transversal des métaphyses avec une ligne métaphysaire irrégulière, frangée d'aspect concave avec des spicules latérales (Fig.1)
- Retard d'apparition des points d'ossification qui sont flous et irréguliers
- Augmentation de la distance métaphyso-épiphysaire
- Les modifications diaphysaires sont plus tardives : diminution de la densité osseuse qui laisse entrevoir une trame osseuse floue et irrégulière avec des corticales amincies et un aspect feuilleté du périoste et des incurvations diaphysaires.
- On peut observer des images de fracture pathologiques ou des images pseudo fracturaires : stries de looser-Milkman (correspondant à l'accumulation de tissu ostéoïde)

D'autres radiographies peuvent être nécessaires en fonction de la clinique :

- Thorax : extrémité antérieure des côtes élargies en palette donnant l'aspect en « bouchon de champagne » des jonctions chondrocostales, déminéralisation, fractures costales et atteinte du parenchyme pulmonaire en verre dépoli.
- Amincissement de la voûte crânienne, aspect en double contour vertébral sur le rachis de profil.

4- LES ANOMALIES BIOLOGIQUES :

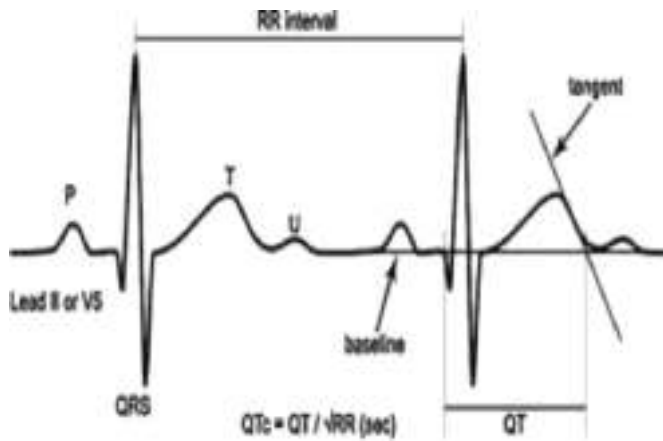
4.1 LE BILAN PHOSPHOCALCIQUE : les perturbations correspondent aux conséquences physiopathologiques de la carence en vit D. le type de perturbation permet en plus des signes cliniques et radiologiques de classer le RC en 3 stades évolutifs (annexe 2)

- **Stade 1** : la calcémie est basse (par définition < 86 mg/l ou 2.15 mmol/l) alors que les signes osseux cliniques et radiologiques sont discrets, la phosphorémie est normale, les phosphatases alcalines sont modérément élevées, la calciurie est basse. Le taux de PTH est normal, mais non adapté au contexte hypocalcémique traduisant une hypoparathyroïdie fonctionnelle. Ce profil est fréquemment observé chez le nourrisson de moins de 6 mois.

On insiste sur l'intérêt de l'ECG pour le diagnostic de l'hypocalcémie; les signes électriques traduisent la baisse du calcium ionisé qui est à l'origine des complications neurologiques et cardiaques de l'hypocalcémie.

Les signes électriques sont mieux objectivés sur la dérivation D2 (6 cycles au moins) : - allongement de l'espace QT [QT corrigé = QT ms (début de l'onde Q à la fin de l'onde T)/√RRsec normalement inférieur à 440 ms] ou rapport RT/RR >0.5)

- ondes T amples, pointues et symétriques.



- Des troubles du rythme et de la conduction (BAV, fibrillations ventriculaires à type de torsade de pointe)

- **Stade 2** : l'hyperparathyroïdie secondaire explique la normalisation de la calcémie (ou une calcémie légèrement basse >2 mmol/l) avec une hypophosphorémie (par fuite tubulaire rénale de P), la calciurie est effondrée, les PA sont élevées et le taux de PTH native immunoréactive est élevé.
- **Stade 3** : la déminéralisation intense de l'os explique la résistance osseuse à la PTH avec de nouveau hypocalcémie, hypophosphorémie profonde, PA très élevées, PTH très élevée.

4.2 LE DOSAGE PLASMATIQUE DE LA 25 OH D (à faire avant toute supplémentation en vit D active) : reflet du stock vitaminique D de l'organisme est constamment abaissé (< 6 ng/ml) témoin de la carence en vit D. En pratique et dans l'immense majorité des cas, une radiographie du poignet et un dosage de la calcémie, de la phosphorémie et des PA suffisent au diagnostic.

IV- LES FORMES CLINIQUES :

1- LES RACHITISMES PRÉCOCES DU PRÉMATURÉ ET NÉONATAL :

Le prématuré privé de la réserve en vitamine D en fin de grossesse est exposé à un risque élevé de RC et d'hypocalcémie néonatale, il est prévenu par la majoration de la supplémentation en vit D. Le rachitisme du nouveau-né à terme est rare, il est dû à une carence maternelle en vit D (exemple : maladie cœliaque chez la mère).

2- RACHITISME DE L'ADOLESCENT :

l'adolescence est une période à risque de carence en vit D compte tenue de la vélocité de croissance à cet âge. Il survient chez adolescents issus de milieux défavorisés ne bénéficiant pas d'une exposition solaire suffisante ou bien lié à un régime végétalien strict excluant tout apport en vit D et en calcium. Le rachitisme peut être diagnostiqué à un stade très évolué de déformations osseuses, de signes cliniques d'hypocalcémie (tétanie, crise convulsive), fractures de fatigue ou de douleurs osseuses. Les signes radiologiques sont différents de ceux observés chez le nourrisson associant une déminéralisation diffuse et des bandes claires métaphysaires radiales et

fémorales avec un aspect condensé des berges métaphysaires.

3- RACHITISMES PAR CARENCE EN CALCIUM OU EN PHOSPHORE :

Ils sont extrêmement rares, car ces 2 minéraux sont largement apportés par l'alimentation normale. Ils sont l'apanage de régime d'exclusion ou de situation pathologique.

4- FORMES ASSOCIÉES À UNE ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE :

- à une anémie ferriprive dans le cadre d'une polycarence
- le syndrome de Von-Jacks-Luzet qui associe rachitisme sévère, une hypotrophie, un profil hématologique de L.M.C. : hépato splénomégalie résultant d'une hémato-poïèse extramédullaire, anémie profonde + myélémie + érythroblastose + leucocytose importante. Il existe une fibrose médullaire. Ce syndrome régresse après l'administration de vit D.

V- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

1- AU STADE PRÉCOCE :

le diagnostic se posera avec les autres causes d'hypocalcémie :

- a- L'hypoparathyroïdie qui s'accompagne d'une phosphorémie élevée, un taux de PA normal ou bas et un taux de PTH native bas.
- b- L'hypomagnésémie congénitale avec hypocalcémie : très rare, mais justifie le dosage systématique de magnésémie devant toute hypocalcémie.
- c- Certaines insuffisances rénales néonatales peuvent se révéler par une hypocalcémie.

2- DEVANT DES ANOMALIES OSSEUSES DE RACHITISME :

Certaines affections générales ou osseuses peuvent faire discuter un rachitisme, le diagnostic repose dans ce cas sur l'anamnèse, les signes cliniques et surtout le bilan phosphocalcique :

A- OSTÉODYSTROPHIE RÉNALE : il y a un contexte d'insuffisance rénale chronique. Elle se traduit par un aspect de rachitisme associé à des lésions de résorption osseuse (hyperPTH secondaire)

B- LES CHONDRODYSPLASIES MÉTAPHYSAIRES : il existe un contexte familial, un retard de croissance, les anomalies sont localisées aux métaphyses et les épiphyses sont épargnées. Le bilan phosphocalcique est normal.

C- L'HYPOPHOSPHATASIE : c'est un déficit de l'activité phosphatase alcaline sérique et tissulaire. Le bilan phosphocalcique est normal et la baisse des PA oriente vers ce diagnostic.

D- OSTÉOGÉNÈSE IMPARFAITE : il existe une déminéralisation osseuse diffuse avec des corticales très amincies, le bilan phosphocalcique est normal.

E- HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE : donne une dé-

minéralisation diffuse associée à une hypercalcémie et un Taux de PTH élevé.

VII - TRAITEMENT DU RACHITISME CARENTIEL :

Il vise à restaurer la minéralisation osseuse par un apport de vit D et de calcium et de corriger une éventuelle hypocalcémie.

1- TRAITEMENT CURATIF :

- une dose totale de vit D de 200.000 UI suffit à guérir un RC.
- L'hypocalcémie doit être toujours corrigée avant de débiter un TTT par vit D qui risque de l'aggraver.

1.1 MOYENS : tableau I

a- *La vitamine D* : les préparations commerciales contiennent de la vit D2 ou D3 mères en solution diluée ou concentrée, il existe également des formes actives de vit D.

b- *Le calcium injectable ou oral.*

Tableau I : spécialités de vit D et de calcium

Vitamines D mères	spécialité	Dosage unitaire (UI)
	Vit D3 BON	200.000
Solutions concentrées	Auxergyl D3 (Vit D+A)	200.000/vit A : 50.000
	Sterogyl 15 (D2)	600.000
Solutions diluées	Stérogyl (D2)	400 UI/goutte
	Uvesterol (D2+A+C+E)	1000UI/ml
Vitamines D actives	1, 25 (OH) ² D3 : Rocaltrol*	Gel à 0.25 /0.5 µg
	1α (OH) D3 : Un alpha*	Gel à 0.25 /1 µg
Calcium	Injectable : gluconate de calcium à 10 %	1 amp : 10 ml : 90 mg une amp à diluer dans 40 ml de sérum isotonique
	oral	Cp à 500 mg, amp buvable

1.2 INDICATIONS :

A/Rachitisme avec hypocalcémie :

Lorsque l'hypocalcémie est importante (<2 mmol/l ou 80 mg/l) ou symptomatique : il faut corriger l'hypocalcémie par perfusion IV de calcium (1 gramme/m² SC/24 h) jusqu'à remontée de la calcémie (48 h environ) puis relais par calcium per os aux mêmes doses pendant 15 jours à 2 mois.

Le traitement par la vit D est instauré 12 h après la perfusion calcique, au début par le rocaltrol* ou le 1 alpha* (2 µg/j) (en raison de son action rapidement hypercalcémiant) puis par la vit D mère à raison d'une dose de charge unique de 200.000 U ou de stérogyl 10 gouttes/j pendant 6 à 8 semaines (total de 200.000 UI de vit D)

B/Rachitisme sans hypocalcémie ou hypocalcémie mo-

dérée > 2 mmol/l :

la vit D mère (dose unique : 200.000 UI ou stérogyl 10 gouttes/j pendant 6 à 8 semaines est administrée 2 jours après une supplémentation calcique per os (1 gramme/m² SC/jour fractionné en 4 prises) cette supplémentation calcique est maintenue d'autant plus longtemps que la déminéralisation est intense (15 jours à 2 mois)

1.3 ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT

VITAMINOCALCIQUE :

L'hypocalcémie se corrige en quelques jours, la phosphorémie en un mois, les PA mettent 1 à 2 mois pour se normaliser.

Les anomalies radiologiques sont plus longues à disparaître, les premiers signes radiologiques de guérison apparaissent en 3 semaines à un mois sous forme d'une densification de la ligne métaphyso-épiphysaire (Fig.2) puis une minéralisation épiphysaire avec un épaississement plus tardif des corticales. Les déformations osseuses peuvent mettre plusieurs années pour disparaître et le traitement orthopédique n'est qu'exceptionnellement justifié.

2- Traitement prophylactique : simple et peu coûteux

- repose sur l'exposition régulière au soleil et la supplémentation par voie orale en vitamine D mère (D2 ou D3). Celle-ci doit débiter dès la naissance que l'enfant soit prématuré ou non et se poursuivre jusqu'à l'âge de 18 mois.
- Entre 18 mois et 5 ans : il est souhaitable chez les enfants exposés au risque de carence d'instaurer une prophylaxie en période hivernale (dose de charge 200.000U en automne)
- La prophylaxie quotidienne administrée avant les biberons à la cuillère dans un peu de lait ou d'eau est préférable à la dose de charge.
- Les mesures prophylactiques doivent être bien expliquées aux mères et inscrites clairement sur le carnet de santé pour éviter le surdosage (dont les signes : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, soif, polyurie, troubles du comportement, HTA, hypercalcémie, néphrocalcinose puis insuffisance rénale)
- Les doses varient en fonction de type de l'allaitement du nourrisson :
 - a- Nourrissons recevant un lait 1^{er} ou 2^e âge enrichi en vit D (400-500UI/l) : 400-800 UI/j
 - b- Nourrissons au sein ou recevant un lait non enrichi : tableau II

Tableau II : modalités prophylactiques

	Pigmentation normale	Peau pigmentée
Prophylaxie quotidienne	1200U/j (stérogyl : 3gttes/j)	2000U/j (5 gttes/j)
Prophylaxie discontinue Par dose de charge si doute sur l'observance	100.000 U/3 mois ou 200.000 U/6 mois	

Prématuré-
faible poids de
naissance

1600 U/j pendant 3 mois puis
prophylaxie habituelle

VI- LES RACHITISMES NON CARENTIELS :

Ces rachitismes résultent d'une maladie interférant avec le métabolisme phosphocalcique (rachitismes secondaires) ou d'un trouble primitif du métabolisme de la vitamine D (rachitismes vitamino-résistants) ou du phosphore. Ces formes sont à évoquer devant un rachitisme sévère au-delà de l'âge de 2 ans, devant un contexte clinique ou biologique particulier ou l'absence de réponse à un traitement vitamino-calcique conventionnel.

A – LES RACHITISMES SECONDAIRES :

1- MALABSORPTION DIGESTIVE : la maladie cœliaque et la mucoviscidose se compliquent très rarement de rachitisme du fait du ralentissement de la croissance. Une supplémentation en vit D est indiquée. Une résection étendue du grêle et un dumping syndrome sont plus pourvoyeurs de rachitisme.

2- ATTEINTE HÉPATIQUE : toute cholestase essentiellement par interruption du flux biliaire (atrésie des voies biliaires) expose à une malabsorption de vit D. la prévention repose sur la majoration des doses ou l'administration parentérale (IM) de vit D. le rachitisme est une complication tardive de l'insuffisance hépatique par déficit de la 25 hydroxylation.

3- ATTEINTE RÉNALE : une insuffisance rénale chronique évoluée expose à un rachitisme par défaut d'hydroxylation et d'autres facteurs (acidose...). Les tubulopathies ponctuelles ou complexes entraînent un trouble de la minéralisation osseuse par fuite de calcium, phosphore, acidose.

4- UN TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT au long cours

par phénobarbital et/hydantoïnes expose à un rachitisme par turn-over rapide de la vit D auquel s'ajoute le défaut d'ensoleillement. On préconise une supplémentation par 1200 U/j de vit D chez ces enfants.

B- LES RACHITISMES VITAMINO-RÉSISTANTS PRIMITIFS :

Ils sont beaucoup plus rares et ne répondent pas au traitement curatif habituel du RC. il peut s'agir :

1- TROUBLE PRIMITIF ET HÉRÉDITAIRE DU MÉTABOLISME DE LA VIT D : rachitisme sévère avec hypocalcémie, leur diagnostic repose sur le dosage des métabolites de la vit D

- Le type I : déficit héréditaire en 1 alpha hydroxylase (taux élevé de 25 OH D3 et bas de 1-25 (OH)2 D3)

- Type II : insensibilité des récepteurs à la 1-25 (OH) 2 D3

2- LES RACHITISMES HYPOPHOSPHATÉMIQUES HÉRÉDITAIRES débutent au cours de la 2e année de vie avec retard de croissance, déformations osseuses, l'hypophosphorémie est constante alors que la calcémie est toujours normale.

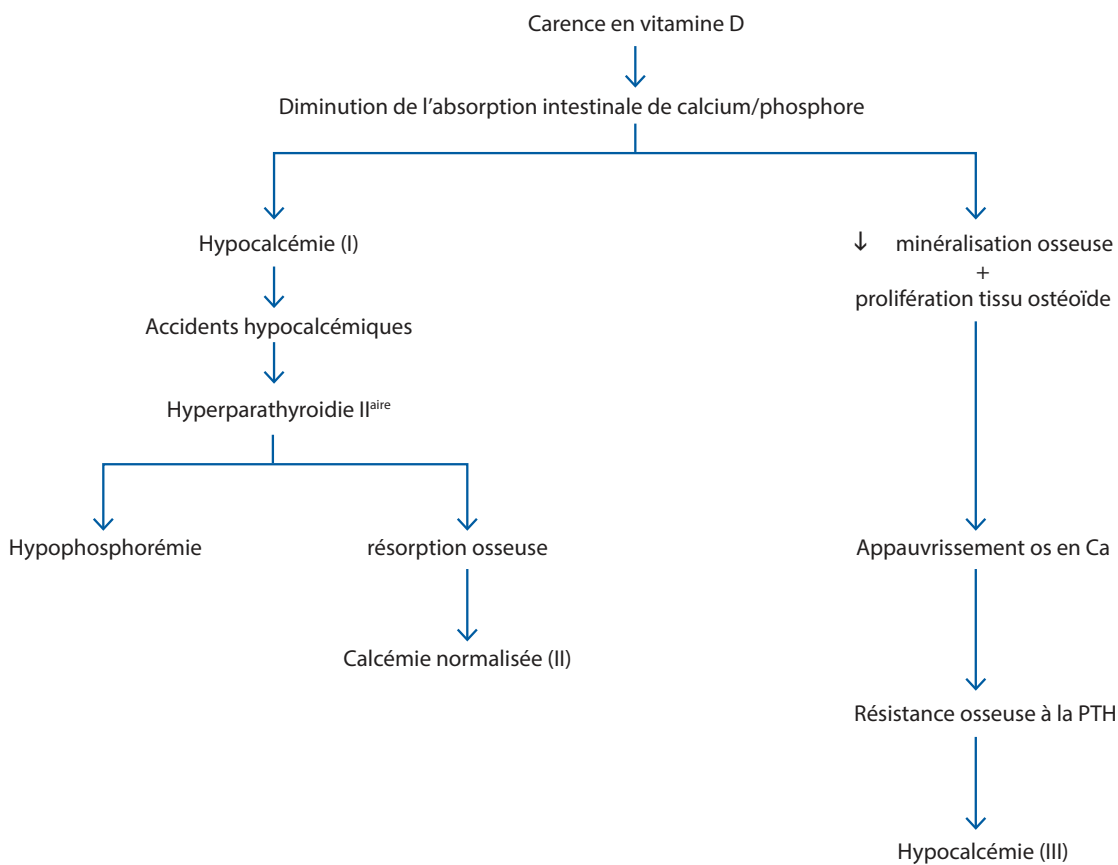
VII- CONCLUSION :

Le rachitisme est un syndrome clinique et radiologique qui répond à plusieurs étiologies dominées par la carence en vitamine D. La carence doit être dépistée avant la survenue de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital par le biais de l'hypocalcémie. Le RC est un facteur de morbidité évitable par une bonne prophylaxie à la vit D et l'ensoleillement.

En l'absence de carence en vit D, la notion d'antécédents familiaux de rachitisme, l'association à un retard de croissance, la survenue d'un rachitisme tardif ou l'absence de réponse à un traitement vitaminocalcique conventionnel doivent faire suspecter une autre étiologie qui sera étayée par des examens simples de débrouillage et confirmée par des examens plus sophistiqués.

ANNEXES

ANNEXE I : PHYSIOPATHOLOGIE DU RACHITISME CARENTIEL



ANNEXE II : LES 3 STADES DU RACHITISME EN FONCTION DE L'ANCIENNETÉ DE LA CARENCE EN VIT D

	Clinique	Radiologie	Calcémie	Phosphorémie	PA
Stade I 6 premiers mois de vie	Trémulations Convulsions laryngospasme	Nle ou élargissement métaphysaire	↓	N	N
Stade II Floride 6 mois-2 ans	Signes osseux +++ Hypotonie broncho-pneumopathies	+++	normale	↓ (Hyper PTH)	↑
Stade III > 2 ans	Déformations Fracture	++++ Démérialisation intense	↓ (résistance à PTH)	↓ ↓	↑ ↑

25OHDplasmatique ↓ < 6 ng/ml affirme la nature carentielle du rachitisme - Calciurie constamment basse : indice précoce de la carence en vit D



Fig 1. Élargissement transversal des métaphyses qui sont déformées en cupule. Spicules latéraux. Aspect frangé et peigné de la ligne métaphysaire. Augmentation de la distance métaphyso-épiphyso. Épiphyses floues et grignotées. Trame osseuse floue, irrégulière. Déminéralisation importante.



Fig.2 : Ligne dense de calcification métaphysaire après 3 semaines de traitement

TESTS D'ÉVALUATION

Cocher la réponse exacte :

1- Le rachitisme carentiel est essentiellement dû à :

- a) Une carence en calcium
- b) Une carence en parathormone
- c) Une carence en vitamine C
- d) Une carence en vitamine D
- e) Une carence en calcitonine

2- Le rachitisme carentiel est plus fréquent chez :

- a) Le prématuré
- b) Le post-mature
- c) Le nourrisson de peau blanche
- d) Le nourrisson de peau pigmentée
- e) Le garçon
- f) La fille

3- Parmi les signes osseux suivants, lequel est le plus précoce au cours du rachitisme carentiel.

- a) craniotabès
- b) Chapelet costal
- c) Dépression sous-mammaire
- d) bourrelets épiphysaires
- e) cyphose dorsolombaire

Cochez la (les) réponse (s) juste (s) :

4- Le craniotabès :

- a) Est un signe tardif du rachitisme carentiel
- b) Peut être physiologique jusqu'à l'âge de 3 mois
- c) Se recherche au niveau de l'os frontal
- d) Peut être concomitant d'une tétanie
- e) A son stade, les phosphatases alcalines sont constamment augmentées.

5- Parmi les signes suivants, cochez celui qui ne figure pas dans le rachitisme carentiel :

- a) déformation crânienne
- b) Craniotabès
- c) Laryngospasme
- d) Steppage à la marche
- e) Fontanelle antérieure large

6- Lequel, parmi les signes suivants, n'est pas observé à un stade précoce du rachitisme carentiel ?

- a) Laryngospasme
- b) Ramollissement des sutures crâniennes
- c) Genu-Varum des membres inférieurs
- d) Craniotabès
- e) bourrelet épiphysaire du poignet

7- Quel est, parmi les signes biologiques suivants, celui qui s'observe constamment au cours du rachitisme carentiel ?

- a) Hypocalcémie
- b) Hypophosphorémie
- c) Élévation des phosphatases alcalines plasmatiques
- d) Hyperaminoacidurie
- e) Anémie hypochrome

8- Au cours du rachitisme carentiel, une parmi les situations suivantes ne comporte pas d'hypocalcémie, laquelle ?

- a) À un stade précoce de la maladie
- b) À la période d'état.
- c) À un stade évolué de la maladie.
- d) Lors du traitement du rachitisme par la seule vitamine D.

9- Énumérer 4 signes métaphysaires observés sur une radiographie d'un os long au cours du rachitisme carentiel.

10- Parmi les signes radiologiques suivants, cochez celui qui n'appartient pas au rachitisme carentiel :

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| a) Traits de fractures | b) Appositions périostées |
| c) Incurvations diaphysaires | d) Hématomes sous-périostés |
| e) Retard de l'âge osseux | f) Cupules métaphysaires. |
-

11- Laquelle (lesquelles) parmi les propositions suivantes celles (s) qui ne s'applique (nt) pas au rachitisme carentiel ?

- | | |
|--|------------------------------------|
| a) Peut survenir avant l'âge de 3 mois | b) Peut s'accompagner de pâleur |
| c) Ne met pas en danger le pronostic vital immédiat | d) Peut avoir une calcémie normale |
| e) N'est pas obligatoirement évité grâce à un régime alimentaire suffisant et équilibré. | |
-

12- Devant un enfant rachitique, quel (s) est (sont), parmi les éléments suivants, celui (ceux) qui permet (tent) de différencier un rachitisme carentiel d'un rachitisme vitamino-résistant ?

- | | |
|---|--------------------------------------|
| a) La profondeur de l'hypocalcémie | b) La sévérité de l'hypophosphorémie |
| c) L'élévation importante des phosphatases alcalines plasmatiques | |
| d) La gravité des signes radiologiques | e) L'âge du malade > 4 ans |
-

13- Rattachez les anomalies suivantes à la pathologie correspondante

- | | |
|--------------|----------------------------------|
| Pathologie : | A) Rachitisme carentiel |
| | B) Hypophosphatasie |
| | C) Hyperparathyroïdie primitive. |
| Anomalies : | a) Hypocalcémie |
| | b) Hypercalciurie |
| | c) Calcémie normale |
-

14- Devant un rachitisme carentiel traité quel est, parmi les signes biologiques suivants, celui qui met le plus de temps pour se corriger ? Quel est ce délai ?

- | | | |
|----------------|--------------------|-------------------------------|
| a) la calcémie | b) la phosphorémie | c) Les phosphatases alcalines |
|----------------|--------------------|-------------------------------|
-

15- Citer trois signes radiologiques sur une radio du poignet attestant la guérison d'un rachitisme carentiel chez un nourrisson de 6 mois.

16- Pendant les 18 premiers mois de la vie, un nourrisson normal nécessite une dose quotidienne prophylactique de vitamine D

- | | |
|--|-------------------|
| a) 1200 à 2000 UI (unités internationales) | b) 4000 à 8000 UI |
| c) 10 000 à 10 800 UI | d) 100 000 UI |
-

RÉPONSES

1 : d / 2 : a, d, e / 3 : a / 4 : b, d, e / 5 : d / 6 : c /
7 : c / 8 : b

9 : Élargissement métaphysaire. Cupule métaphysaire (incurvation, concavité). Ligne métaphysaire floue, frangée, dentelée. Se terminant par un bec (un éperon) latéral

10 : d / 11 : c / 12 : e

13 : A : a ou c (en fonction du stade de la maladie)/B : c /C : b

14 : c, 1 à 2 mois

15 : Ligne métaphysaire dense, opaque, rectiligne, elle n'est plus concave. Points épiphysaires densifiés, de nouveaux points apparaissent. Augmentation de l'épaisseur des corticales - Meilleure densification de la diaphyse.

16 : a / 17 : de peur de l'intoxication à la vitamine D / 18 : d

19 : a) Calcémie b) E C G, surtout un D2 long

c) Cet examen va montrer typiquement : une onde T pointue, ample et symétrique, un allongement de l'espace QT, le rapport QT/RR' s'élève dans l'hypocalcémie (> 0,5).

d) Il faut une perfusion calcique avant l'installation de désordres irréversibles. Gluconate de calcium (une ampoule de 10 ml

contient 90 mg de Ca++) 1000 mg de Ca++/m2/ jour en perfusion.

$$\text{Surface du nourrisson} = \frac{4P+7}{P+90} = \frac{24+7}{6+90} = \frac{31}{96} = 1 \text{ m}^2$$

Ce nourrisson nécessite une dose d'environ 350 mg de Ca++/jour soit 4 ampoules de gluconate de calcium en perfusion IV dans un véhicule standard de sérum glucosé à 10 % (et non à 5 %) pour éviter un catabolisme important libérant des phosphates qui se lient au calcium. - On vérifiera la calcémie toutes les 24 heures, on continuera la même perfusion tant qu'elle reste inférieure à 80 mg/l.

- Pas de traitement préventif des convulsions par hypocalcémie. Cependant, il faut traiter le rachitisme de ce nourrisson puis entreprendre un traitement prophylactique jusqu'à l'âge de 18 mois, voire jusqu'à l'âge de 5 ans si les conditions de l'habitat sont mauvaises ou s'il présente une autre pathologie qui risque d'entraîner une hypocalcémie.

20 : a, c, d

20- Parmi les affections suivantes, lesquels sont pourvoyeuses de rachitisme secondaire :
a) Atresie des voies biliaires
b) Hépatite virale
c) Maladie coeliaque
d) Tubulopathie
e) gastrectomie

d) Ce nourrisson pèse 6 kg, comment conduire le traitement et pendant quelle durée ?

c) Typiquement que peut noter cet examen ?

b) Si cet examen est impossible à faire en urgence, quel autre examen demander pour confirmer votre diagnostic ?

a) Quel examen biologique à demander en priorité ?
19- Un nourrisson âgé de 6 mois convulse. Il n'y a pas de notion d'intoxication, ni de fièvre, son bilan neurologique est normal, le F.O et le LCR sont normaux, il n'est pas déshydraté, il a un discret chapelet costal

18- Parmi les signes suivants, lequel ne fait pas partie de l'intoxication à vitamine D ?
a) Nausées
b) Douleurs abdominales
c) HTA
d) Oligurie
e) Hypercalcémie

17- Pour quelle raison principale la prescription de la vitamine D doit figurer sur le carnet de santé ?

LES INTOXICATIONS AIGÜES CHEZ L'ENFANT

Prérequis

- Intoxications aiguës de l'enfant : EMC Pédiatrie : Tome 4 : 4125 A15.
- Intoxications «généralités» : in : HUAULT G. : Urgences et soins intensifs pédiatriques. Doin éditeur ; p : 801 - 858.
- Réanimation des intoxications aiguës : sous la direction de F. BAUD : édition MASSON.

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1-Rechercher par l'interrogatoire de l'entourage et l'examen clinique la notion d'intoxication chez un enfant qui se présente pour des troubles aigus.
- 2-Identifier, par l'examen clinique, les signes de gravité d'une intoxication aigue.
- 3-Réunir les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et les résultats biologiques pour déterminer le toxique en cause.
- 4-Prendre en charge une détresse vitale chez un enfant intoxiqué.
- 5-Planifier les moyens thérapeutiques les plus appropriés en face de chaque intoxication

Activités d'apprentissage

- Accueil avec le médecin responsable des enfants qui se présentent pour intoxication aiguë.
- Pratiquer d'un lavage gastrique en respectant les contres indications
- Prescription et administration du charbon activé.

INTRODUCTION

Les intoxications aiguës sont très fréquentes : 5,7 % de l'ensemble des enfants hospitalisés à l'Hôpital d'Enfants en 1996 et 2.16% des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique entre 2002 et 2012.

Les produits incriminés sont multiples dominés par les produits ménagers et les médicaments.

Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, ou être à l'origine de séquelles. Le pronostic dépend étroitement du type et de la quantité du produit ingéré, de la rapidité et de la qualité de la prise en charge initiale.

La prévention est essentielle.

1 –DIAGNOSTIC POSITIF

1-1 ANAMNESE

1.1.1. SOIT L'INTOXICATION EST CONNUE

L'interrogatoire précise :

- la nature du toxique
- la quantité ingérée en considérant la quantité maximale qui a pu être absorbée
- l'heure de l'intoxication et du dernier repas
- le poids de l'enfant
- la nature des gestes déjà effectués
- les signes cliniques présentés par l'enfant
- les antécédents pathologiques.

1.1.2. SOIT L'INTOXICATION EST MÉCONNUE

Il faut l'évoquer systématiquement devant des troubles neurologiques d'apparition brutale chez un enfant auparavant en bonne santé. Les signes cliniques détaillés dans l'annexe 1 aident à l'identification du toxique en cause.

2 - EXAMEN CLINIQUE :

- Un patient symptomatique au moment du premier examen ne signifie pas forcément que l'intoxication est inoffensive.
- Le premier examen a une grande valeur étiologique.
- L'examen doit être rapide et complet, tout ce qui est chiffrable doit être chiffré et noté :
 - le poids
 - la température
 - les constantes hémodynamiques (fréquence cardiaque, tension artérielle, TRC)
 - les constantes respiratoires (fréquence respiratoire, ampliation thoracique, SpO2)
 - l'état neurologique (convulsion, score de Glasgow, état des pupilles)
 - l'état d'hydratation.
- Dextrostix, labstix.

3 - SIGNES DE GRAVITÉ

Dans certains cas, l'intoxication est grave et menace la vie de l'enfant. L'atteinte des fonctions vitales peut résulter :

- soit de l'action directe du toxique au niveau de l'organe (neurones, membrane alvéolo-capillaire, myocarde, poumon,...)

- soit de l'action indirecte : troubles métaboliques, hypoxie, hypothermie.

L'enfant est admis dans une salle de déchocage où il faut :

- le monitorer : cardioscope, ECG, oxymètre de pouls (SpO2), tensiomètre, pose d'une voie veineuse.
- pratiquer, sans retard, les gestes qui sauvent.

Il peut s'agir :

3.1. D'UNE DÉFAILLANCE CIRCULATOIRE

Le traitement varie en fonction de son mécanisme :

- Défaillance du muscle cardiaque → médicament inotrope positif (Dobutamine, Dopamine).
- Vasoplégie et/ou hypovolémie → remplissage vasculaire par des macromolécules. Si l'hypotension persiste → vasopresseurs.

3.2. DE TROUBLES DU RYTHME :

Ils réalisent des aspects très variables. Leur traitement est :

- Etiologique :
- Corriger une hypoxie, un trouble métabolique.
- Réchauffer un malade en hypothermie.
- Symptomatique : en fonction du type du trouble.

3.3. D'UNE INSUFFISANCE RESPIRATOIRE :

Le traitement consiste en :

- Libération des voies aériennes supérieures et aspiration bucco-pharyngée.
- Oxygénothérapie par sonde nasale dans les formes mineures.
- Intubation et assistance ventilatoire en cas d'insuffisance respiratoire grave.

3.4. DE TROUBLES NEUROLOGIQUES :

Coma profond : intubation et ventilation assistée.

Devant un coma, il est important de :

- corriger une hypoglycémie objectivée au dextrostix.
- injecter une dose de Naloxone (Narcan®) et/ou de Flumazénil (Anexate®) : il s'agit d'un test diagnostique et thérapeutique en raison de leur effet rapide.

Devant des convulsions, administrer Diazépam - Phéno-barbital.

3.5. D'UNE HYPERTHERMIE

Au-dessus de 40° qu'il faut s'efforcer de neutraliser sans intoxiquer davantage.

4 - EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils offrent plusieurs possibilités :

4.1. AFFIRMER LE DIAGNOSTIC : par la recherche classique du toxique réalisée dans le sang, les urines et le liquide de lavage gastrique.

4.2. CONTRIBUER AU DIAGNOSTIC DE GRAVITE : pour les toxiques dont le dosage quantitatif est possible et pour lesquels il existe une corrélation entre le taux plasmatique et l'effet toxique (ex: Paracétamol, Salicylates...).

4.3. CONTRIBUER A L'IDENTIFICATION DU TOXIQUE : car certaines anomalies paracliniques ont une valeur d'orientation (ex : hypoglycémie → antidiabétique, TP bas → Paracétamol...).

4.4. ÉVALUER LE RETENTISSEMENT MÉTABOLIQUE DE L'INTOXICATION :

On pratique selon l'orientation clinique: ECG, radiographie du thorax, ionogramme sanguin, gaz du sang, urée sanguine, créatininémie, TP, transaminases.

5 - TRAITEMENT

En dehors du traitement symptomatique des détresses vitales précisé avec les signes de gravité, nous disposons d'autres moyens thérapeutiques :

5.1. ÉVACUATION DU TOXIQUE :

- S'il s'agit d'un produit déposé sur la peau, enlever les vêtements et laver à grande eau.
- S'il s'agit d'un produit ingéré, faire une épuration digestive.

A. CONTRE-INDICATIONS DE L'ÉPURATION DIGESTIVE:

- le coma
- les convulsions
- l'ingestion de caustiques, de produits pétroliers, de produits moussants.

Les deux premières représentent des contre-indications relatives. Après traitement des convulsions et chez les patients comateux, une évacuation gastrique ou épuration digestive peut être réalisée après intubation par une sonde à ballonnet.

B. MOYENS :

b.1 - Le charbon activé :

- C'est un moyen d'épuration digestive efficace et largement utilisé.
- C'est une poudre noire obtenue par pyrolyse d'une matière carbonée et oxydée à température très élevée
- Il permet l'adsorption de nombreux toxiques et diminue, ainsi, de façon très importante leur absorption intestinale.
- Il est indiqué dans toutes les intoxications par ingestion potentiellement graves sauf dans les cas rares d'intoxication par un toxique non adsorbable (agents corrosifs, alcools, éthylène glycol, hydrocarbures aliphatiques, métaux lourds (fer, lithium, plomb)) ou de consultation tardive avec un patient asymptomatique.
- doit être administré le plus rapidement possible après le lavage gastrique de préférence dans les 6 heures suivant l'ingestion du toxique.
- Plusieurs présentations sont disponibles (poudre, solution, gélules,...)
- Dose: 1 g/kg sans dépasser 50 g à diluer dans 5 fois son volume s'il s'agit d'une poudre, à répéter toutes les 2 à 4 heures pendant 24 heures (toxiques à cycle entéro-hépatique, à libération retardée, intoxication massive). Une dose unique est suffisante si l'intoxication est peu sévère.
- Contre indications : le charbon activé a les mêmes contre indications que les autres moyens d'épuration digestive. En plus, il est contre indiqué quand il est prévu de donner un antidote par voie orale (N-acétyl cystéine).
- Il est bien toléré mis à part quelques effets secondaires :SDRA par inhalation, constipation voire syndrome subocclusif si doses répétées, diarrhée, vomissements.

b.2 - Le lavage gastrique :

n'est plus indiqué qu'en cas de consultation très précoce dans l'heure suivant l'ingestion du toxique.

b.3. Lavage ou irrigation intestinale:

- Moyen d'épuration digestive controversé
- Il est réalisé par une solution isotonique (polyéthylène glycol ou PEG)
- Le débit recommandé est de 0.5 l/h par sonde naso-gastrique jusqu'à obtention de selles d'aspect clair comme la solution administrée.
- Indications: intoxication par fer, lithium, plomb et médicaments à libération lente
- Contre indications: hémorragie ou iléus gastro-intestinal

b.4. Les laxatifs:

- Moyen d'épuration digestive controversé qui accroît le transit intestinal et réduit le temps d'absorption intestinale du toxique
- Il comporte un risque de troubles hydro électrolytiques si doses répétées (hyperNa⁺, hyperMg⁺⁺)

b.5. Les vomissements provoqués représentent un moyen d'épuration digestive abandonné.

5.2. ACCELERATION DE L'ELIMINATION URINAIRE DU PRODUIT

A. EPURATION RÉNALE :

- Indiquée en cas d'élimination rénale du produit.
- On utilise :
- soit la diurèse neutre (hyperhydratation à raison de 3 à 4 l/m² SC/J)
- soit la diurèse alcaline en cas d'intoxication salicylée ou barbiturique (hyperhydratation associée à une alcalinisation par Bicarbonate à 14‰).
- doit être associée à une surveillance du bilan entrée - sortie, du pH sanguin (maintenu < 7,5), du pH urinaire (maintenu entre 7 et 8) et de l'ionogramme sanguin toutes les 8 heures.

B. EPURATION EXTRA-RÉNALE :

D'autres techniques réservées aux intoxications sévères peuvent être utilisées dans les centres spécialisés telle que l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

5.3. ANTIDOTES (ANNEXE 2)

L'antidote est une substance capable de neutraliser un toxique ou de s'opposer à ses effets nocifs sur l'organisme.

Le nombre de ces substances est relativement peu important comparé au nombre des toxiques.

6 - CONDUITE A TENIR DEVANT LES INTOXICATIONS LES PLUS FRÉQUENTES

6.1. LES PRODUITS CAUSTIQUES

Ils occupent la première place des intoxications de l'enfant en Tunisie. L'eau de javel est de loin le produit le plus souvent en cause.

Ils entraînent des brûlures des muqueuses qui peuvent être oro-pharyngées, laryngées, œsophagiennes et même gastriques.

A. CLINIQUE :

- L'absence de lésions bucco-pharyngées ne signifie pas l'absence d'ingestion.
- L'enfant présente souvent une douleur épigastrique et rétro-sternale associée à une hypersialorrhée. Si le produit a atteint les structures glottiques, une dyspnée laryngée s'installe rapidement.

B. CONDUITE À TERNIR :

- Interdire :
- Les vomissements provoqués, le lavage gastrique et l'absorption d'eau, de lait, d'huile... ou de pansement gastrique.
- Pratiquer une fibroscopie œsogastrique précoce à partir de H6 et sans dépasser 48 heures. Elle permet d'évaluer les lésions et de guider l'attitude thérapeutique :
- Œsophagite stade I : erythème, oedème
- Œsophagite stade IIa : ulcérations superficielles, fausses membranes, hémorragie muqueuse.
- Œsophagite stade IIb : ulcérations creusantes et confluentes
- Œsophagite stade IIIa : nécrose non circonscrite
- Œsophagite stade IIIb : nécrose diffuse circonscrite
- Si œsophagite stade II ou plus : diète liquide froide est recommandée. Le traitement repose sur un IPP (1 à 2 mg/kg) et l'amoxicilline -ac clavulanique. Un contrôle

endoscopique est réalisé après trois semaines.

Si œsophagite sévère stade II b ou III : l'hospitalisation en milieu spécialisé est impérative. L'emploi des stéroïdes à forte dose est controversé.

Un TOGD est réalisé après 3 mois à la recherche d'une éventuelle sténose.

6.2. LES PRODUITS PÉTROLIERS :

Leur toxicité est cutanée (érythème, brûlures), pulmonaire (pneumopathie d'importance variable allant jusqu'à l'OAP lésionnel) et neurologique (troubles de la conscience de gravité variable allant jusqu'au coma).

Le traitement est symptomatique. L'antibiothérapie n'est pas systématique.

6.3. LES ORGANO-PHOSPHORES :

A. CLINIQUE : associe :

- des signes digestifs : nausées, vomissements.
- des signes muscariniques : myosis, hypersialorrhée, bradycardie.
- des signes nicotiniques : fasciculations, crampes musculaires, paralysie des centres respiratoires.

B. LABORATOIRE : dosage de l'activité cholinestérasique qui est diminuée voire effondrée permettant de confirmer le diagnostic.

C. TRAITEMENT :

- Épuration digestive du toxique : lavage gastrique et charbon activé.
- Antidotes :
 - Atropine : 50 µg/kg à répéter jusqu'à apparition des signes atropiniques (Mydriase, tachycardie).
 - Contrathion : 200 mg/1,73 m² SC à répéter une demi-heure après, puis toutes les 4 à 6 heures jusqu'à réapparition des cholinestérases.

6.4. LES INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES :

Ils comportent tous un traitement commun :

- Administration de charbon activé (en dehors de l'intoxication au Paracétamol, quand on envisage de donner l'antidote per os).

- Le traitement symptomatique.

Nous n'aborderons que le traitement spécifique de chaque médicament.

6.4.1. LES BENZODIAZÉPINES :

Représentent la cause d'intoxication médicamenteuse la plus fréquente. Médicaments utilisés pour leurs effets anticonvulsivant, sédatif et myorelaxant (exemples: diazépam (Valium®), clonazépam (Rivotril®)). Leur métabolisme est hépatique.

a. Clinique :

- Dépression du système nerveux central avec des troubles de la conscience allant de la somnolence jusqu'au coma calme.
- Dépression respiratoire.
- Dans les formes sévères : hypotension.

b. Laboratoire :

- La confirmation repose sur la recherche qualitative de

benzodiazépines dans le sang, l'urine et le liquide de lavage gastrique.

c. Traitement :

Antidote : Flumazénil (Anexate®) IV : 10 µg/kg/h après une dose de charge de 10 /kg.

6.4.2. LES PHÉNOTHIAZINES : Ils appartiennent au groupe des neuroleptiques. Médicaments utilisés comme antihistaminiques H1 (Phénergan®), tranquillisants (Melleril®) et antiémétiques (Primperan®).

a. Clinique :

- Dépression du système nerveux central : coma profond avec myosis.
- Effet anti-cholinergique : mydriase, rétention d'urine, hallucinations.
- Syndrome dystonique extrapyramidal : myoclonies, convulsions, coma.
- Dysrythmie cardiaque.

b. Laboratoire :

- Recherche qualitative du produit.

c. Traitement :

- Pour les manifestations extra-pyramidales : Diphenhydramine.
- Pour les dysrythmies cardiaques : Phénytoïne.
- Pour les signes anti-cholinergiques sévères : Physostigmine.

6.4.3. LES ALCALOÏDES DE L'OPIUM :

Entrent dans la composition des antitussifs (Dénoral®, Trophirès®, Néocodion®...).

a. Clinique :

Entrent dans la composition des antitussifs (Dénoral®, Trophirès®, Néocodion®...).

b. Traitement :

- Antidote : Naloxone (Narcan®) 10 µg/kg en IV puis 10 /kg/h en perfusion continue.

6.4.4. LES BARBITURIQUES :

Médicaments anti-convulsivants à élimination rénale.

a. Clinique :

- Coma calme et aréflexique.
- Dépression respiratoire avec hypoventilation.

b. Laboratoire :

- Dosage de la barbitémie qui est supérieure à 40 mg/l.

c. Traitement :

- Diurèse alcaline.

6.4.5. LES DÉRIVÉS TRICYCLIQUES :

a. Clinique :

- Coma agité avec convulsions et mydriase.
- Le pronostic est dominé par les complications cardio-vasculaires à type de bloc auriculo-ventriculaire et hyperexcitabilité myocardique pouvant évoluer vers la fibrillation ventriculaire.

b. Traitement :

- Alcalinisation (pH sanguin entre 7,40 et 7,50).
- Devant des troubles de la conduction (QRS larges): lactate de soude molaire jusqu'à normalisation des QRS.

6.4.6. LES SALICYLÉS :

La fréquence de l'intoxication salicylée a nettement diminué ces dernières années parallèlement à l'utilisation de moins en moins fréquente des salicylates comme antipyrétiques. Les signes toxiques sont observés lorsque la dose ingérée est ≥ 120 mg/kg/J.

a. Clinique :

- Polypnée ample et profonde sans signes de lutte d'acidose métabolique.
- Troubles de la conscience, convulsions.

b. Laboratoire :

- Le dosage de la salicylémie permet de confirmer le diagnostic (> 100 mg/l)
- La gravité des symptômes observés est corrélée à la salicylémie dans les intoxications secondaires à une surdose unique (diagramme de Donne).

c. Traitement :

- diurèse alcaline.
- dans les formes avec manifestations neurologiques graves, recours à l'épuration extrarénale.

6.4.7. LE PARACÉTAMOL :

Les signes toxiques sont observés lorsque la dose ingérée est ≥ 100 mg/kg/J.

a. Clinique :

- Les signes apparaissent tardivement (12 à 24 heures) après l'ingestion alors que le traitement par l'antidote n'est pleinement efficace que s'il est débuté dans les 8 premières heures.
- La toxicité est hépatique avec insuffisance hépato-cellulaire et cytolysé hépatique. L'atteinte est maximale 72 à 96 heures après l'ingestion.

b. Laboratoire : le taux sanguin reflète le risque hépatique à partir de la 4ème heure (diagramme de Pemack et Matthew).

c. Traitement :

- Le charbon activé est contre-indiqué si on envisage de donner l'antidote par voie orale.
- Antidote : N-acétylcystéine IV ou per os : 140 mg/kg 1ère dose, puis 70 mg/kg toutes les 4 heures avec un total de 17 doses.

ANNEXE

Annexe 1 : principaux signes cliniques des intoxications médicamenteuses les plus fréquentes ou les plus graves. (urgences pédiatriques, Philippe Labrune, Ed 2004, p:1136)

Grille des signes cliniques principaux des intoxications médicamenteuses les plus fréquentes ou les plus graves.

Annexe 2 : toxiques et principaux antidotes

Métaux lourds (antimoine, arsenic, mercure)	Bal = Dimercaprol (IM)
Dicoumariniques	Vitamine K (IM)
Fer	Déféroxamine (Desféral®)
Ethylène glycol	Alcool éthylique (IV)
Eau de Javel	Hyposulfite de sodium
Parasympathomimétiques	Atropine
Hypocalcémiant (acide oxalique, cadmium, fluor)	Calcium (IV)
CO	Oxygénothérapie
Hypoglycémiant (alcool éthylique, antidiabétiques oraux, insuline)	Glucose (IV)
Paracétamol	N acétyl cystéine
Isoniazide	Vitamine B6 (IV - IM)
Digoxine	Anticorps antidigoxine
Poisons méthémoglobinisants (aniline)	Bleu de méthylène (IV) - Vitamine C
Benzodiazépines	Flumazénil (Anexate®)
Opiacés	Naloxone (Narcan®)
Organophosphorés et anticholinestérasiques	Atropine, Pralidoxime (Contrathion®)
Chloroquine	Diazépam
Methotrexate	Acide folinique

TESTS D'AUTO EVALUATION

Question 1 :

Un enfant âgé de 2 ans jusque-là bien portant, vient de présenter de façon brutale un coma dans un contexte apyrétique sans notion de traumatisme. Quels sont les deux premiers gestes diagnostique à pratiquer ?

.....

.....

.....

.....

.....

Question 2 :

En cas d'intoxication aiguë, préciser l'utilité des examens biologiques.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Réponse : 1 : dextrostix
2 : test au Flumazénil (Anexate®)
Réponse : la biologie permet d'établir :
1 : le diagnostic positif
2 : le diagnostic de gravité
3 : une orientation diagnostique
4 : le bilan de retentissement

RÉPONSES

LES PROBLÈMES GÉNITAUX DU NOUVEAU NÉ ET DE L'ENFANT

Prérequis

L'étudiant pourra revoir ses connaissances concernant :

- l'hyperplasie congénitale des surrénales (cours d'Endocrinologie) DCEM2
- l'action des différentes hormones sexuelles et hypophysaires (thème XIV et XV)
- la différenciation des conduits génitaux internes et externes (thème IX)
- la croissance et la maturation de l'enfant (thème XV)
- la cryptorchidie de l'enfant (cours de chirurgie pédiatrique)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Procéder à un examen génital de l'enfant et reconnaître les modifications propres à l'âge et les anomalies suivantes : crise génitale du nouveau-né, ambiguïtés sexuelles, vulvo-vaginite, coalescence des petites lèvres, anomalies de la verge (se référer au manuel de pathologie de la verge en P2. chirurgie pédiatrique)
2. Établir chronologiquement les investigations nécessaires en présence d'un nouveau-né atteint d'ambiguïté sexuelle.
3. Faire comprendre aux parents d'un nouveau-né atteint d'ambiguïté sexuelle les différentes étapes nécessaires (investigations, traitement) pour établir le sexe définitif de leur enfant.
4. Traiter une vulvo-vaginite chez une fillette et en prévenir les récives.

Activités d'apprentissage

1. Théoriques
 - Étude du document de base
 - Maladie des glandes endocrines par R. PERELMAN-Pédiatrie pratique Tome III Ed. Maloine

Puberté p. : 843-53, Aménorrhées p. : 827

2. Pratiques

Au cours du stage en Pédiatrie, l'étudiant s'entraînera à

- examiner systématiquement les organes génitaux externes du nouveau-né avant la déclaration du sexe
- faire pour chaque enfant un examen complet notamment l'examen des organes génitaux externes
- reconnaître les anomalies les plus courantes : ectopie testiculaire, vulvo-vaginite
- étudier un dossier complet (à partir des archives du service) d'ambiguïté sexuelle

INTRODUCTION

Le médecin est amené à répondre aux inquiétudes des parents dans différentes situations concernant l'appareil génital de leur enfant, il peut s'agir :

- d'un doute sur le sexe d'un nouveau-né
- d'une vaginite chez une petite fille
- d'une gynécomastie chez un petit garçon

Aucune investigation ne sera entreprise sans un bon examen des organes génitaux de l'enfant, en sachant que l'aspect varie avec l'âge. Les limites du normal doivent être bien connues.

1. EXAMEN DES ORGANES GÉNITAUX CHEZ L'ENFANT

Il est difficile pour 2 raisons : l'aspect de l'appareil génital varie en fonction de l'âge ; l'examen est mal accepté par l'enfant, qui s'agite.

L'examen de l'appareil génital n'est jamais un événement banal pour un enfant et surtout lorsqu'il est pratiqué dans un contexte d'anomalies. Il est facilité en mettant l'enfant en confiance, en lui expliquant les raisons de cet examen et le déroulement de celui-ci. Les explications continueront durant l'examen : chaque geste est cité en nommant chaque partie de l'appareil génital intéressé. L'enfant situe ainsi ce qu'il connaît de façon un peu mystérieuse. La qualité de cet examen va permettre à l'enfant de mieux comprendre ses troubles et de pouvoir poser les questions qui l'inquiètent.

1.1. IL COMMENCE PAR UN EXAMEN GÉNÉRAL comprenant poids, taille, tension artérielle, examen des caractères sexuels secondaires pour vérifier leur absence permettant de conclure à l'aspect infantile des organes génitaux

1.2. L'INSPECTION DE LA RÉGION GÉNITALE EST LE TEMPS ESSENTIEL

A.CHEZ LE GARÇON :

on apprécie la taille de la verge, l'emplacement de l'orifice urétral, le plissement du scrotum, la position des testicules et leur grosseur, la présence éventuelle de poils pubiens et leur répartition.

B.CHEZ LA FILLE :

On apprécie la pilosité, le développement du clitoris, des grandes lèvres et des petites lèvres, la situation de l'urètre, la conformation de l'hymen (dont il existe différentes variétés). Rappelons que le développement de la pilosité et du clitoris sont sous la dépendance des androgènes, tandis que le développement des lèvres et de la muqueuse hyméno-vulvaire sont sous la dépendance des œstrogènes. Quand il existe un blocage par déficit enzymatique sur les voies de biosynthèse du cortisol (à partir du cholestérol) il y a hypersécrétion d'androgènes d'où présence de poils et augmentation de volume du clitoris.

1.3. L'ASPECT DE L'APPAREIL GÉNITAL VARIE AVEC L'ÂGE

A. L'IMPRÉGNATION PASSIVE DU FŒTUS par les hormones sexuelles maternelles est responsable de la crise génitale du nouveau-né, qui comprend un ensemble de manifestations :

a.1. Les unes sont communes aux enfants des 2 sexes :

- gonflement mammaire avec parfois sécrétion lactée, l'évolution se fait vers la régression spontanée avant l'âge de 3 mois. Il ne faut pas presser la glande, car risque d'infection, risque de retarder la régression, avoir un geste chirurgical, car risque de destruction du futur sein.
- acné néonatale ou milium.

a.2. Les autres sont propres au sexe :

- chez la fille, la vulve a un aspect rosé et humide, on peut avoir quelques gouttes de sang à la vulve par privation œstrogénique du fœtus (métrorragie transitoire du 3e, 4e jour). À la fin de la 1re semaine, commence la période de latence, il y a très peu de sécrétions hormonales, le clitoris est à peine ébauché, les petites lèvres sont minces, la muqueuse hyménale est sèche et violine.
- chez le garçon, à la fin de la 1re semaine, les testicules peuvent augmenter de volume et il peut apparaître une hydrocèle uni ou bilatérale. Toutes ces manifestations ne nécessitent aucun traitement.

B.A LA PÉRIODE PUBERTAIRE :

1.4. LE TOUCHER RECTAL :

Il remplace chez la fille le toucher vaginal en sachant que l'utérus n'est palpable qu'à partir de la puberté.

1.5. LES EXAMENS GYNÉCOLOGIQUES COMPLÉMENTAIRES

A. L'EXAMEN AU SPÉCULUM POUR enfant apprécie la coloration de la muqueuse, la présence d'anomalies éventuelles du vagin. Il sera fait avec beaucoup de prudence en laissant l'hymen intact, il a - en fait - peu d'indications.

B. LE FROTTIS VAGINAL renseigne sur l'état hormonal, il est le reflet de l'oestrogénisation.

C. LES PRÉLÈVEMENTS CERVICO VAGINAUX sont utiles dans les cas de vaginites récidivantes.

D. L'EXPLORATION HORMONALE sera utile dans les cas d'anomalies prépubertaires.

E. LA GÉNITO-GRAPHIE est réservée aux malformations uro génitales en particulier en cas d'ambiguïtés sexuelles.

F. L'ÉCHOTOMOGRAPHIE PELVIENNE et le **SCANNER ABDOMINAL**, explorations non invasives, permettent de visualiser l'appareil génital interne. L'échographie suffit quand l'opérateur est habitué à ce type d'examen.

N.B. : on ne fera jamais de manœuvres endo utérines (hystérogénographie, biopsie de l'endomètre), car risque de perforation.

2. LES ANOMALIES DE L'APPAREIL URO GÉNITAL

2.1. LA DÉTERMINATION DU SEXE DANS LES CAS DOUTEUX

Il arrive que l'on hésite sur le sexe de l'enfant pour plusieurs raisons :

- soit l'aspect est plutôt féminin, mais le clitoris est anormalement développé et les grandes lèvres ont un aspect un peu plissé évoquant un scrotum. L'orifice vaginal et urétral peut être séparé ou confondu en un seul orifice réalisant un sinus urogénital.

- soit l'aspect est plutôt masculin, mais l'orifice urétral n'est pas à sa place, le pénis est malformé, on retrouve ou on ne retrouve pas de testicules dans les bourses.

La conduite des explorations endocriniennes dépend de la présence ou non de gonades palpables dans les bourses génitales ou en position inguinale. Lorsqu'il existe une ou deux gonades palpables, il s'agit d'un pseudo hermaphrodisme masculin. Lorsqu'il n'existe pas de gonades palpables, il s'agit très probablement d'un pseudo hermaphrodisme féminin et on classe l'ambiguïté selon les cinq stades de PRADER (annexe n 1).

La révélation de ces anomalies peut se faire plus tard, à un âge quelconque, alors que le sexe de l'enfant a été déterminé à la naissance. De telles situations ne devraient plus exister.

La conduite à tenir en cas d'un doute sur le sexe de l'enfant est de :

- a. mettre les parents dans un climat de confiance en leur faisant entrevoir les possibilités chirurgicales.
- b. se donner quelques jours avant de déterminer le sexe légal de l'enfant, le temps de quelques investigations, en remettant aux parents un certificat médical demandant un délai pour la déclaration du sexe de l'enfant.
- c. s'efforcer de réaliser, avant l'âge de 3 ans, une fois le sexe définitif choisi les corrections chirurgicales appropriées pour que l'enfant puisse acquérir son identification personnelle sexuelle. L'intervention sera masculinisante ou féminisante avec ou sans ablation des gonades selon les décisions qui auront été prises.
- d. envisager les investigations dans l'ordre chronologique suivant :
 - la recherche systématique d'un syndrome de perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ionogramme sanguin, ionogramme urinaire, glycémie) qui oriente vers une hyperplasie congénitale des surrénales qui peut mettre en jeu la vie de l'enfant. Sa présence entraîne une thérapeutique d'urgence (supplémentation en glucocorticoïdes, en minéralo-corticoïdes, en sel) avant tout transfert dans un service spécialisé. L'hyperplasie congénitale des surrénales est une cause fréquente d'ambiguïté sexuelle.
 - la détermination du type de chromosomes sexuels par la méthode de Barr. Elle est utile, car très rapide. Elle se fait sur un frottis de muqueuse buccale. La présence de deux chromosomes « X » se traduit par l'existence à la périphérie du noyau d'un corpuscule chromatinien visible dans 10 à 30 % des cellules du frottis buccal. L'absence ou un taux inférieur à 2 % signifie qu'il n'y a qu'un seul « X ». Entre 2 et 10 %, il faut refaire l'examen. C'est un examen d'orientation qui ne permet pas à lui seul de déterminer le sexe définitif.
 - la détermination du sexe chromosomique par l'étude du caryotype.

Ces trois explorations sont systématiques. Les explorations hormonales, l'échographie, la génito-graphie, la laparotomie exploratrice auront des indications précises.

Le choix du sexe est dépendant de l'anatomie lésionnelle, du diagnostic étiologique et des meilleures possibilités d'évolution pour l'enfant. Chaque cas doit être dûment réfléchi en équipe pluridisciplinaire (endocrinologue, pédiatre, chirurgien, psychologue, généticien). C'est encore plus compliqué quand la découverte de l'ambiguïté se fait chez un grand enfant et que le sexe qu'on lui a donné

à la naissance n'est pas véritablement le sien, d'où la nécessité de toujours explorer minutieusement les organes génitaux à la naissance.

Il n'y a pas d'examen clinique complet sans examen de l'appareil urogénital, quel que soit l'âge de l'enfant. Le médecin doit dépister ce que les parents hésitent à montrer, c'est un des buts de l'examen systématique du nouveau-né et du nourrisson à chaque occasion, quel que soit le motif de consultation.

2.2. EN DEHORS DES AMBIGUITÉS SEXUELLES,

IL FAUT RECONNAÎTRE CERTAINES ANOMALIES DES ORGANES GÉNITAUX DE L'ENFANT

A. CHEZ LE GARÇON (cf cours pathologie de la verge, pathologie du canal péritonéo-vaginal, cryptorchidie)

B. CHEZ LA FILLE

b.1. La coalescence des petites lèvres (annexe n° 3) relève d'un petit traitement chirurgical facile, sans anesthésie ou d'une simple traction qui peut être effectuée par le médecin traitant. Une pommade à activité œstrogénique facilite cette traction. La coalescence doit être traitée, car elle prédispose aux vulvo-vaginites.

b. 2. L'imperméabilité de l'hymen est révélée à la puberté, l'écoulement de sang ne peut se faire et réalise un hémato-colpos : rétention du sang en intra-utérin

b. 3. L'épispadias : Il est beaucoup plus rare chez la fille que chez le garçon. Le clitoris n'est pas médian, mais forme 2 hémiclitoris latéralisés entre lesquels le méat urétral est très largement ouvert. Cela entraîne toujours une incontinence.

b.4. Les vulvo-vaginites de la fille : c'est une préoccupation pour la mère et pour le médecin, car elles récidivent fréquemment. L'objet de la consultation peut être un prurit, un écoulement au niveau de la vulve, ou encore une hémorragie due à l'infection. L'attitude du médecin réside dans un bon examen local avant tout traitement. Il nécessite une enfant calme, coopérante à qui on a bien expliqué le but de l'examen. L'enfant est allongée, en bout de table, jambes repliées, genoux écartés, talons au niveau des fesses. Le médecin se place à ses pieds, l'éclairage est derrière lui. L'examen vulvo-péritonéal, fait avec douceur, apprécie : l'aspect de la muqueuse vulvaire, la présence ou non d'une rougeur localisée, la présence ou non d'irritation anale avec éventuellement une oxyurose dans les plis radiés de l'anus. Le toucher rectal fait avec le 5e doigt permet d'exprimer le vagin contre la symphyse et de confirmer les leucorrhées, de percevoir éventuellement un corps étranger s'il est palpable.

La partie inférieure du vagin peut être examinée sans instrumentation spéciale. Il suffit d'écarter les grandes lèvres, l'hymen s'ouvre permettant l'examen du tiers voire de la moitié inférieure du vagin et la constatation de pertes purulentes. Un prélèvement permet un examen bactériologique. Il faut éviter d'exercer une traction latérale en dehors et en arrière qui entraîne une tension douloureuse de la fourchette vulvaire et une réaction de défense qui va rendre difficile l'examen.

On distingue :

- La vulvite simple due à un manque d'hygiène, à une petite lésion traumatique ou à une oxyurose. Un traitement local avec un traitement de l'oxyurose suffisent.
- La vulvo-vaginite bactérienne avec des sécrétions vaginales purulentes. Le traitement antibiotique se fait par voie générale avec une bonne désinfection locale. Les vulvo vaginites peuvent être mycosiques ou aphteuses. Elles sont rarement à trichomonas ou à gonocoque.
- Les corps étrangers vaginaux qui doivent être extraits par vagino-scopie. On doit attirer l'attention des parents sur ce trouble et conseiller une aide psychothérapeutique.
- Les vaginites associées à une anomalie urinaire ou rectale comme la fistule urovaginale ou recto vaginale qui nécessitent un traitement chirurgical.

Il est à noter que dans la période pré pubertaire, les leucorrhées sont plus fréquentes, elles sont blanchâtres et signent l'imprégnation œstrogénique et ne traduisent pas des sécrétions pathologiques

Les vulvo-vaginites et leurs rechutes sont prévenues par une bonne hygiène locale quotidienne, nécessité de s'essuyer ou de se laver d'avant en arrière après chaque selle. Le rôle du médecin est d'en informer mère et fillette.

Une émission de sang à la vulve doit toujours faire rechercher un traumatisme sexuel, une vulvo-vaginite ou un corps étranger.

3. LA GYNÉCOMASTIE

C'est l'augmentation du tissu glandulaire mammaire dans le sexe masculin, uni ou bilatérale, symétrique ou non. Elle est due soit à un excès d'œstrogènes, soit à un défaut d'androgènes ou une résistance à leur action. Cela se traduit par une baisse du rapport androgènes/œstrogènes au niveau de la glande mammaire sans que le rapport plasmatique testostérone/œstradiol soit nécessairement altéré.

L'excès d'œstrogènes peut être soit exogène : alimentaires, médicamenteuses; soit endogènes : sécrétion par les surrénales ou les testicules, baisse du catabolisme des œstrogènes au niveau hépatique.

Le déficit en androgènes peut être exogène : inhibition ou déplacement des androgènes de leurs récepteurs par des drogues, des médicaments; ou endogène : hypogonadisme surtout secondaire, résistance à l'action des androgènes, aromatisation des androgènes en œstrogènes.

L'interrogatoire précise les ATCD personnels et familiaux, la prise de toxique ou de médicaments. Au terme de l'étape clinique, il existe une orientation et les examens complémentaires seront fonction de celle-ci. S'il s'agit d'une gynécomastie sensible apparue à la période pubertaire avec des testicules de volume normal pour le stade pubertaire, elle est probablement physiologique, cependant il faut un suivi clinique et un examen des testicules.

L'examen clinique permet de différencier l'augmentation du tissu mammaire (aspect de sein féminin) d'une tumeur, d'une adipomastie. Le nodule ou la tumeur en règle bénigne est mobile sur les plans profonds et sous la peau, sa consistance est ferme, localement grenue. La glande mammaire est plus molle, diffusément grenue (comparée à des cordages enchevêtrés), la coloration foncée de l'aréole, l'augmentation de son diamètre traduisent l'hyperœstrogénie. L'adipomastie est bilatérale, il est impossible de mobiliser la peau sur la masse mammaire qui est de consistance plus molle qu'une glande mammaire, l'enfant est en règle obèse

ANNEXE

ANNEXE N° 1 : AMBIGUÏTÉ DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES : STADES DE PRADER



Pseudohermaphrodisme Type II



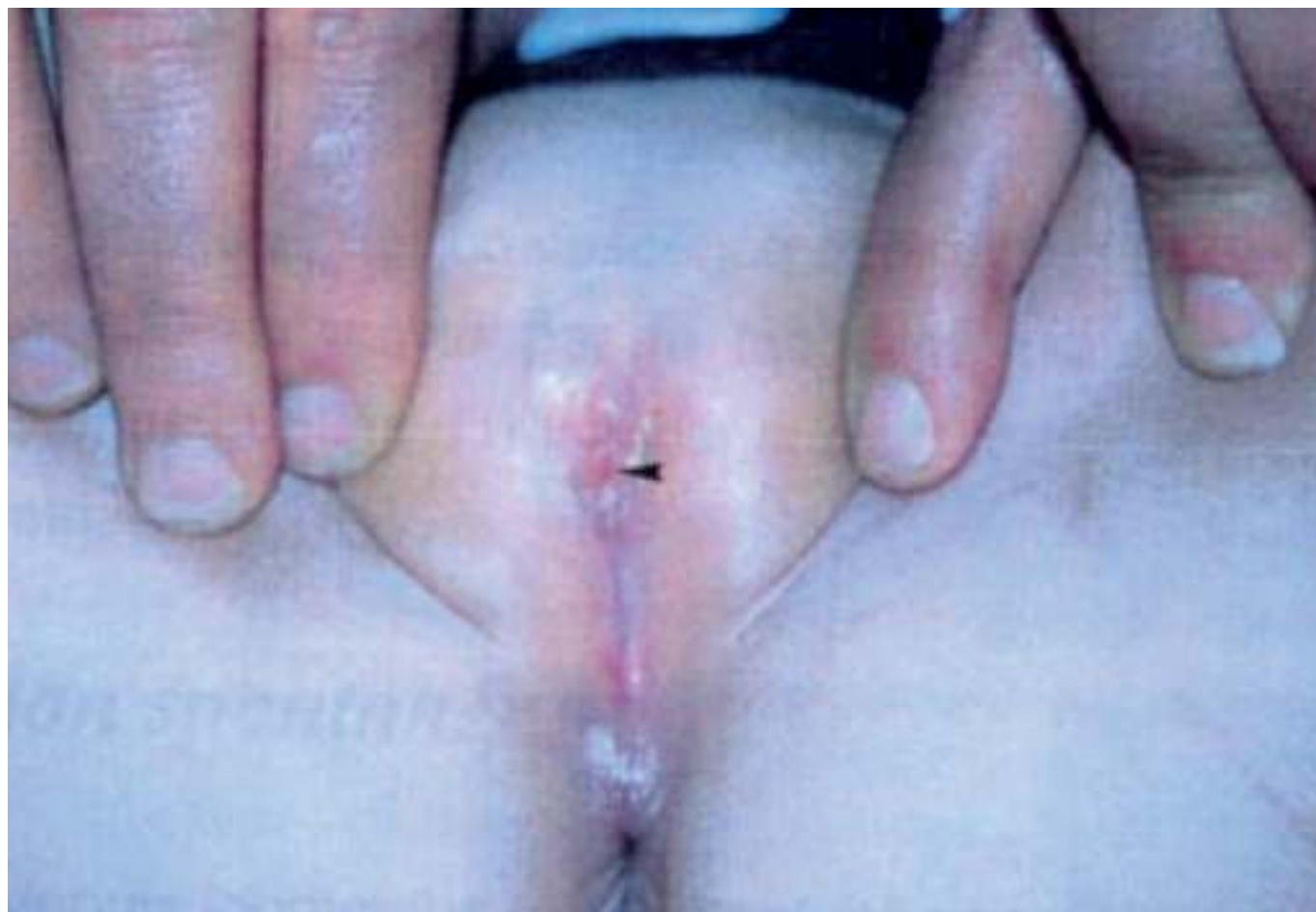
Pseudohermaphrodisme Type III



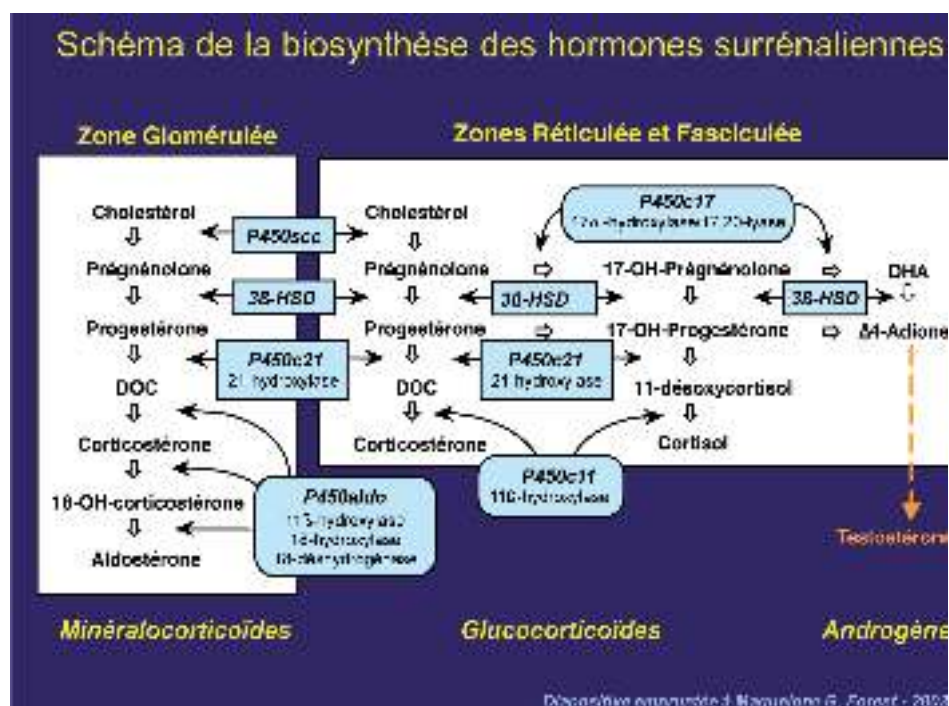
Pseudohermaphrodisme Type IV



Pseudohermaphrodisme Type V



ANNEXE N° 3 : SYNTHÈSE DES STÉROÏDES SURRÉNALIENS ET BLOC ENZYMATIQUE DE L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES



TESTS D'ÉVALUATION

Question N° 1. (obj. 1)

Faites correspondre chacune des anomalies des organes génitaux externes suivants (désignées par des chiffres) à la cause (désignée par une lettre) qui paraît la plus probable

1- Ambiguïté sexuelle

2- Simple anomalie génitale

A/le clitoris est très développé, les grandes lèvres sont soudées et ont un aspect scrotal.

B/l'orifice urétral est situé à la racine et à la face ventrale de la verge avec testicules en place dans les bourses

C/les grandes lèvres et clitoris sont normaux, les petites lèvres sont réunies, on ne visualise que l'orifice urétral, l'hymen n'est pas visible

D/le scrotum est insuffisamment développé, la verge a un aspect quasi normal, les testicules ne sont pas palpables

E/l'orifice urétral est situé à la racine et à la face ventrale de la verge, les testicules ne sont pas palpables

F/le scrotum est insuffisamment développé et vide. Un testicule est palpé au niveau de l'orifice inguinal, la verge est d'aspect normal.

Question N° 2. (obj. 2)

Un nouveau-né de 10 jours décède brutalement. Le médecin appelé pour le constat du décès découvre chez ce nouveau-né une ambiguïté sexuelle.

Pourriez-vous émettre 3 hypothèses qui pourraient expliquer la mort de cet enfant ?

Question N° 3. (obj. 4)

Citez deux gestes simples à pratiquer devant une vulvo-vaginite de la petite fille en dehors du prélèvement vaginal pour étude bactériologique et mycologique.

Question N° 4. (obj. 5 et 6)

Un garçon de 5 ans, issu d'un mariage consanguin du 1er degré, a pour antécédent une hospitalisation pour déshydratation aiguë à l'âge de 18 mois. Il consulte, car ses parents ont remarqué depuis quelques semaines une augmentation de taille de la verge, une pilosité pubienne et une raucité de la voix.

À l'examen, le médecin constate une taille à + 2 DS/AC des organes génitaux externes avec une pilosité pubienne de stade 4 de Tanner, une verge de 10 cm de longueur, les testicules sont palpables et symétriques : L = 1,5 cm, l = 1 cm, le méat urinaire est en place, l'enfant est circoncis. Le reste de l'examen est normal.

RÉPONSES

Réponse N° 1 1 : A-D-E 2 : B-C-F	Réponse N° 2 Cela peut être dû à : - un syndrome de perte de sel - une hyponatrémie – une hyperkaliémie - une hypoglycémie - une insuffisance surrénalienne aiguë	Réponse N° 3 - un toucher rectal pour rechercher un corps étranger - un scotch test pour rechercher une oxyurose	Réponse N° 4 A/oui B/c'est une pseudo-puberté précoce (P-PP) C/la non-augmentation du volume des testicules contraste avec le développement des caractères sexuels secondaires et oriente vers une hypersecretion d'androgènes due à une hyperplasie congénitale des surrénales D/oui, les antécédents de déshydratation aiguë sont en faveur d'un syndrome de perte de sel dans le cadre d'une hyperplasie congénitale des surrénales
--	--	--	--

ANOMALIES PUBERTAIRES DE L'ENFANT

Prérequis

L'étudiant pourra revoir ses connaissances concernant :

- l'hyperplasie congénitale des surrénales, les avances et retards pubertaires (cours d'Endocrinologie - DCEM2)
- l'action des différentes hormones sexuelles et hypophysaires (thème XIV et XV)
- la différenciation des conduits génitaux internes et externes (thème IX)
- la croissance et la maturation de l'enfant (thème XV + annexe 1)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir une puberté précoce chez la fille et chez le garçon.
2. Définir un retard pubertaire chez la fille et chez le garçon.
2. Établir le diagnostic positif d'une puberté précoce vraie selon le sexe en se basant sur des arguments cliniques et paracliniques.
3. Différencier sur les arguments cliniques et paracliniques une pubertaire précoce vraie d'une pseudo-puberté précoce.
4. Différencier sur les arguments cliniques et paracliniques une pubertaire précoce vraie d'une puberté précoce dissociée
5. Déterminer les principales étiologies d'une puberté précoce vraie aux moyens de données cliniques et paracliniques.
6. Déterminer selon le sexe les principales étiologies d'une pseudo-puberté précoce aux moyens de données cliniques et paracliniques.
7. Différencier sur des arguments cliniques et hormonaux un retard pubertaire simple d'un retard pubertaire par insuffisance hypophysaire.
8. Différencier sur des arguments cliniques et hormonaux un retard pubertaire par insuffisance hypophysaire d'un retard pubertaire par anomalie primitive des gonades.

Activités d'apprentissage

1. Théoriques

- Étude du document de base
- Puberté pathologique. R.Brauner. EMC 4-107-B-15
- Maladie des glandes endocrines par R. PERELMAN-Pédiatrie pratique Tome III Ed. Maloine. Puberté p. : 689-703 et 843-53
- Puberté : du normal au pathologique. Dr P.Eekeleers. La Revue de la Médecine Générale. N° 245. Septembre 2007

2. Pratiques

Au cours du stage en Pédiatrie, l'étudiant s'entraînera à :

- Faire pour chaque enfant un examen complet notamment l'examen des organes génitaux externes
- Établir le stade pubertaire de quelques grands enfants (annexe1)
- Étudier un dossier complet (à partir des archives du service) de puberté précoce et de retard pubertaire.

INTRODUCTION

Les médecins de famille sont parfois interpellés par des parents que le développement pubertaire de leur enfant inquiète. Si la plupart du temps, il n'y a pas d'inquiétude à avoir, il ne faut pas manquer un retard ou une avancée pubertaire réels de même qu'une pathologie potentiellement grave, dont l'absence de prise en charge, peut avoir des conséquences non négligeables physiques ou psychologiques chez les jeunes patients. Quand faut-il s'inquiéter? Quelles explorations sont nécessaires? Quel traitement appliquer? Sont autant de questions auxquelles le médecin de famille peut être confronté et auxquelles ce mini-module se propose de répondre.

Les principales anomalies de la puberté peuvent schématiquement être classées en 3 groupes :

- Puberté précoce avec acquisition de caractères sexuels adéquats pour le sexe génétique et gonadique (puberté précoce isosexuelle)
- Puberté avec acquisition de caractères sexuels non conformes avec le sexe génétique et gonadique (puberté hétérosexuelle)
- Retard pubertaire

Quelle que soit la pathologie pubertaire, la mise en œuvre de traitements nécessite d'abord une démarche diagnostique avec une nécessaire prise en compte du retentissement psychologique, affectif, familial et social lié à ces pathologies.

1. PUBERTÉ PRÉCOCE

1.1. DÉFINITION

On appelle puberté précoce (PP), l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 9 ans chez le garçon et avant l'âge de 8 ans chez la fille.

On distingue 3 grands groupes de pubertés précoces :

- Les pubertés précoces vraies ou pubertés précoces centrales (PPC) : il s'agit d'une PP d'origine hypothalamo-hypophysaire, comparable à une puberté normale, mais survenant plus tôt.
- Les pseudo-pubertés précoces ou pubertés précoces périphériques (PPP) : dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Les pubertés dissociées où il existe une seule manifestation pubertaire, sans substratum organique et à la limite du physiologique. Ces situations sont bénignes, mais le problème consiste à les différencier d'une PPC à son début.

1.2. PUBERTES DISSOCIEES

Il s'agit du développement prématuré et isolé d'un seul caractère pubertaire.

Ces situations ne nécessitent aucun traitement. Il faut savoir rassurer les parents... et continuer à surveiller les enfants.

Il peut s'agir soit d'un :

- Développement prématuré et isolé mammaire (Prémature thélarche) : Le plus souvent avant l'âge de 2 ans. Il

est uni- ou bilatéral. Il existe une anamnèse fréquente de développement mammaire transitoire durant la période néonatale. L'évolution va vers une régression spontanée dans la majorité des cas.

- > Surveillance : il faut dépister la survenue éventuelle d'une éventuelle puberté précoce vraie (apparition d'autres caractères sexuels secondaires, accélération de la vitesse de croissance, avance de la maturation osseuse).
- Pilosité pubienne (et axillaire) isolée (Prémature adrénarche) : Elle est plus fréquente chez la fille que chez le garçon. Il peut y avoir un diagnostic différentiel avec un bloc partiel en 21 -hydroxylase (HCS). Ce phénomène est bénin s'il est isolé.
- > Surveillance : Il faut dépister la survenue éventuelle d'une puberté précoce vraie.
- Métrorragie isolée de la fillette : Elle survient plus rarement. Il faut éliminer : une puberté précoce d'un syndrome de Mac Cune – Albright (dysplasie fibreuse des os, taches cutanées), un prolapsus urétéral, un corps étranger ou une tumeur vaginale.

1.3. PUBERTÉS PRÉCOCES CENTRALES (PPC) OU VRAIES

A. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE :

Ce sont les pubertés dues au déclenchement prématuré lésionnel ou non de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elles sont 5 à 10 fois plus fréquentes chez les filles que chez les garçons. Chez les filles, les pubertés précoces vraies idiopathiques représentent 80 à 95 % des causes de PPC alors que chez le garçon un processus neurogène tumoral est retrouvé près d'une fois sur deux.

B. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

- Chez le garçon : augmentation bilatérale du volume des testicules
- Chez la fille : développement des seins associé à une pilosité pubienne, voire axillaire; la survenue de métrorragies est rare.
- Dans les 2 sexes : accélération de la vitesse de croissance staturale et avance de la maturation osseuse qui est souvent très importante (supérieure à 2 ans pour l'âge chronologique). Les conséquences psychologiques de ces signes de puberté précoce ne sont pas négligeables, tant pour les enfants que dans leurs relations avec l'entourage familial et scolaire.

C. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils ont pour objectif de mettre en évidence une activation prématurée de tout l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- **Les stéroïdes sexuels** : Dosage de l'œstradiol chez la fille et de la testostérone chez le garçon. Les valeurs sont supérieures à celles de l'enfant impubère. Toutefois chez la fille, notamment en début de puberté, on peut observer une grande variation du taux d'œstradiol. Ainsi, un taux indosable ou bas d'œstradiol n'élimine pas une PPC.
- **Les gonadotrophines plasmatiques LH et FSH** : Elles sont appréciées à l'état basal et au cours d'une épreuve de stimulation par LHRH. On recherchera une réponse préférentielle de la LH, supérieure à celle de la FSH.
- **Les explorations radiologiques** :
 - 1° objectif : apprécier la maturation osseuse (AO)

Par une radio du poignet et de la main gauche. Elle peut montrer une accélération de la maturation osseuse conséquence de l'hypersécrétion des stéroïdes sexuels. Le risque majeur de cette maturation est celui d'une soudure prématurée des épiphyses entraînant une petite taille définitive.

- 2° objectif : apprécier chez la fille l'imprégnation œstrogénique (échographie pelvienne) – cf annexe 3. Elle montre comme dans une puberté physiologique : une augmentation progressive de la longueur du corps utérin et l'apparition d'une ligne de vacuité utérine et une augmentation du volume ovarien devenant multifolliculaire.
- 3° objectif : Rechercher une lésion intracrânienne responsable (IRM). IRM de la région hypothalamo-hypophysaire. Sa pratique sera systématique d'autant plus si l'enfant est jeune et s'il s'agit d'un garçon.

D. ÉTIOLOGIES

Elles peuvent être secondaires ou idiopathiques.

* *Les pubertés précoces vraies secondaires* peuvent être dues à des lésions soit tumorales soit non tumorales.

Les lésions tumorales peuvent affecter soit l'hypothalamus postérieur (gliomes, astrocytomes, neurofibromes, hamartome) soit la glande pinéale (pinéalomes, dysembryome)

Les lésions non tumorales quant à elles relèvent soit d'affections neurologiques non tumorales (encéphalopathie, hydrocéphalie congénitale, post-tumorale ou post-traumatique, séquelles de méningite, d'encéphalite ou de traumatisme crânien) soit de certaines maladies générales telles que les phacomatoses (Maladie de Von Recklinghausen, Maladie de Bourneville).

* *Les pubertés précoces vraies idiopathiques* : Elles sont plus fréquentes chez la fille chez qui elles peuvent représenter 95 % des cas des PPC. Chez le garçon, la crainte d'une tumeur est la règle; elle est retrouvée une fois sur deux. Le caractère idiopathique n'est retenu qu'après les explorations dont l'IRM pour éliminer une cause tumorale de la région hypothalamo-hypophysaire.

E. TRAITEMENT

Il repose sur les analogues de GnRH. Néanmoins leur prescription n'est pas systématique devant toute puberté précoce. Les indications essentielles sont les pubertés précoces évolutives risquant d'entraîner une petite taille à l'âge adulte. L'évolutivité d'une puberté précoce s'apprécie sur un faisceau d'arguments (cf annexe 4). Le traitement est poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté où il est arrêté pour laisser la puberté normale prendre le relais.

1.4. PSEUDO-PUBERTES PRÉCOCE (PPP)

Il s'agit de pubertés précoces survenant de façon indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A. CLINIQUE

Deux tableaux peuvent s'observer :

- *PPP isosexuelle* : s'effectue dans le sexe de l'enfant.

Chez la fille, il n'existe aucune particularité par rapport aux PPC. Chez le garçon, la seule particularité est que les testicules restent infantiles.

- *PPP hétérosexuelle* : s'effectue dans le sens inverse du sexe de l'enfant. Chez le garçon, on note une féminisation avec gynécomastie uni- ou bilatérale associée plus ou moins à une pilosité pubienne ou axillaire. Chez la fille, on note une virilisation avec développement d'une pilosité pubienne et axillaire, d'une hypertrophie clitoridienne sans développement mammaire.

B. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le dosage plasmatique des stéroïdes sexuels montre des valeurs élevées contrastant avec des taux plasmatiques de LH et FSH constamment bas, non stimulables par le GnRH.

Chez la fille : échographie pelvienne pour apprécier l'imprégnation œstrogénique et rechercher une tumeur ovarienne.

Dans les 2 sexes :

* Échographie des loges surrénaliennes. TDM des surrénales en fonction des résultats de cette échographie.

* AO pour apprécier le degré d'avance de maturation osseuse.

C. ÉTIOLOGIES

* *Les atteintes de la surrénale* :

- l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une cause fréquente de PPP dans les 2 sexes. Elle est de caractère isosexuel chez le garçon et hétérosexuel chez la fille. Il s'agit dans la majorité des cas d'un bloc en 21 β hydroxylase. Le diagnostic repose sur une augmentation de la 17 hydroxyprogesterone (17OHP)

- les tumeurs de la surrénale sont une cause rare de PPP. Il s'agit le plus souvent de tumeurs sécrétant les androgènes.

* *Les tumeurs du testicule chez le garçon* : Cause rare de PPP chez le garçon. Le diagnostic est clinique devant une augmentation unilatérale d'un testicule. Ces tumeurs se développent à partir des cellules de Leydig et sont en général bénignes. Elles sécrètent le plus souvent des androgènes.

* *Les tumeurs de l'ovaire chez la fille* : Le diagnostic est fait par l'échographie. Les causes les plus fréquentes sont les kystes folliculaires de l'ovaire, bénins et qui peuvent régresser spontanément; ils peuvent toutefois se tordre s'ils sont volumineux. Plus rares : les tumeurs de la granulosa, les tumeurs des cellules germinales et les tumeurs virilisantes de l'ovaire.

* *Le Syndrome de Mac Cune Albright* : Rencontré chez la fille. Typiquement, il regroupe une PP, des taches cutanées pigmentaires et une dysplasie fibreuse des os. Mais ce tableau n'est pas toujours complet. Il est dû à une mutation activatrice de la sous-unité α S de la protéine G responsable d'une production excessive et non freinée d'AMPc en absence de ligand. Cette mutation activatrice est à l'origine d'une autonomisation des ovaires.

* *Les tumeurs à HCG (Hormone Chorionique Gonadotrophique)* : Concernent quasi exclusivement les gar-

çons. L'HCG mime l'action de la LH, stimulant la sécrétion de testostérone par les testicules.

* **Les prises médicamenteuses** : Devant des manifestations pubertaires chez la fille, il faut s'assurer de l'absence de médicaments contenant des œstrogènes tels que la pilule de la mère ou des crèmes cutanées contenant des œstrogènes.

2. RETARD PUBERTAIRE

2.1. DÉFINITION

Le retard pubertaire se définit par l'absence de signe de puberté (Stade de Tanner 1) à l'âge de 14 ans chez le garçon et de 13 ans chez la fille.

Le retard statural constitue le plus souvent le motif de consultation.

2.2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. INTERROGATOIRE : Précise

- la taille et l'âge pubertaire (parents et collatéraux)
- les ATCDS : maladie chronique, chimiothérapie, irradiation, corticothérapie...
- la recherche de symptomatologie associée : anosmie, céphalées, polyuropolydipsie, troubles visuels
- l'histoire familiale de puberté tardive, d'infertilité, d'anosmie, d'anomalie de la ligne médiane

B. EXAMEN CLINIQUE : Évalue et recherche

- la taille et le poids (faire une courbe de croissance en s'aidant du carnet de santé)
- le stade pubertaire.
- dysmorphie, un micropénis, une cryptorchidie, une anomalie de la ligne médiane.

2.3. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A. ÉVALUATION DE L'ÂGE OSSEUX : le retard de maturation osseuse est variable

B. DOSAGES HORMONAUX :

- FSH et LH de base : s'ils sont élevés, il s'agit d'une insuffisance gonadique primitive; s'ils sont normaux ou bas, il s'agit d'une insuffisance hypophysaire ou d'un retard simple de la puberté (à différencier par un test à la LH-RH)
- Le dosage de la testostérone (<0,5 ng/ml), d'œstradiol (<10 pg/ml), d'inhibine B. Celui de la DHAS est à interpréter en fonction de l'âge chronologique et de l'âge osseux.

C. EN FONCTION DU CONTEXTE :

Caryotype et IRM cérébrale

2.4. ÉTIOLOGIES

Au terme de cette analyse, l'étiologie du retard pubertaire est souvent trouvée.

Les formes les plus fréquentes sont chez le garçon le retard pubertaire simple et chez la fille, le syndrome de Turner.

Les autres cas sont résumés dans l'annexe 2.

CONCLUSION

Les avancées ou retards pubertaires sont source d'angoisse tant pour les parents que pour les adolescents. De plus leurs conséquences peuvent être importantes. Il convient donc de ne pas banaliser les plaintes ou la souffrance, mais aussi de ne pas médicaliser ce qui ne doit pas l'être. Le rôle du médecin de famille est important, car il peut, sans examens complémentaires sophistiqués, établir un diagnostic précis dont découlera le traitement éventuel.

ANNEXES

ANNEXE 1 : STADES DE DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE SELON TANNER

Stade	Développement des seins S	Pilosité pubienne P	Développement des OGE chez le garçon G
1	Prépubère	Absente	Infantile (testicules+verge)
2	Bourgeon mammaire Élargissement de l'aréole	Quelques poils longs	Longueur testiculaire : 2,5 à 3,2 cm Pigmentation du scrotum Pas de développement de la verge
3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse	Longueur testiculaire : 3,3 à 4 cm Allongement de la verge
4	Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande	Pilosité fournie, de type adulte, mais moins étendue	Longueur testiculaire : 4,1 à 4,5 cm Allongement de la verge
5	Aspect adulte. Aréole et sein sur le même plan	Poils de type adulte Extension à la partie interne des cuisses	Longueur testiculaire : 4,5 cm Verge et scrotum de type adulte

ANNEXE 2 : ÉTIOLOGIES DES RETARDS PUBERTAIRES

	HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE	HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPE	HYPOGONADISME FONCTIONNEL
CONGÉNITAL	*Insuffisance gonadotrope isolée (familiale/sporadique) *Syndrome malformatif *Panhypopituitarisme	*Dysgénésie gonadique (Turner chez la fille, Klinefelter chez le garçon) *Déficits gonadiques primaires autres	*Retard pubertaire simple *Maladie chronique *Malnutrition ou malabsorption * Athlétisme et danse
ACQUIS	*Tumeur suprasellaire ou hypophysaire *Post-traumatisme cérébral (y compris neurochirurgical) *Post-RT encéphalique	*Castration traumatique ou chirurgicale * Post-infectieux * CT, RT	* Endocrinopathies (hypothyroïdie, hypercorticisme, déficit en GH)

ANNEXE 3 : CRITÈRES ÉCHOGRAPHIQUES DE DÉBUT DE PUBERTÉ CHEZ LA FILLE

	Impubère	Pubère
Longueur utérus	< 30 mm	> 35 mm
Ligne de vacuité	Absente	Présente
Longueur des ovaires	< 25 mm	> 25 mm
Rapport Col/Corps	Col > Corps	Corps > Col

ANNEXE 4 : CRITÈRES D'ÉVOLUTIVITÉ D'UNE PUBERTÉ PRÉCOCE

Rapidité d'évolution des manifestations pubertaires
L'avance de la maturation osseuse supérieur tant à l'âge réel qu'à l'âge statural
Écho : Utérus nettement augmenté de dimensions
Rapport des pics de LH/FSH > 1
Pronostic de taille inférieure à 152 cm voire 155 cm

TESTS D'ÉVALUATION

1) La puberté normale chez le garçon se définit par :

- A- L'augmentation du volume testiculaire dont le volume dépasse 4 ml
 - B- L'augmentation de la longueur de la verge
 - C- L'apparition d'une pilosité pubienne fournie
 - D- L'augmentation des testicules dont la plus grande longueur dépasse 25 mm
 - E- L'accélération de la vitesse de croissance
-

2) La puberté normale chez la fille se définit par :

- A- La modification de l'aspect et de l'orientation de la vulve
 - B- La survenue des règles
 - C- Le développement des glandes mammaires
 - D- L'apparition de la pilosité axillaire
 - E- Une pilosité pubienne étendue à la face interne des cuisses
-

3) Le retard pubertaire chez le garçon :

- A- Se définit par l'absence de signe de puberté à l'âge de 13 ans
 - B- Son étiologie est le plus souvent tumorale
 - C- Le retard statural est le motif le plus fréquent de consultation
 - D- Peut s'associer à une anosmie dans le cadre d'un syndrome de Kallmann
 - E- Est toujours d'origine acquise
-

4) Une fille de 4 ans consulte pour un développement mammaire récent.

L'examen clinique note une taille à 107 cm ($>+2DS$) et une muqueuse vulvaire rosée. Le reste de l'examen est sans anomalies.

4-1 Quel est votre diagnostic le plus probable ?

4-2 Sur quels arguments ?

4-3 Quelles explorations complémentaires à but diagnostique demandez-vous ?

4-4 Quelle exploration à but étiologique demandez-vous ?

4-5 Quel traitement proposez-vous et pourquoi ?

RÉPONSES

Question 1) À – D
Question 2) C
Question 3) C – D

Question 4)
4-1) Puberté précoce centrale
4-2) Âge à 4 ans (<8 ans), développement mammaire, imprégnation œstrogénique de la vulve, avance staturale

4-3) Âge osseux, échographie pelvienne, œstradiol, test au LH-RH
4-4) IRM cérébrale à la recherche d'un processus tumoral
4-5) Analogues de la GnRH pour ne pas compromettre le pronostic de taille définitive

Question 5)
5-1) Puberté précoce périphérique
5-2) Âge de 5 ans (<8 ans), développement de la verge, testicules infantiles, pilosité pubienne
5-3) Courbe de croissance, testostéronémie, âge osseux
5-4) Hyperplasie congénitale des surrénales
5-4) Dosage de la 17 OHP

5-4) Comment le confirmer ?

5-3) Quel en est l'étiologie la plus fréquente ?

5-2) Quels examens cliniques, biologiques et radiologiques ferez-vous pour conforter votre diagnostic ?

5-2) Sur quels arguments ?

5-1) Quel est le diagnostic le plus probable ?

Examen trouve :
- Poids : 25 kg
- Taille : 107 cm
- Testicules de 15 mm
- Verge de 6 cm
- Poils pubiens longs et bouclés (P2)
- Pas de pilosité axillaire
- Le reste de l'examen est normal
5) Un garçon de 5 ans consulte pour l'apparition depuis 6 mois de poils pubiens.

DCEM2

PÉDIATRIE 1

NÉONATOLOGIE

LES ANOMALIES DE LA CROISSANCE FŒTALE

Prérequis

- La croissance fœtale et les différents facteurs intervenant dans sa régulation (annexe I)
- Régulation de la glycémie (module d'endocrinologie)
- Synthèse, régulation et métabolisme des hormones impliquées dans la croissance somatique.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Intérêt du sujet
2. Objectifs éducationnels :
3. Niveau prérequis :
4. Activités complémentaires à réaliser pendant le stage :
5. Références :
6. Document de base :
 1. Introduction
 2. Définir les anomalies de la croissance fœtale
 3. Reconnaître les anomalies de la croissance par l'utilisation des courbes de croissance intra-utérines
 4. Identifier les principaux facteurs à l'origine d'une hypotrophie fœtale ou d'une macrosomie
 5. Dépister, prévenir et traiter les complications en rapport avec le RCIU et l'hypertrophie fœtale

ANNEXE I

Les différents facteurs qui influencent la croissance fœtale (figure)

MACROSOME, à terme, PN 5400 g

Activités complémentaires

- Prendre les mensurations de 5 nouveau-nés en les rapportant sur les courbes de référence d'usage dans le service et en formulant des commentaires.
- Examiner 2 nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin et 2 autres présentant une hypertrophie fœtale, rechercher les étiologies et les éventuelles complications.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- JM Thoulon, Y Domenichini, P Chatelin. Croissance fœtale in utero. In JP Relier, J Laugier, BL Salle eds. Médecine périnatale, Flammarion Paris 1989 : 8-15.
- JP Relier, H Bonnet, M Deiber. Retard de croissance intra-utérin. In JP Relier, J Laugier, BL Salle eds. Médecine périnatale, Flammarion Paris 1989 : 75-82.
- H Liley, M Bernfield. Major influences on fetal growth and development. In HW Taeusch, RA Ballard, ME Avery eds, Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn, Saunders 6th edition 1991:23-98.

INTRODUCTION

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) représente 5 à 10 % des naissances. Le risque périnatal de l'enfant hypotrophique est important comme en témoignent les études sur la mortalité et la morbidité qui est 6 à 8 fois plus importante que chez le nouveau-né eutrophique. Ce risque est lié à la souffrance fœtale aiguë qui peut se surajouter à un état de souffrance fœtale chronique préexistant d'une part, et aux troubles métaboliques (essentiellement l'hypoglycémie) d'autre part. Le pronostic cérébral est mis en jeu et va dépendre de la sévérité de cette souffrance chronique. L'excès de croissance fœtale et la macrosomie exposent le nouveau-né aux mêmes complications périnatales (souffrance fœtale aiguë, hypoglycémie...) en plus des difficultés obstétricales par disproportion fœto-pelvienne.

DÉFINIR LES ANOMALIES DE LA CROISSANCE FŒTALE

Les anomalies de la croissance fœtale regroupent deux états opposés :

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) : Autrefois appelé « dysmaturité, hypotrophie, petit pour l'âge gestationnel » est défini comme une insuffisance de développement survenue pendant la période anténatale donnant lieu à un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel de la courbe de référence. Pour un poids de naissance inférieur au 3^e percentile, le RCIU est dit sévère. L'hypotrophie fœtale est donc différente de la prématurité qui se définit en terme de chronologie. De ce fait, un hypotrophe peut être prématuré (s'il est né avant 37 semaines d'aménorrhée révolues), à terme (entre 37 et 41 semaines) ou post-terme (au-delà de 42 semaines). Les courbes de croissance sont établies d'après les données statistiques relevées à partir de milliers d'enfants à la naissance dans une population donnée en fonction de l'âge gestationnel connu avec précision. Les plus communément utilisées sont la courbe de Lubchenco (Denver, USA) et la courbe de Leroy et Lefort. Le 10^e percentile de la courbe de Lubchenco correspond au 3^e percentile de la courbe de Leroy et Lefort (cf. Annexe II). D'autres courbes sont exprimées en moyennes et en déviations standards. Actuellement il n'existe pas de courbe tunisienne de référence.
- La macrosomie ou l'excès de croissance ou hypertrophie fœtale : est définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile sur les courbes de référence pour l'âge gestationnel (Lubchenco). On admet généralement qu'il y a macrosomie si le poids de naissance est supérieur à 4000 g (cf. annexe II).

RECONNAÎTRE LES ANOMALIES DE LA CROISSANCE PAR L'UTILISATION DES COURBES DE CROISSANCE INTRA-UTERINES

LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN (RCIU)

- Avant la naissance, le RCIU est suspecté devant la discordance entre l'âge gestationnel (compté à partir du premier jour des dernières règles) et la croissance du fœtus appréciée par les moyens cliniques (hauteur utérine) et surtout échographiques par mesure du diamètre bipariétal (BIP), abdominal transverse (DAT) et de la longueur fémorale. Là aussi, des tables et des courbes de référence permettent d'apprécier le développement fœtal in utero. Si l'âge gestationnel est imprécis (20 à 30 % des cas), on se basera sur des examens échographiques précoces (< 20 semaines).
- À la naissance, deux tableaux cliniques sont différenciés :

HYPOTROPHIE HARMONIEUSE (TYPE 1)

Où le retard de croissance est global affectant le poids, la taille et le périmètre crânien (P.C.), il s'agit d'un retard à début précoce (avant la 24^e semaine et parfois beaucoup plus tôt). Le nouveau-né à la naissance est maigre, à la peau sèche, sans pannicule adipeux, agité, affamé : « nouveau-né-araignée ». Ces enfants sont à haut risque neurologique du fait de la précocité de l'atteinte pendant la vie fœtale et aussi du fait de la particularité de la pathologie en cause qui est souvent intrinsèque.

HYPOTROPHIE DYSHARMONIEUSE (TYPE 2)

Le nouveau-né est longiligne, maigre, aux cheveux fins, au regard vif, anormalement éveillé pour l'âge postnatal. Il s'agit d'un retard à début tardif (après la 32^e semaine) et c'est uniquement le poids qui se situe au-dessous du 10^e percentile alors que la taille et le P.C. ne sont pas affectés (le cerveau est un organe privilégié et reste longtemps épargné par la malnutrition).

Dans le cas où l'âge gestationnel est imprécis, et si on ne dispose pas d'échographie précise, on utilise des scores de maturation morphologique et neurologique qui donnent une estimation de l'âge gestationnel à plus ou moins deux semaines (score de Dubowitz, score de Farr, score de Ballard...). De même, l'EEG peut donner une estimation de l'âge gestationnel à plus ou moins une semaine.

Une étude menée au centre de maternité et de néonatalogie de Tunis en 1997 sur 3000 naissances vivantes a estimé à 4,2 % le taux de RCIU défini à partir de la courbe de Leroy-Lefort.

EXCÈS DE CROISSANCE FŒTALE - MACROSOMIE

Il importe de reconnaître la macrosomie en raison des difficultés obstétricales qu'elle peut engendrer. Ce diagnostic est suspecté sur une hauteur utérine excessive pour l'âge gestationnel, et confirmé par l'échographie sur les courbes de croissance du diamètre abdominal transverse et de la longueur fémorale. Le P.C. se situe généralement dans la fourchette normale pour l'âge, on écarte de cette définition le poids excessif dû à un excès de

liquide extracellulaire (œdème ou anasarque par défaillance cardiaque ou incompatibilité rhésus...). L'exemple type de macrosomie est représenté par le nouveau-né de mère diabétique. L'hypertrophie prédomine volontiers sur les masses musculaires et graisseuses avec ou sans viscéromégalie (Annexe III).

IDENTIFIER LES PRINCIPAUX FACTEURS A L'ORIGINE D'UNE HYPOTROPHIE FŒTALE OU D'UNE MACROSOMIE

RCIU

Les étiologies sont multiples et diverses. Il est commode de les classer en deux groupes :

Causes exogènes

Liées à l'environnement fœtal

Causes maternelles

✗ syndromes vasculo-rénaux :

Constituent les causes les plus fréquentes du RCIU (20 à 30 %), qu'il s'agisse d'hypertension artérielle gravidique (toxémie gravidique) ou d'hypertension artérielle chronique prégravidique.

- Facteurs généraux
 - Ethniques (exp. : asiatique, africain)
 - La vie à haute altitude.
 - Les facteurs socio-économiques.
- Facteurs maternels proprement dits (voir le sous-module sur le risque périnatal)
 - Âge <16 ans ou >35 ans.
 - Petite taille maternelle <150 cm.
 - Primiparité ou multiparité (supérieure à 4)
 - Malnutrition globale ou spécifique.
 - Pathologie chronique et sévère : cardiopathie décompensée, néphropathie, insuffisance respiratoire chronique, anémie prononcée, diabète évolué avec des complications dégénératives, pathologie immunologique.
 - Facteurs toxiques : représentent environ 5 % des étiologies : tabac, alcool, toxicomanie, traitement immunosuppresseur, radiations ionisantes.
 - Anomalies utérines : Hypoplasie et malformations utérines.

Causes ovulaires

- Placentaires

Mosaïsme chromosomique, thrombose, infarctus, chorioangiomes...

- Funiculaires

Insertion vélamenteuse du cordon, artère ombilicale unique.

- Grossesses multiples

- Transfusion fœto-fœtale : Le jumeau transfuseur est hypotrophique et anémique tandis que le jumeau transfusé est pléthorique et polyglobulique.

Causes endogènes :

Constitutionnelle

Anomalies chromosomiques (trisomie 13, 18 et autres), nanismes divers, syndromes polymalformatifs, syndromes géniques divers.

Acquises

Embryofoetopathies infectieuses du groupe TORCH no-

tamment la rubéole et l'infection par le cytomégalo-virus.

Retard de croissance idiopathique

Représente 20 à 30 % des cas environ.

L'EXCÈS DE CROISSANCE FŒTALE - MACROSOMIE

FACTEURS GÉNÉTIQUES ET CONSTITUTIONNELS

Mère obèse et/ou de grande taille, poids de naissance habituellement élevé dans la famille, facteurs ethniques...

Hyperinsulinisme fœtal secondaire :

Le diabète maternel :

L'étiologie de loin la plus fréquente. Le diabète peut être gestationnel découvert au cours de la grossesse (1 à 2 % des femmes enceintes, 5 % à l'hôpital Charles Nicolle) ou préexistant à la grossesse avec ou sans complications dégénératives (classification de P. White). Le diabète gestationnel est défini par un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Le dépistage systématique basé sur des facteurs de risque connus (obésité, antécédents de diabète ou de macrosomie ou de mort fœtale in-utéro...) repose sur le test de GP50 qui est suivi, lorsqu'il est positif par un test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 100 GR de glucose. Le diabète gestationnel est souvent transitoire et disparaît après l'accouchement, ou peut être le point de départ d'un diabète de type I ou de type II d'où la nécessité d'un suivi régulier après l'accouchement. L'hyperglycémie maternelle provoque une hyperglycémie fœtale d'où hyperinsulinisme fœtal.

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann

Beaucoup plus rare, comporte outre l'hypertrophie et l'hypoglycémie une macroglossie, une hypotonie musculaire, une hernie ombilicale ou une omphalocèle.

La nésioblastose pancréatique

Il s'agit d'une hyperplasie isolée des îlots de Langerhans et engendre une hypoglycémie profonde et résistante au traitement médical.

DÉPISTER, PRÉVENIR ET TRAITER LES COMPLICATIONS EN RAPPORT AVEC LE RCIU ET L'HYPERTROPHIE FŒTALE

COMPLICATIONS EN RAPPORT AVEC LE RCIU

MORTALITÉ PÉRINATALE

Est la conséquence de la souffrance fœtale aiguë qui survient chez un fœtus fragilisé par la malnutrition et l'hypoxie chronique. Les études réalisées dans ce cadre ont démontré une multiplication du risque de mortalité périnatale par 10 à 30 par rapport aux enfants eutrophiques. La surveillance obstétricale (enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF), mesure de la vélocimétrie par le Doppler artériel ombilical, placentaire et cérébral avec calcul des indices de résistance vasculaires) permet de discuter l'indication d'une extraction précoce lorsqu'apparaissent des signes de souffrance fœtale aiguë, et dans le cas contraire de programmer l'accouchement après éventuellement vérification de la maturité pulmonaire par amniocentèse.

MORBIDITÉ IMMÉDIATE :

Complications métaboliques : fréquentes les trois premiers jours de vie

- Sont représentées essentiellement par l'hypoglycémie (glycémie < 0,4 gr/l ou 2,2 mmol/l) qui peut être symptomatique donnant des trémulations, des convulsions, des apnées ou le plus souvent asymptomatiques. Cette hypoglycémie est liée à la triple influence des faibles réserves hépatiques en glycogène, d'une utilisation accrue de substrats (essentiellement par le cerveau qui est surreprésenté dans les hypotrophies dysharmonieuses) et d'une diminution de la néoglucogenèse. L'hypoglycémie doit être dépistée systématiquement par un Destrostixhoraire à l'arrivée et par un dosage de la glycémie. La prévention passe par l'alimentation précoce dans les 3 premières heures de vie avec du lait maternel ou du lait « maternisé » en fractionnant les prises à 8 voire à 12 tétées par 24 heures et en supplémentant éventuellement le lait par dextrine-maltose et/ou par des triglycérides à chaînes moyennes (Liprocil®, MCT oil®). En cas d'hypoglycémie, il faut assurer un apport glucosé débutant à 5-6 mg/kg/min de glucose, préférer la voie entérale si l'état de l'enfant le permet (hypoglycémie aasymptomatique) et augmenter par paliers de 2 mg/kg/min si l'hypoglycémie persiste. Le recours à la voie parentérale est fait pour les nouveau-nés symptomatiques ou lorsque l'apport entéral n'est plus suffisant pour apporter la quantité nécessaire de glucose. Le choix de la voie (périphérique ou centrale par cathéter veineux ombilical) est fonction de l'osmolarité de la solution à perfuser. Dans les cas réfractaires, on peut avoir recours à l'hydrocortisone à la dose de 10 mg/kg/jour en 2 injections par voie intra-veineuse.
- L'hypocalcémie dépend également du degré de prématurité et de l'existence d'une asphyxie périnatale associée. D'autres perturbations métaboliques peuvent se voir : Hypomagnésémie, hypernatrémie, déficit hydrique avec perte de poids. La prévention de l'hypocalcémie passe par une supplémentation calcique associée à un apport en vitamine D.

Les troubles hématologiques

La polyglobulie (hématocrite veineux > 65 %) avec l'hyperviscosité sanguine qu'elle engendre est la conséquence de l'hypoxie chronique par stimulation de l'érythropoïétine. Elle peut entraîner un ralentissement du flux sanguin surtout au niveau de l'intestin favorisant ainsi la survenue d'entérocologie ulcéro-nécrosante. Le recours à l'exsanguino-transfusion partielle est la règle en cas de signes d'hyperviscosité.

L'hémorragie péri et intraventriculaire

Reste une complication redoutable qu'il faut prévenir par le dépistage et la prévention de la souffrance fœtale aiguë.

L'entérocologie ulcéro-nécrosante

Il s'agit d'une nécrose ischémo-hémorragique des intestins de pathogénie multifactorielle : hémodynamique, infectieuse, nutritionnelle qui survient sur un terrain particulier (prématurité, hypotrophie). Elle est à redouter chez l'enfant hypotrophe dont le tube digestif est souffrant du

fait de l'hypoxémie chronique et de la vasoconstriction du secteur splanchnique in utero. Les précautions sont basées surtout sur la prudence au cours de l'introduction et de l'augmentation de l'alimentation entérale.

MORBIDITÉ À LONG TERME :

Le développement des enfants ayant un RCIU est touché à la fois sur le plan staturo-pondéral (avec un retard staturo-pondéral, mais la récupération est possible) que sur le plan psychomoteur et intellectuel avec un quotient intellectuel plus bas de 3 à 7 % par rapport aux enfants à terme eutrophiques. Ces effets dépendent de l'étiologie et du degré de l'atteinte du périmètre crânien à la naissance.

Par ailleurs, des études à long terme ont démontré la susceptibilité de ces enfants aux pathologies cardio-vasculaires et coronariennes ainsi qu'au diabète (syndrome X).

COMPLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA MACROSOMIE

LA MORT FŒTALE IN UTERO dans le cadre du diabète maternel

Fréquente en fin de grossesse en cas de macrosomie liée au diabète maternel mal équilibré.

LA SOUFFRANCE FŒTALE AIGÜE :

Survient surtout lors de l'accouchement par voie basse du fait d'une disproportion foetopelvienne, elle peut être à l'origine d'une inhalation méconiale et parfois à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante avec détresse respiratoire grave. Cette complication impose le monitoring rapproché du bien-être fœtal (RCF, Doppler, couleur du liquide amniotique...) pendant le travail.

TRAUMATISMES OBSTÉTRICAUX :

À type de paralysie du plexus brachial, fracture de la clavicule ou d'un os long, paralysie faciale en cas d'un accouchement par forceps.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES :

L'hypoglycémie

Secondaire à l'hyperinsulinisme fœtal. Le dépistage et la prévention de cette complication nécessitent les mêmes mesures préconisées chez le nouveau-né hypotrophe. En cas d'hypoglycémie persistante malgré un apport glucosé suffisant, le recours au glucagon peut être nécessaire. Si l'hypoglycémie persiste au-delà du 3e jour de vie, un hyperinsulinisme primitif doit être recherché.

L'hypocalcémie

Une hypocalcémie parfois sévère peut s'observer. Son mécanisme est encore discuté. Un besoin métabolique accru du fait de la masse squelettique importante a été évoqué par certains auteurs, alors que d'autres ont évoqué un hypoparathyroïdisme secondaire transitoire.

L'hyperbilirubinémie

Due surtout à la polyglobulie et nécessite parfois (en fonction de son importance) le recours à la photothérapie

LA DÉTRESSE RESPIRATOIRE :

Une maladie des membranes hyalines peut survenir du fait l'hyperinsulinisme fœtal joue un rôle antagoniste sur

la production et la maturation du surfactant. Par ailleurs, la détresse respiratoire peut être secondaire à une insuffisance cardiaque par cardiomyopathie, à une inhalation méconiale ou une HTAP.

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE :

Due à un dépôt de glycogène dans le muscle cardiaque notamment dans le septum intraventriculaire et engendre une détresse respiratoire par insuffisance cardiaque transitoire.

MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Plus fréquentes chez le nouveau-né de mère diabétique. Il peut s'agir de malformations du système nerveux central (myéloméningocèle, anencéphalie), du squelette (syndrome de régression caudale, agénésie osseuse) et d'autres malformations viscérales.

La prévention de toutes ces complications chez le nouveau-né de mère diabétique passe par une équilibration

minutieuse du diabète avant même la conception par un régime adéquat et une insulinothérapie pluri quotidienne si nécessaire. La surveillance échographique de la grossesse sera étroite pour suivre la croissance et la vitalité fœtale. Cette prise en charge nécessite la collaboration entre endocrinologues, gynéco-obstétriciens, radiologues et néonatalogues.

CONCLUSION :

Les anomalies de croissance fœtale sont alors des facteurs de morbidité et de mortalité périnatale importants. L'anticipation des complications, liées au retard de croissance intra-utérin d'une part et à la macrosomie d'autre part, ainsi que leur prévention sont les meilleures mesures permettant une meilleure survie des enfants avec le minimum de séquelles surtout d'ordre neurologique.

ANNEXES

ANNEXE I

LES DIFFÉRENTS FACTEURS QUI INFLUENCENT LA CROISSANCE FŒTALE (FIGURE)

La croissance du fœtus est sous la dépendance de plusieurs facteurs génétiques, nutritionnels et hormonaux.

Facteurs génétiques

L'éthnie, la mensuration des parents et du reste de la famille doivent être prises en considération. D'autre part, certaines anomalies chromosomiques, certaines maladies héréditaires peuvent modifier la croissance fœtale.

Facteurs liés à l'environnement

La croissance fœtale est étroitement liée à l'état nutritionnel, métabolique, hémodynamique de la mère et de la qualité des échanges transplacentaires. D'autre part, le fœtus subit d'éventuelles influences toxiques ou infectieuses.

Facteurs endocriniens

• L'insuline

L'apport de glucose de provenance maternelle est modulé par l'insuline d'origine fœtale. L'insuline est une hormone essentielle à la croissance (2e moitié de la grossesse) comme en témoignent la macrosomie des nouveau-nés de mère diabétique et l'hypotrophie des nouveau-nés ayant une agénésie pancréatique.

• L'hormone de croissance (hGH)

Est peu impliquée dans la croissance intra-utérine (mensurations fœtales normales dans l'anencéphalie).

• Les somatomédines (IGF)

Insulin-like Growth Factor, de type I (2e moitié de la grossesse) et II (1re moitié de la grossesse) sont synthétisées dans de nombreux tissus sous le contrôle de l'hormone de croissance, de la prolactine et de l'hormone lactogène placentaire (HLP). Ces somatomédines possèdent une action proche de l'insuline en stimulant la croissance et la différenciation cellulaire.

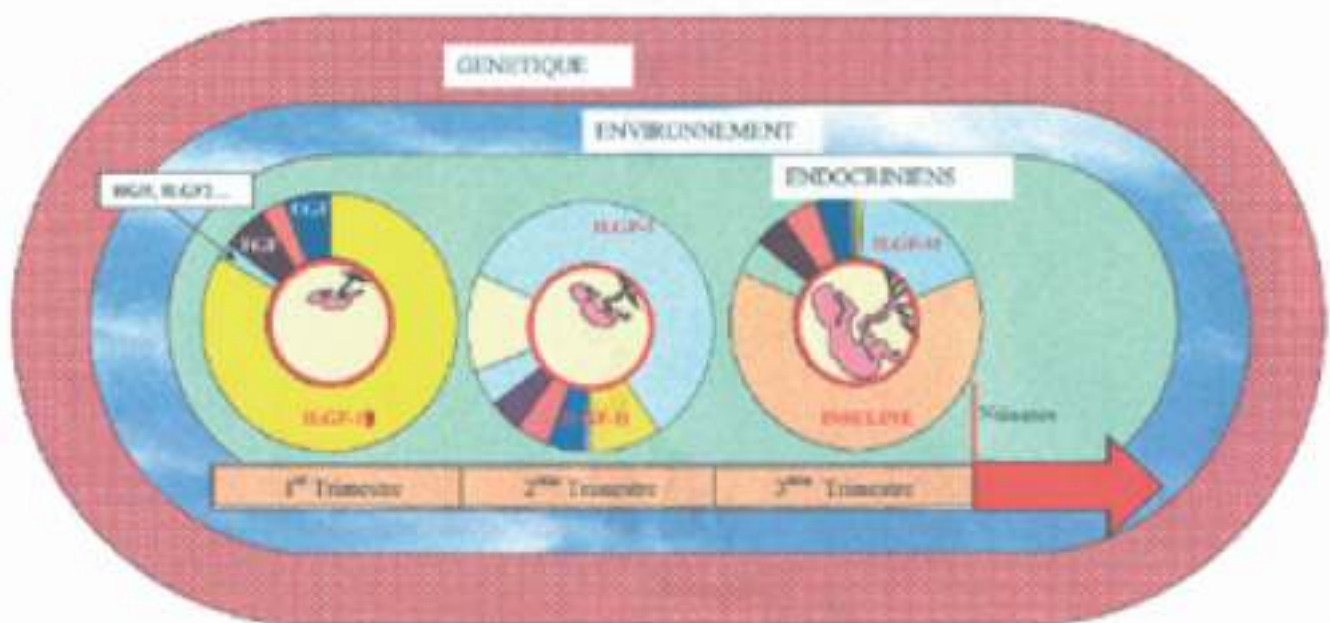
• Les autres facteurs de croissance

epidermal growth factor, nerve growth factor, fibroblast growth factor, chondrocyte growth factor,... sont nécessaires à la maturation de nombreux tissus.

• Les hormones thyroïdiennes

Ont peu d'influence sur la croissance anténatale (les enfants atteints d'athyréose ont des mensurations normales à la naissance), mais sont impliquées dans la maturation squelettique et nerveuse.

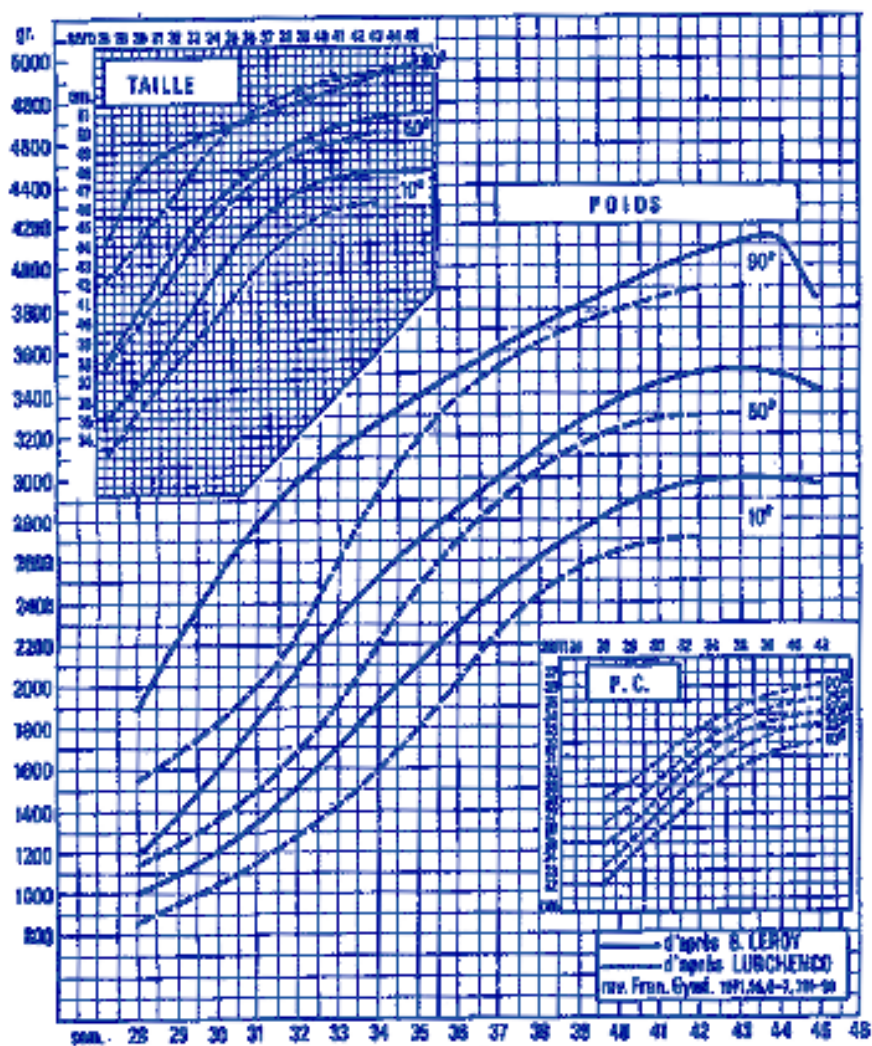
Les facteurs endocriniens influençant la croissance fœtale intra-utérine sont multiples et leur intervention est variable en fonction de l'âge gestationnel mais l'effet des facteurs génétiques et environnementaux les entourent de façon constante



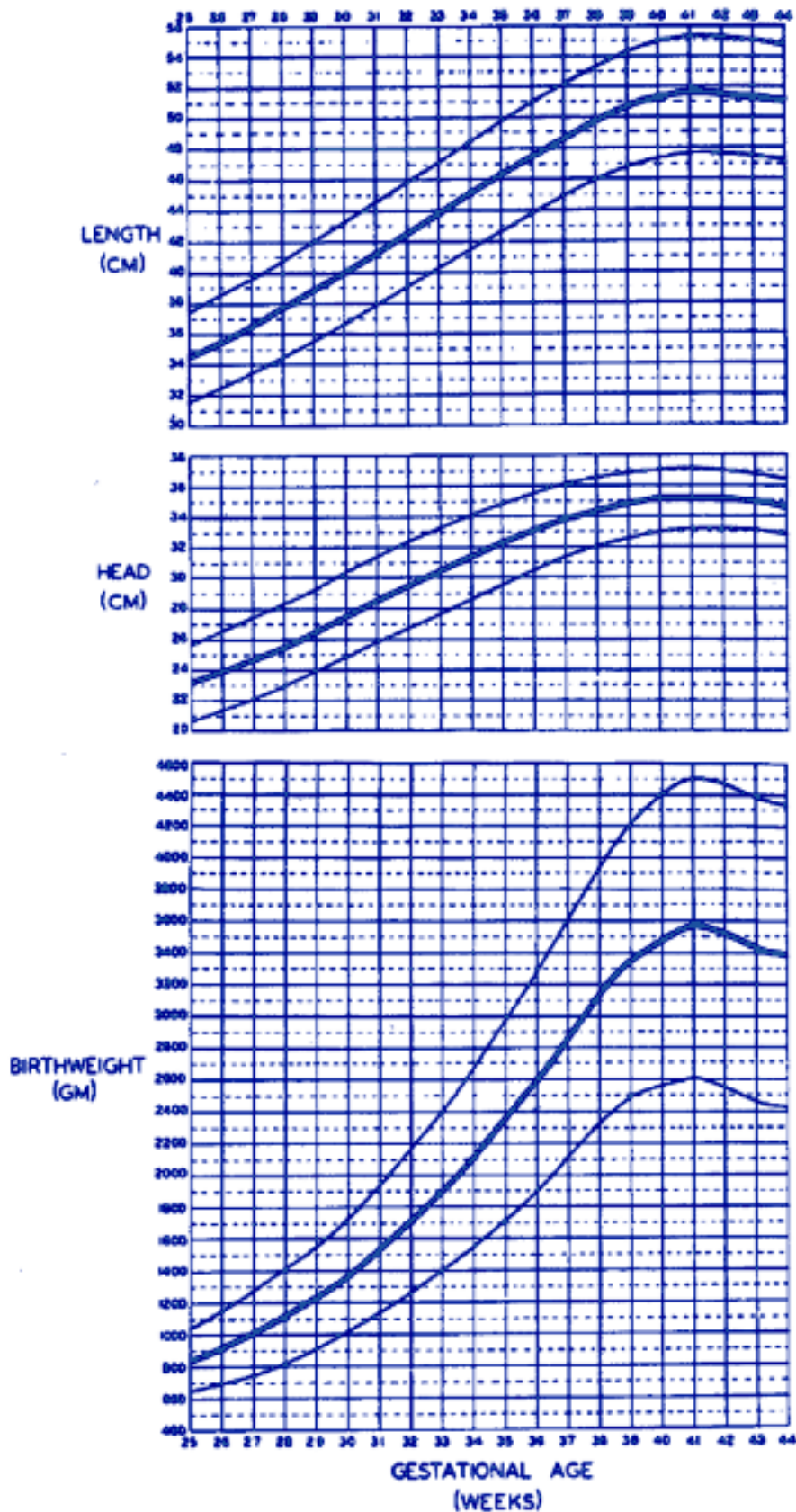
ANNEXE II :

COURBES DE CROISSANCE INTRAUTERINE

(Leroy-Lefort en ligne continue et Lubchenko en ligne discontinue)



COURBES DE CROISSANCE INTRAUTERINE
(Usher & Mc Lean)



Intrauterine growth curves for length, head circumference, and weight for singleton white infants born at sea level (mean ± 2 standard deviations). (Composite of graphs from Usher R, McLean F: Intrauterine growth of liveborn Caucasian infants at sea level: Standard obtained in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 74:901, 1969.)

ANNEXE IV :

Photos illustrant trois nouveau-nés à terme, eutrophique, macrosome et avec RCIU. On voit bien la différence concernant la trophicité musculaire, la couleur de la peau (erythrose du bébé macrosome)



TESTS D'ÉVALUATION

1- Le nouveau-né hypotrophique est défini par (encercler la réponse exacte)

A- Un poids de naissance inférieur à 2500 g.

B- Un poids de naissance inférieur à 2500 g et un terme inférieur à 37 semaines

C- Un poids de naissance inférieur au 3^e percentile sur la courbe de Lubchenco

D- Un poids de naissance inférieur à -2 déviations standard sur la courbe de Lubchenco

E- Aucune réponse n'est exacte.

Parmi les réponses suivantes, encerclez celle (s) qui est (sont) exacte (s) :

2- La croissance fœtale est sous la dépendance étroite :

A- De l'hormone de croissance humaine hGH

B- De l'insuline fœtale

C- De l'insuline de provenance maternelle

D- Des hormones thyroïdiennes

E- Des « Insulin Growth Like Factors »

3- Parmi les situations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) habituellement responsable de l'hypotrophie fœtale :

A - La toxémie gravidique

B - L'obésité maternelle

C - Le diabète maternel

D - Le tabagisme maternel

E - La vie en haute altitude

F - Une néphropathie maternelle

4- Parmi les situations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) plus fréquente (s) chez le nouveau-né de mère diabétique par rapport à un nouveau-né de même âge gestationnel.

A - L'hypoglycémie

B - Les malformations cardiaques

C - L'hyperglycémie

D - La souffrance fœtale aiguë

E - L'hypothermie

B - Les apnées

5- La macrosomie fœtale expose le nouveau-né à :

A - L'asphyxie périnatale

B - Diabète sucré

C - L'entérocolite ulcéro-nécrosante

D - L'infection materno-fœtale

E - L'hypoglycémie

Question 1 - E
Question 2 - B, E
Question 3 - A, D, E
Question 4 - A, B, D
Question 5 - A, E

RÉPONSES

LES CONVULSIONS NÉONATALES

Prérequis

- 1- Cours d'anatomie et de la circulation cérébrales.
- 2- Neuro-électrophysiologie cérébrale = EEG
- 3- Circulation fœto-placentaire
- 4- Examen du NN sain
- 5- Les constantes normales de l'hématobiologie de la période néonatale

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir une crise convulsive néonatale.
- 2- Reconnaître les différents types de crises convulsives chez le NN selon la classification de VOLPE.
- 3- Distinguer les convulsions NN des manifestations non convulsives.
- 4- Connaître les principales étiologies des convulsions néonatales secondaires.
- 5- Conduire un traitement symptomatique en urgence.
- 6- Proposer un pronostic en tenant compte de la clinique, des examens complémentaires et de l'étiologie.

Activités complémentaires

- 1- Analyser 2 dossiers obstétricaux afin de ressortir les arguments anamnestiques en faveur des l'asphyxie périnatale perpartale.
- 2- Objectiver une convulsion néonatale, établir la conduite à tenir et discuter le diagnostic étiologique.
- 3- Analyser 2 dossiers médicaux de NN ayant présenté une convulsion néonatale et relever les données anamnestiques, cliniques et para cliniques ayant conduit au diagnostic étiologique et la prise en charge thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1- Gold F., Aujard Y., Dehan M., Jarreau P.-H., Lacaze Masmonteil T., Lejeune C., Moriette G., Voyer M. *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Masson, Paris 2002* p117-122
- 2- Mark S. Scher. Seizures in the newborn infant. Diagnosis, Treatment, and Outcome. Clinics in perinatology, 24 (4) 1997 : 735-72
- 3- Muchir P. Pratique quotidienne néonatale en maternité. Vigot, Paris 1993 p141-147.
- 4- Ropert JC, Dehan M., Navelet Y. et D'Allest AM- Crises épileptiques des nouveau-nés.- *Encycl. Méd. Chir., Paris, Pédiatrie, 4002 R70, 9-1983.*
- 5- Zimmermann B, Gouyon JB. Traitement des convulsions néonatales. *Arch Pediatr* 4 ; 1997 : 875-882.

INTÉRÊT DU SUJET

Les convulsions néonatales (CNN) représentent une des détresses neurologiques néonatales les plus fréquentes (sans documentation électroencéphalographique les incidences varient de 0,5 % - 1,5 % chez les nouveau-nés (NN) à terme à 22,2 % chez les nouveau-nés prématurés) et les plus graves (taux de mor-

talité entre 15 et 40 % selon l'étiologie, taux de morbidité (Séquelles neurologiques : 35 % - Séquelles épileptiques : 7 à 20 %)).

Elles représentent une URGENCE THÉRAPEUTIQUE, dont le pronostic dépend moins d'un contrôle rapide et efficace des crises que de la nature de la lésion causale.

1-DÉFINITION - INTRODUCTION

Les convulsions néonatales (CNN) sont des contractions brusques, involontaires paroxystiques de la musculature striée pouvant s'associer à des modifications brusques de la conscience et survenant au cours des 28 premiers jours de la vie.

L'immaturité cérébrale explique la différence clinique d'expression des CNN par rapport aux enfants plus âgés : déroutante, peu spectaculaire et sans rapport avec la gravité de la souffrance cérébrale.

Les CNN sont actuellement mieux connues grâce à l'utilisation de méthodes enregistrement EEG polygraphiques couplées à des vidéos ou des observations cliniques détaillées.

Les CNN sont de survenue précoce (<J5 de vie) dans 2/3 cas.

Leurs étiologies sont variées et intriquées scindées en 2 groupes :

- CNN SECONDAIRES : Les plus fréquentes
- CNN PRIMITIVES : idiopathiques : épilepsies NN : Rares
Les CNN à la différence de celles du nourrisson, sont de plus mauvais pronostic global en raison :
 - de leur caractère symptomatique (anoxo-ischémie, hypoglycémie, hypocalcémie, infection).
 - des séquelles neurologiques ou d'une épilepsie secondaire.

2- DIAGNOSTIC POSITIF :

Reconnaître les différents types de crises convulsives chez le NN selon la classification de VOLPE.

Les CNN sont très difficiles à reconnaître qu'elle soit chez le NN à terme ou chez le prématuré. Leur expression clinique est souvent confuse, déroutante éloignée de la crise tonico-clonique de l'enfant ou adulte.

Les épisodes critiques sont souvent marqués par des apnées, mâchonnement, succion, signes oculaires.

Plusieurs classifications ont tenté de classer les CNN prenant en compte 3 critères :

- Le type de la convulsion : clonique, tonique, myoclonique ou automatismes
- Le siège : focale, multifocale ou généralisée
- Le nombre.

La classification la plus utilisée est celle de VOLPE qui est une classification électro-clinique et qui distingue : Crises atypiques - Convulsions cloniques - Convulsions toniques - Crises myocloniques - État de mal convulsif

2-1- LES CRISES ATYPIQUES : FRUSTES = SUBTIL SEIZURES = AUTOMATISMES MOTEURS

Elles sont les plus fréquentes aussi bien chez le NN à terme que chez le prématuré.

*PHÉNOMÈNES MOTEURS :

- Mouvements oculaires anormaux : Clonies des paupières - Nystagmus - oculoclonies - Fixité du regard.
- Succion - mâchonnements - Clonies de commissure labiale.
- Boxage - Pédalage ou Émiettements

*PHÉNOMÈNES VÉGÉTATIFS :

- Troubles vasomoteurs : cyanose, érythrose
- Mydriase
- Bradycardie ou tachycardie
- Hyperpnée ou apnée+++

EEG : Ondes lentes de haut voltage ± pointes positives ou négatives.

2-2-CONVULSIONS CLONIQUES :

- Elles sont l'apanage des NN à terme++
- Ce sont des contractions spontanées intéressant un ou plusieurs groupes musculaires, répétitives à un rythme de 3 à 4 secousses/secones ne cédant pas à la mobilisation.

*MULTIFOCALES:

Clonies rythmées migrant de façon désordonnée d'un territoire à autre.

EEG : Foyers de pointes ou d'ondes lentes multifocales

*FOCALES :

Clonies d'un seul membre chez un NN conscient. Elles sont sans valeur de localisation.

EEG : Foyers d'activité pointue.

2-3- CONVULSIONS TONIQUES :

- Elles sont l'apanage des Prématurés ++
- Ce sont des contractions musculaires soutenues, non vibratoires, de quelques secondes à une minute, toujours associées à une altération de la conscience et à des troubles végétatifs.

-SELON LA TOPOGRAPHIE :

- *Crises axiales : muscles du cou
- *Crises axorhizoméliques : cou et ceinture.
- *Crises globales : membres.

EEG :

- Ondes lentes de haut voltage
- Parfois aplatissement ou rythme pseudo - α

2-4- CRISES MYOCLONIQUES :

Elles sont rares.

Ce sont des secousses musculaires brèves, brusques et asynchrones touchant un segment de membre.

EEG : aplatissement

2-5- ÉTAT DE MAL CONVULSIF

Répétition des crises à intervalles rapprochés sans retour à la normale de la conscience et du tonus entre les crises, se prolongeant ≥ 30 mn.

3- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Distinguer les convulsions NN des manifestations non convulsives :

3-1-DEVANT UNE CRISE CLONIQUE : IL FAUT ÉLIMINER

LES TRÉMULATIONS :

- Ce sont des mouvements physiologiques oscillatoires habituellement provoqués par les stimuli chez un NN hyperexcitable bien éveillé sans trouble de la conscience ou de la respiration
- Elles sont facilement arrêtées en posant le doigt sur la zone agitée.

3-2-DEVANT UNE CRISE MYOCLONIQUE :

IL FAUT ÉLIMINER

LES MYOCLONIES DU SOMMEIL OU D'ENDORMISSEMENT PROFOND

Ce sont des secousses qui intéressent les 4 membres, de quelques secondes à 20 mn, qui se répètent 2 à 10 fois/jour parfois en salves et qui surviennent exclusivement pendant le sommeil. Elles sont stoppées par le réveil spontané ou provoqué. Elles disparaissent entre 3 semaines et quelques mois.

EEG : Normal

4- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Connaître les principales étiologies des convulsions néonatales secondaires.

4-1-ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE :

Repose sur

4-1-1-ANAMNÈSE

- Antécédents familiaux
- Circonstances gestationnelles
- Circonstances obstétricales : SFA : cause – durée...
- État du NN à la naissance : Score d'Apgar à 1,3, 5 mn - Qualité et durée de la réanimation - Terme – Trophicité
- Intervalle libre entre naissance et convulsions
- Type clinique de la crise

4-1-2-EXAMEN CLINIQUE

*Apprécier le retentissement des crises sur les fonctions vitales.

*Examen neurologique inter critique

État de conscience - Étude de la motricité - Étude du Tonus - Étude des réflexes archaïques - Étude des réflexes ostéotendineux et des réflexes cutanés – Signes de localisation – Signes d'hypertension intracrânienne - Examen du crâne – Examen des fontanelles et ses sutures.

*Examen général : Permet une orientation étiologique

4-1-3-EXAMENS PARA CLINIQUES

**En urgence :*

Glycémie - Calcémie - PL – EEG

**Selon orientation étiologique :*

Ionogramme sanguin - Phosphorémie – magnésémie - GDS – NFS – Hémostase – Bilirubine - HC - prélèvements périphériques – TORSCH - CAA (Plasma- LCR - urines)....

**EEG+++ :* Il doit être effectué précocement et pendant une période prolongée (3 heures). Il a un intérêt majeur diagnostique (positif, différentiel, topographique, étiologique+++ et pronostiques :

- Péjoratif si tracé inactif ou paroxystique
- Meilleur pronostic si tracé modérément perturbé avec bonne organisation du sommeil
- Guérison sans séquelles si « thêta pointu alternant »
- Pointes rolandiques positives « PPR » dans les hémorragies intraventriculaires du prématuré
- Tracé de « suppression burst » dans l'encéphalopathie myoclonique précoce.

*IMAGERIE CÉRÉBRALE

ETF - ± TDM cérébrale - IRM cérébrale (Étiologie – à distance intérêt pronostique++)

4-2- ÉTIOLOGIES

4-2-1- CONVULSIONS SECONDAIRES : 75-90 % DES CAUSES

Deux Ordres de causes sont à rechercher en priorité :

**Anomalie métabolique simple :* elle peut n'être qu'un épiphénomène d'autres perturbations cérébrales (Hypoxie).

**Infection du SNC*

L'asphyxie périnatale représente la cause la plus fréquente.

a-ASPHYXIE PÉRINATALE : 50-75 %

- Définition : L'asphyxie périnatale (APN) est définie par l'association des 4 critères suivants :
 - Une acidose métabolique ou mixte ($PH \leq 7$) mesurée au niveau de l'artère ombilicale à la naissance.
 - Un score d'Apgar ≤ 3 pendant plus de 5 minutes.
 - Des signes de détresse neurologique (état comateux, convulsions, hypotonie).
 - Des signes de défaillance multiviscérale.

C'est la cause la plus fréquente des CNN chez le NN à terme : 50 %

L'anoxo-ischémie cérébrale peut survenir en anté - per ou postnatal.

- Mécanismes des CNN : Hypoxie - Hémorragie intracrânienne - Ramollissement sylvien ischémique - Hypertension intracrânienne – Œdème.

• Différents types :

- 1- APN intrapartum : La plus fréquente, la plus redoutée et celle sur laquelle les axes de prévention et de recherche sont les plus élaborés.

Contexte : accouchement dystocique - hémorragique

CNN sont de survenue précoce : H6 - H12 vie, subintrantes, sévères dans leur intensité durée et ré-pétition, sur un fond d'altération grave de la conscience et du tonus.

Grand intérêt de l'ETF pour bilan lésionnel précoce.

Diagnostic positif : repose sur :

*Terrain materno-fœtal à risque d'hypoxémie pendant le travail : RCIU- Postmaturité- toxémie gravidique...

*Des signes de souffrance fœtale aiguë perpartum : Rythme cardiaque fœtal pathologique – Liquide amniotique teinté ou méconial - acidose métabolique sur prélèvement au scalp et actuellement oxymétrie de pouls fœtal et ECG fœtal perturbés.

*Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine avec une détresse neurologique et des signes de défaillance multiviscérale.

*Des signes paracliniques (biologiques, EEG, et neuro-

radiologiques) de souffrance tissulaire neurologique et multiviscérale

Pronostic vital et neurodéveloppemental : Dépendra de la classification de Sarnat :

Stade I : APN mineure ou légère de bon pronostic global

Stade II : APN modérée ou moyenne de pronostic réservé

Stade III : APN sévère de pronostic catastrophique

2- APN postnatale : Détresses respiratoires néonatales hypoxémiantes – Anémie – Collapsus - Ictère nucléaire

3- APN anténatale : circulatoire : porencéphalie ou encéphalomalacie multikystique chez un jumeau dont le cojumeau est décédé in utéro (grossesse gémellaire monochoriale)

1. Traitement : reste symptomatique

-Traitement anticonvulsivant

-Traitement anti-œdème cérébral :

Restriction hydrique - Ventilation assistée en hypocapnie contrôlée

-Traitement d'avenir : neuroprotection (hypothermie cérébrale – Inhibiteurs de la cascade des neuroexcitateurs...)

b-HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES : 15 %

*Chez le prématuré : 1^{re} cause des CNN

• Hémorragies sous-épendymaires

• Hémorragies intraventriculaires

• Hémorragies intraparenchymateuses

Facteurs de risque :

- Grande et très grande prématurité : (28-33SA : 10-20 % <28SA : 30-50 %)

- Asphyxie périnatale - DRNN - Hypercapnie - Infections néonatales - Traumatisme obstétrical - Pathologie de l'hémostase.

*Chez le NN à terme :

• Hémorragies sous arachnoïdiennes

• Hématomes sous duraux

Facteurs de risque : Traumatisme obstétrical

CNN sont subintrante, précoces (10H - 4^e jour de vie) et sévères en terme d'intensité, de durée et de répétition.

c-INFARCTUS CÉRÉBRAL

Chez le nouveau-né à terme : cause fréquente 1/4000 naissances

Origine : Thrombo-embolique - Ischémique

Clinique : J2-J3 : CNN focales isolées dans le territoire sylvien gauche ++

Pronostic : Il est généralement bon. Le risque d'hémiplégie est corrélé à l'altération du tracé EEG de fond, et à l'atteinte de la capsule interne à l'IRM.

d-ANOMALIES MÉTABOLIQUES SIMPLES

d-1-Hypoglycémie :

• Définition : Glycémie $\leq 2,2$ mmol/l (0,4 g/l)

• Terrains à risque : Prématuré – Post-mature – Retard de croissance intra-utérin (RCIU) – Macrosomie – NN de mère diabétique (NNMD) – NN en détresse vitale (respiratoire, hémodynamique, infectieuse, neurologique).

• Dépistage :

Surveillance biologique systématique de la glycémie par des mesures capillaires au talon (Dextrostix* - Haemoglukotest*) contrôlées par une glycémie le cas échéant.

2. Prévention - Traitement

-Alimentation précoce (mise au sein, au biberon ou en gavage gastrique continu).

-Voie veineuse si impossibilité d'utiliser la voie digestive.

-Apport glucidique IV en urgence (G10%).

d-2-Hypocalcémie

• Définition :

– NN à terme : < 2 mmol/l (< 80 mg/l)

– NN prématuré : $\leq 1,75$ mmol/l (≤ 70 mg/l)

• Terrains à risque : Prématuré – RCIU – NNMD

• Prévention :

– Alimentation précoce et vitamine D dès les 1^{res} heures de vie

• Traitement curatif :

– Perfusion calcique

– Par voie orale, sous forme de sirop de gluconate de calcium, voire de carbonate de calcium

d-3- Hypomagnésémie < 15 mg/l

d-4- Dysnatrémie

Hypo natrémie < 130 meq/l

Hypernatrémie > 150 meq/l

e-INFECTIIONS DU SNC : 10 %

L'infection néonatale qu'elle soit materno-fœtale ou secondaire, peut être à l'origine de CNN par :

-Les troubles métaboliques associés (hypoglycémie, anoxie, acidose).

-L'atteinte directe du système nerveux central :

– Méningites purulentes

– Méningo-encéphalites : des embryofœtopathies

TORSCH

– Abscès cérébraux

f-AUTRES CAUSES PLUS RARES

-Malformations cérébrales : 5 %

Précoces - Tardives - Hydrocéphalie congénitale - Neuroectodermoses

-Polyglobulie : définie par un taux d'hémoglobine ≥ 22 g%ml

-Causes Toxiques

-Sevrage de médicaments ou drogues

-Pathologies métaboliques rares

– Convulsions pyridoxino-dépendantes : tout état de mal convulsif néonatal doit faire penser à cette étiologie de traitement simple (la pyridoxine à vie).

– Amino-acidopathies et enzymopathies de la néogluconèse

– Leucinose

– Hyperglycinémie sans cétose

– Hyperammoniémie

– Maladies peroxysomales

– Maladies mitochondriales

– Ictère nucléaire (taux bilirubine > 340 μ mol/l)

- Encéphalopathie hypertensive

- Convulsions post-traumatiques

- Causes tumorales

- Aberrations chromosomiques

- Syndromes génétiques

4-2-2-CONVULSIONS IDIOPATHIQUES :

Syndromes épileptiques néonataux : 10-25 %

a-ÉPILEPSIES NÉONATALES BÉNIGNES

-CNN bénignes idiopathiques = Convulsions du 5e jour+++

-CNN familiales bénignes

b-ÉPILEPSIES NÉONATALES GRAVES

-Encéphalopathie myoclonique précoce

-Encéphalopathie épileptique infantile précoce

-État de mal néonatal idiopathique sévère précoce

5- CONDUIRE UN TRAITEMENT EN URGENCE

(Annexe 1-2) :

Le traitement des CNN constitue une urgence thérapeutique. Il comporte 3 démarches conjointes :

5-1-TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : maintien des fonctions vitales :

- Mise en incubateur pour maintenir l'équilibre thermique et la surveillance.
- Désobstruction des voies aériennes supérieures.
- Oxygénothérapie à la demande si difficultés respiratoires.
- Arrêt de toute alimentation et mise en place d'une sonde gastrique.
- Voie d'abord intraveineuse pour assurer un apport énergétique, corriger l'altération de l'état hémodynamique et l'administration des anticonvulsifs.
- Monitoring cardiorespiratoire et de la pression artérielle.

5-2-TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

- Correction urgente d'une hypoglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie.
- Traitement anti-infectieux adapté d'une méningite ou d'une encéphalite.
- En l'absence d'orientation étiologique ou en cas de CNN réfractaires au phénobarbital, penser à la possibilité de convulsions pyridoxino-dépendantes surtout s'il n'y a pas de contexte de souffrance périnatale évident : Traitement d'épreuve par Vit B6-BECILAN® 50 à 100 mg de pyridoxine par voie intraveineuse lente.

5-3-TRAITEMENT DES CONVULSIONS

La chronologie du traitement symptomatique est décrite dans le tableau 1.

En 1^{re} intention : Dose de charge (DDC) de GARDÉNAL® avec possibilité d'une 2^e 1/2 dose de charge au bout de 2 heures en cas de persistance des convulsions.

En 2^e intention : DILANTIN® 20mg/kg, 6h après la 2^e dose de GARDÉNAL®

En 3^e intention : RIVOTRIL®, si échec du DILANTIN®

Dernière intention : XYLOCAINE®

6- PROPOSER UN PRONOSTIC

En tenant compte de la clinique, des examens complémentaires et de l'étiologie.

Tableau 2 : Pronostic des CNN

E II : LES 3 STADES DU RACHITISME EN FONCTION DE L'ANCIENNETÉ DE LA CARENCE EN VIT D

	FAVORABLE	RÉSERVÉ
Terrain	Mortalité : Variable en fonction de l'âge gestationnel : <37 SA : 89-100 % >37 SA : 17 % Séquelles : identiques quelque soit l'AG	
Âge survenu	>J5	<48 H
Type crise	Clonique	Tonique
Durée et répétition crises	CNN Isolées, brèves	EMC Multiples subintrantes
État neurologique inter critique		Coma, Hypotonie, Rigidité
EEG	Normal « Thêta pointu alternant »	Périodique Bas voltage Inactif
Étiologie	APN stade I HypoCa++ précoce Infections	Dysgénésies cérébrales Épilepsies
Réponse au Traitement		Résistance

7- CONCLUSION

Les CNN représentent une urgence neurologique fréquente et grave.

Elles sont pour la plupart la conséquence de lésions acquises : hypoxiques, métaboliques, infectieuses chez des NN à risque.

Le pronostic dépend moins d'un contrôle rapide et efficace des crises que de la nature de la lésion causale.

Prévention : +++

*Le programme national de périnatalité et grâce à une collaboration obstétrico-pédiatrique permettra de réduire le taux de prématurité et de souffrance fœtale aiguë.

*Une meilleure prise en charge des NN à risque

La décision de poursuivre un traitement anticonvulsivant doit tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque et de la toxicité potentielle des molécules.

ANNEXES

ANNEXE 1 : TRAITEMENT D'URGENCE DES CNN

ÉTAPES CHRONOLOGIQUES Maintien et surveillance Des fonctions vitales	Médicaments	Bilan et traitement étiologique
I- Désobstruction des VAS- Oxygène Scope : FC – PA – FR Voie veineuse-perfusion Transfert en Neonat	Gardéna [®] = 15-20mg/kg IVL/20mn (puis dose d'entretien après 48heures 3-5 mg/kg/j	Dextro:TTT HypoG -Si négatif *Iono - Ca++- Mg : TTT *Bilan infectieux - PL : TTT anti- infectieux *ETF : -Si négatif : bilan métabolique d'urgence
II- persistance CNN	Répéter Gardéna [®] 10mg/kg IVL/20mn	
III- Persistance des convulsions = état de mal convulsif -Transfert en Réanimation NN -Intubation et V.Assistée -EEG continue	Echec: Dilantin [®] 15-20mg/kg/IVL/20mn (puis 3-5mg/kg/12h) Clonazepam: Rivotril [®] 0,1-0,4 mg/kg/j perfusion continue ou en 1 ; 2 ou 4 IVL	Test à la pyridoxine 50-100mg/IVL
IV- Persistance CNN	À discuter : Nesdonal [®] : 5mg/kg IVL (puis 2- 4 mg/kg/H)	
V- Persistance CNN	Ou Midazolam= Hypnovel* ou Diazepam ou Lidocaine ou Valproate de sodium	

FC : fréquence cardiaque; FR : fréquence respiratoire; Iono - Ca++- Mg : ionogramme sanguin avec calcémie magnésémie;
IVL : voie intraveineuse lente; PA : pression artérielle; PL : ponction lombaire;
TTT : traitement; V : ventilation; VAS : voies aériennes supérieures.

ANNEXE2 : LES PRINCIPAUX ANTICONVULSIVANTS

Médicament	Présentation	Dose de charge/Dose d'entretien	Taux TTT	Précautions
Phénobarbital. Gardéнал®	Amp : 2ml= 40mg	20mg/kg en IVL sur 20 min DE : 3 à 5mg/kg/j en 1 prise IV ou per os 48 heures après	20 à 40 mg/l	20 à 40 mg/l 5 à 20 mg/l. 10 à 50 µg/l. 3 à 6 mg/l.
Phénytoïne. Dilantin®	Amp : 5 ml = 250 mg	DC : 10 à 20mg/kg en IVL sur 20min DE : 5 à 8mg/kg/8h IV ou per os	5 à 20 mg/l.	-dilantinémie -Surveillance FC et TA : risque hypoTA si débit trop rapide, vitesse max 1mg/kg/min
Clonazepam. Rivotril®	Amp : 1 mg à diluer dans 1 ml d'EPPI	0,1 mg/kg/j selon 2 modalités : 0,025 mg/kg/6h en IVL sur 10 min 0,025 mg/kg/6h en IV continue	10 à 50 µg/l.	-ictère nucléaire -acidose métabolique -augmente la production de salive et de sécrétions bronchiques : attention aux enfants en ventilation spontanée
Lidocaïne- Xylocaine®	flacon de Xylocaine à 1 % : 20 ml = 200 mg	DC : 2mg/kg en IVL/5min, DE : -NN à terme : 4mg/kg/h -NN prématuré ou souffrance multiviscérale sévère : 2mg/kg/h	3 à 6 mg/l.	modifications de l'activité de fond de l'EEG qui devient très discontinu
Pyridoxine- BECILAN® (vitamine B6)	Amp 5ml = 250 mg	50 à 100 mg en IVL sur 10 min		
Penthotal - NESDONAL®	Utilisation proscrite en raison de l'impossibilité d'interprétation des EEG avec ce médicament, et de l'importance des effets hémodynamiques observés après son administration			

DC : Dose de charge DE : Dose d'entretien

TESTS D'ÉVALUATION

Cas clinique

Rami né à terme, est admis à H20 pour convulsions cloniques. Il s'agit du premier enfant de parents non consanguins de mère âgée de 28 ans primigeste primipare. La grossesse s'est compliquée d'un diabète gestationnel à 22 semaines d'aménorrhée (SA) équilibré sous régime. L'accouchement s'est fait à 38 SA par voie basse par forceps pour défaut d'expulsion dans un contexte de rupture prématurée des membranes de 48 h et de fièvre maternelle à 39°. L'Apgar était coté à 3-5-6-8 respectivement à 1, 3, 5 et 10'. PN : 4200 g ; TN : 52 cm et PCN : 36 cm avec une bosse séro sanguine occipitale de 8 cm.

L'enfant a présenté à H20 de vie des convulsions cloniques multifocales avec altération de l'état de conscience et déviation du regard à droite. Le reste des paramètres vitaux était stable.

1/Quels sont les hypothèses diagnostiques de ces convulsions ?

2/Quels sont les examens complémentaires à demander en urgence ?

QCM 1 :

Répondre par vrai ou faux :

- A - Les convulsions cloniques sont l'apanage du nouveau-né à terme et font discuter les trémulations.
- B- Les convulsions toniques sont l'apanage du nouveau-né prématuré.
- C- L'asphyxie périnatale représente la cause la plus rare des convulsions chez le nouveau-né à terme
- D- L'EEG ne fait pas partie du bilan d'urgence des convulsions néonatales.
- E- Le traitement des convulsions néonatales repose sur les médicaments anticonvulsivants seuls.

QCM 2 :

Qu'elle (s) est (sont) la ou les bonne (s) réponse(s) ? :

- A- Les convulsions néonatales sont comme l'enfant plus grand tonico-cloniques généralisées.
- B- Les convulsions néonatales sont dominées par les automatismes moteurs.
- C- Les étiologies des convulsions néonatales sont dominées par les causes secondaires
- D- La vitamine B6 n'a pas d'indication en cas d'état de mal convulsif inexpliqué chez le nouveau-né.
- E- Toute convulsion néonatale justifie en urgence de faire une glycémie, calcémie, PL et EEG.

Cas clinique :

RÉPONSES

Question 1	-NNMD-macrosomie : Hypoglycémie – Hypocalcémie	Question 2	Glycémie, calcémie, NFS, CRP, Hémoculture, PL, Hémostase, EEG, TDM cérébrale.
Question 1	-Hématome sous dural droit (signe de localisation droite + notion d'asphyxie périnatale (naissance en état de mort apparente)	QCM1	Vraie : A-B Faux : C-D-E
Question 1	-IMF avec probable méningite purulente	QCM2	Vraie : B-C-E Faux : A-D

LES DÉTRESSES RESPIRATOIRES DU NOUVEAU-NE (DRN)

Prérequis

Pour bien comprendre ce module, l'étudiant est invité à revoir le module concernant :
La croissance et maturation de l'organisme (de l'âge fœtal à l'âge adulte) du thème 15 :
relire les chapitres relatifs à la croissance et maturation de l'appareil respiratoire et de l'appareil cardiocirculatoire

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Définir les détresses respiratoires du nouveau-né
- Citer les mécanismes de l'hypoxémie au cours des DRN
- Reconnaître par l'examen clinique une DRN et déterminer son score de Silvermann
- Mettre immédiatement en œuvre le traitement symptomatique d'une DRN en tenant compte des effets indésirables de ce traitement
- Mener par la clinique et par la pratique de quelques examens complémentaires simples, une enquête étiologique et une évaluation de la gravité
- Suspecter les principales causes d'une DRN et prendre les mesures appropriées et disponibles pour chacune d'entre elles
- Observer les règles du transport néonatal et fournir les explications nécessaires aux parents d'un nouveau-né atteint de DRN et qui doit être transféré en milieu spécialisé

Activités d'apprentissage

S'il le désire, l'étudiant pourra compléter ses connaissances sur la DRN en se référant aux ouvrages suivants :

- Soins intensifs et réanimation du nouveau-né, Masson, Paris 2002
- Intensive care of the fetus & neonate, Elsevier Mosby, Philadelphia 2005
- Diseases of the Newborn, W.B. Saunders Company, The Respiratory System, P : 461-562

Activités complémentaires

Lors de son stage, en Néonatalogie, l'étudiant pourra s'entraîner à :

- Identifier les nouveau-nés qui présentent une DRN et calculer leurs scores de Silvermann
- Participer à la mise en condition et à l'enquête étiologique des nouveau-nés en DRN.

INTRODUCTION- INTÉRÊT DU SUJET

Les détresses respiratoires du nouveau-né (DRN) constituent une pathologie parmi les plus fréquentes en période néonatale puisqu'elles touchent environ 3 % des nouveau-nés (NN).

Elles sont graves, car elles constituent un facteur principal de morbidité et de mortalité néonatale, mais elles sont dangereuses également par leur risque de séquelles cérébrales définitives par le biais de l'hypoxémie qu'elles engendrent d'où l'intérêt de les reconnaître rapidement afin de mettre en œuvre des mesures thérapeutiques symptomatiques salvatrices de toute urgence en attendant de reconnaître leur étiologie conduisant à un traitement spécifique.

1- DÉFINITION (OBJECTIF N° 1)

On définit sous le terme de détresses respiratoires néonatales (DRN) l'ensemble des difficultés respiratoires observées chez un nouveau-né (NN), en rapport avec une perturbation des échanges gazeux au niveau pulmonaire quelle qu'en soit l'étiologie; le plus souvent, l'origine en est une pathologie pulmonaire, dont les causes sont variées.

2- PHYSIOPATHOLOGIE (OBJECTIF N° 2)

L'hypoxémie au cours des DRN peut être due à des anomalies respiratoires ou circulatoires, ou les deux à la fois :

- Anomalies respiratoires : une baisse de la pression partielle d'oxygène dans les alvéoles conduit à ce que le sang n'est pas ou peu oxygéné lors de son passage dans les capillaires alvéolaires : c'est l'effet shunt intrapulmonaire.
- Anomalies circulatoires : le sang artériel systémique est désaturé par un mélange avec du sang veineux : c'est le shunt extrapulmonaire. Il survient dans quelques malformations cardiaques et en dehors de toute malformation si les pressions dans les cavités droites sont supérieures aux pressions systémiques. Le sang peut alors circuler de droite à gauche : à travers le foramen ovale, à travers un canal artériel resté perméable. Cette situation s'observe quand les résistances pulmonaires restent élevées, à un niveau fœtal : c'est l'hypertension artérielle pulmonaire persistante.

3- DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE DRN (OBJECTIF N° 3)

Les signes de DRN peuvent se manifester soit précocement dès la naissance, soit après plusieurs heures, voire plusieurs jours de vie.

3-1-L'INSPECTION : TEMPS ESSENTIEL DE L'EXAMEN

C'est l'inspection du NN nu, en incubateur de manière à maintenir sa température corporelle entre 36,5° et 37 °C, qui permet de porter le diagnostic de DRN et d'en évaluer grossièrement la gravité. Trois symptômes principaux sont à rechercher : la cyanose, la tachypnée et les signes de rétraction ou de lutte.

LA CYANOSE

Elle correspond à la coloration bleutée des téguments. Elle est liée à la présence dans le sang capillaire d'un taux d'hémoglobine réduite supérieur à 5g/100ml. Elle peut être intense et généralisée, ou modérée et localisée, sensible ou résistante à l'oxygénothérapie. La cyanose des lèvres, de la langue, des ongles est de grande valeur diagnostique. En revanche, la cyanose des extrémités peut s'observer en l'absence de perturbation des échanges gazeux, et n'est donc pas un signe fiable. La cyanose peut être majorée par des troubles hémodynamiques entraînant une altération de la perfusion périphérique. Elle peut être difficile à reconnaître chez un NN polyglobulique ou, à l'inverse, être masquée par une anémie importante.

LA TACHYPNÉE

La fréquence respiratoire normale d'un NN en état calme est de 30 à 60 cycles par minute. La tachypnée ou polypnée est définie par une fréquence supérieure à 60 par minute, retrouvée à plusieurs reprises. Un rythme respiratoire irrégulier ou la survenue d'apnées (arrêt respiratoire de plus de 20 secondes pouvant s'accompagner de bradycardie) chez un NN en détresse respiratoire font craindre un épuisement respiratoire de l'enfant et imposent une assistance respiratoire immédiate.

LES SIGNES DE RÉTRACTION OU DE LUTTE

Ils sont au nombre de cinq : le tirage intercostal, l'entonnor xiphoïdien, l'asynchronisme thoracoabdominal,

le battement des ailes du nez et le geignement expiratoire. Les trois premiers témoignent d'une compliance pulmonaire basse; le battement des ailes du nez est lié à la mise en jeu de muscles respiratoires accessoires. Le geignement, seul signe expiratoire, est dû à un « freinage glottique » faisant obstacle à l'expiration. Ce signe représente un mécanisme de défense contre l'hypoxémie et la chute de la CRF qui en est à l'origine.

L'indice de rétraction, ou score de Silverman (tableau I) repose sur la cotation de ces cinq items de 0 à 2. Le total varie de 0, chez un NN bien portant, à 10 en cas de DRN grave. Les scores les plus élevés ne peuvent s'observer que chez des NN « vigoureux », mais ils perdent paradoxalement de leur importance chez un enfant épuisé.

Tableau I. - Score de Silverman. Chaque signe est coté de 0 à 2 suivant son importance. Le score varie de 0 (absence de DRN) à 10 (DRN grave)

	0	1	2
Battement des ailes du nez	absent	discret	marqué
Geignement expiratoire	absent	Audible seulement au stéthoscope	Audible à distance
Tirage intercostal	absent	visible	marqué
Entonnor xiphoïdien	absent	discret	Marqué
Balancement thoracoabdominal	Gonflement inspiratoire synchrone	Gonflement inspiratoire abdominal seul	Gonflement abdominal et rétraction thoracique

3-2- LE RESTE DE L'EXAMEN CLINIQUE

Il doit être conduit avec le maximum de douceur afin de ne pas fatiguer l'enfant. Son but est d'évaluer rapidement l'état de l'enfant et de reconnaître éventuellement une étiologie :

- l'auscultation du thorax permet de noter
 - la position des bruits du cœur
 - la symétrie du murmure vésiculaire
 - l'existence d'un souffle cardiaque ou de râles humides
- il convient de vérifier la perméabilité des choanes et de l'œsophage, si cela n'a pas déjà été réalisé
- l'état hémodynamique doit être évalué (temps de recoloration cutanée, palpation des pouls périphériques, fréquence cardiaque, mesure de la pression artérielle)
- la recherche d'éléments évocateurs d'infection (hépatosplénomégalie, éruption) complètera ce bilan rapide.
- l'examen neurologique chez ce NN en situation précaire sera réduit au minimum. Il sera apprécié par la réactivité, la vigilance, le tonus actif.

4- MISE EN CONDITION ET PREMIÈRES MESURES THÉRAPEUTIQUES (OBJECTIF N° 4)

Le diagnostic de DRN impose de mettre en route le traitement symptomatique de façon urgente et continue, idéalement en unité de réanimation néonatale. Le but de

ce traitement est de stabiliser l'enfant sur le plan respiratoire et hémodynamique.

TRAITEMENT D'URGENCE

- La mise en incubateur, si cela n'a pas déjà été fait, s'impose pour le maintien d'un environnement thermique neutre, tout en permettant de mieux observer le nouveau-né.
- La perméabilité des voies aériennes supérieures doit être assurée par le maintien de la tête en légère extension (billot sous les épaules) et par la désobstruction des voies aériennes supérieures.
- L'oxygénothérapie en ventilation spontanée ou assistée, doit être contrôlée : le traitement par l'oxygène impose de surveiller la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO₂) ou la saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO₂) pour éviter l'hypoxie et tout risque d'hyperoxie. La surveillance des gaz du sang est réalisable également par des méthodes transcutanées peu invasives : tcPO₂ et tcPCO₂. Lorsque la DRN est modérée, il faut débiter par une oxygénothérapie sous Hood; le mélange air-oxygène, réchauffé et humidifié, doit arriver à un débit suffisant dans l'enceinte afin d'assurer son renouvellement constant. L'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique s'imposent rapidement d'emblée dans certaines situations : si la cyanose ne disparaît pas malgré l'oxygénothérapie, si la DRN est d'emblée sévère (respiration irrégulière, pauses respiratoires), s'il existe des troubles hémodynamiques ou neurologiques.
- La surveillance de manière continue des signes vitaux (monitorage) : la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la température, la diurèse
- La mise en place d'un abord veineux s'impose pour maintenir un équilibre hydroélectrolytique et énergétique satisfaisant et également pour le remplissage en cas de troubles hémodynamiques.
- La mise en place d'une sonde par la bouche (car la respiration est exclusivement nasale chez le NN) permet d'aspirer les sécrétions gastriques résiduelles et d'éviter une distension aérique de l'estomac.

5- ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE ET ÉVALUATION DE LA GRAVITE (OBJECTIF N° 5)

Elles sont menées de pair à l'aide de l'anamnèse et d'examen complémentaires.

L'anamnèse est établie à partir des données :

- de la grossesse : pathologie maternelle, explorations fœtales,
- de l'accouchement : terme, complications, tolérance fœtale,
- de l'état à la naissance : score d'Apgar, gestes de réanimation,
- des circonstances de survenue de la DRN : immédiate, après un intervalle libre, après alimentation.

Les examens complémentaires comportent :

- Une radio du thorax : réalisée de face, en inspiration, est un élément déterminant de la démarche diagnostique. Elle analyse :

- le squelette thoracique (rachis, côtes)
 - le trajet de la sonde gastrique et éventuellement la position de la sonde endotrachéale
 - le médiastin : position, forme, rapport cardiothoracique,
 - le parenchyme pulmonaire,
 - la vascularisation pulmonaire.
- Une évaluation des gaz du sang artériel est primordiale pour évaluer la sévérité de la DRN, apprécier l'efficacité des thérapeutiques instaurées, et en prévenir les risques. La PaO₂ doit être maintenue entre 50 et 80 mmHg. Une hypoxémie < 50 mmHg peut être dangereuse. Le risque de PaO₂ élevées concerne surtout l'enfant prématuré qui présente un risque important d'atteinte rétinienne (rétinopathie du prématuré) et pulmonaire (dysplasie broncho-pulmonaire). La PaCO₂ est normalement comprise entre 35 et 45 mmHg. Elle s'élève au cours de la plupart des DRN, à l'origine d'une acidose respiratoire.
 - Le reste du bilan biologique vise essentiellement à dépister une pathologie infectieuse sous-jacente. Il comporte : hémogramme, dosage de la protéine C-réactive, hémoculture, prélèvements bactériologiques périphériques (en particulier liquide gastrique et prélèvement trachéal si l'enfant est intubé), hémostase en cas de syndrome hémorragique, glycémie, calcémie, GS.
 - D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction de l'étiologie : échographie cérébrale, cardiaque, EEG, etc.

L'ÉVALUATION DE LA GRAVITE

DONNÉES CLINIQUES :

- Évolution et intensité des signes de lutte
- Fragilité de l'enfant (grand prématuré)
- Étiologie
- Existence de complications circulatoires.

DONNÉES BIOLOGIQUES : DEGRÉ D'HYPOXÉMIE, D'OXYGENODEPENDANCE, D'ACIDOSE, D'HYPERCAPNIE.

6- LES PRINCIPALES ÉTIOLOGIES D'UNE DRN (OBJECTIF N° 6)

6-1- LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES (MMH)

- **SUR LE PLAN PHYSIOPATHOLOGIQUE**, la MMH est due à l'insuffisance en surfactant à l'origine d'atélectasies alvéolaires. Celles-ci réalisent des zones non aérées, mais perfusées créant un shunt droit-gauche intrapulmonaire et une hypoxémie avec effondrement de la compliance et de la CRF.
- **SUR LE PLAN ANATOMOPATHOLOGIQUE**, la lésion de base est le collapsus alvéolaire avec des poumons peu aérés et denses et histologiquement des zones d'atélectasie, un œdème interstitiel, une nécrose épithéliale et des dépôts hyalins éosinophiles (membranes hyalines) dans les canaux alvéolaires.
- La MMH survient typiquement chez le prématuré et son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Elle est de l'ordre de 30 à 50 % avant 32 semaines et de 10 % au-delà de 35 semaines.
- **CLINIQUEMENT**, elle réalise un tableau de DRN typiquement chez un prématuré de moins de 35 semaines.

Certains signes seraient un peu plus évocateurs : la précocité de la DRN, sans intervalle libre et le geignement expiratoire audible à distance témoignant d'un freinage glottique.

- **RADIOLOGIQUEMENT**, le cliché de thorax montre trois sortes de signes témoignant du collapsus alvéolaire :
 - les opacités diffuses, bilatérales et symétriques sous forme de microgranité, avec au maximum une hépatisation pulmonaire rendant indiscernables les bords du cœur;
 - le bronchogramme aérien qui, pour avoir une bonne valeur diagnostique, doit porter sur les bronches périphériques;
 - la diminution de l'expansion thoracique.

- **LES GAZ DU SANG** objectivent initialement, dans les formes de gravité moyenne, une hypoxémie pure directement liée au shunt intrapulmonaire.

Dans certains cas, l'étude des composants du surfactant dans le liquide d'aspiration trachéale permet de porter un diagnostic biologique en confirmant l'immaturité biochimique caractérisant la MMH.

L'évolution, avant l'introduction des surfactants exogènes était stéréotypée : aggravation progressive des signes respiratoires et de l'oxygénodépendance pendant 24-48 heures, puis stabilisation jusqu'aux environs de la 72e heure, puis amélioration rapide, parfois brutale (« virage ») entre le 4e et le 6e jour. L'introduction des surfactants exogènes, instillés par voie endotrachéale, a radicalement changé cette évolution. L'effet immédiat est souvent spectaculaire, en particulier après utilisation des surfactants naturels.

- **DES COMPLICATIONS** peuvent émailler l'évolution d'une MMH.

- les complications respiratoires :
 - épanchements gazeux intrathoraciques;
 - surinfections broncho-pulmonaires;
 - évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire
- la persistance du canal artériel (PCA), évoquée au décours de la phase aiguë d'une MMH devant une aggravation respiratoire, l'existence d'un souffle, d'une hyperpulsatilité artérielle.
- Les complications neurologiques (hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire) d'autant plus fréquentes que la prématurité est grande et la maladie respiratoire plus sévère.
- **SUR LE PLAN CURATIF**, la MMH a bénéficié de nombreux progrès thérapeutiques, mais son meilleur traitement reste préventif par :
 - la prévention de la prématurité de façon générale;
 - l'évaluation de la maturité pulmonaire fœtale par la mesure du rapport lécithine sur sphingomyéline dans le liquide amniotique (>2 : maturité atteinte) avant de programmer un accouchement si l'accouchement prématuré est inévitable,
 - l'administration anténatale de corticostéroïdes accélérant la maturité pulmonaire fœtale en cas de menace d'accouchement prématuré entre 24 et 34 semaines de gestation ou en cas d'immaturité pulmonaire vérifiée.

6-2- RETARD DE RÉSORPTION DU LIQUIDE PULMONAIRE

Le retard de résorption du liquide pulmonaire (ou détresse respiratoire transitoire ou tachypnée transitoire

ou poumon « humide ») est sans doute la cause la plus fréquente des DRN. Certaines conditions en favorisent la survenue : la naissance par césarienne avant tout début du travail, l'asphyxie périnatale, la polyglobulie.

Cliniquement, le NN, à terme ou peu prématuré, présente une DRN d'apparition rapide après la naissance caractérisée par une tachypnée superficielle et une cyanose. Les signes de rétraction sont en général modérés. L'auscultation retrouve parfois des râles humides. La Rx thorax peut montrer des images de stase interstitielle avec parfois une scissurite. L'évolution est le plus souvent rapidement favorable en 24 à 48 heures avec une oxygénothérapie. Elle peut être cependant plus sévère et justifier le recours à une ventilation mécanique.

6-3- L'INHALATION MÉCONIALE

Ou plutôt inhalation de liquide amniotique méconial. C'est une pathologie du NN à terme ou postmature, en partie accessible à une prévention. L'émission de méconium dans le liquide amniotique est responsable de son aspect méconial. Ce phénomène est dû à une augmentation du péristaltisme intestinal avec baisse du tonus du sphincter anal, en réponse à une hypoxie fœtale. Il est rarement observé avant 37 semaines, survient en revanche plus fréquemment après 41 semaines. L'inhalation de liquide amniotique méconial peut survenir in utero, lors de « gasps », et/ou lors des premières inspirations suivant la naissance, qui font progresser le liquide méconial de la trachée vers les voies aériennes périphériques. L'obstruction incomplète de certaines voies aériennes avec phénomène de clapet entraîne la formation de zones d'emphysème alors que l'obstruction complète est à l'origine d'atélectasies. Le liquide méconial peut atteindre les alvéoles où il est susceptible d'inactiver le surfactant.

La DRN survient typiquement chez un enfant né dans un contexte de souffrance fœtale avec bradycardie fœtale et liquide amniotique méconial. Elle est le plus souvent immédiate et d'aggravation rapide. Radiologiquement, elle se caractérise par des opacités en mottes prédominantes à droite ou diffuses dans les deux champs pulmonaires associées à des zones d'emphysème et parfois d'atélectasie. Il n'est pas rare d'observer un pneumothorax ou un pneumomédiastin aggravant encore le tableau.

Les conséquences respiratoires de l'inhalation méconiale peuvent être extrêmement sévères avec en particulier risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP). Elles peuvent et doivent être prévenues par une excellente prise en charge à la naissance passant par :

- une première aspiration pharyngée dès l'apparition de la tête à la vulve avant toute inspiration
- une aspiration endotrachéale en cas de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, immédiatement après la naissance et avant toute ventilation (au masque ou sur tube) qui doit être proscrite avant l'aspiration
- une kinésithérapie respiratoire permettant d'extraire la majeure partie du liquide méconial en cas d'inhalation la prise en charge ultérieure reposera sur l'oxygénothérapie, la kinésithérapie respiratoire et la ventilation mécanique si nécessaire. La prescription systématique d'antibiotiques est discutée.

L'évolution va dépendre non seulement de la gravité de

la maladie pulmonaire et d'une éventuelle HTAPP, mais également de l'importance de la souffrance fœtale et de son retentissement neurologique.

6-4- INFECTIONS PULMONAIRES

La présentation clinique d'une pneumopathie bactérienne néonatale est très variable et souvent compatible avec d'autres pathologies. Le diagnostic est en général évoqué devant l'apparition d'une DRN isolée ou s'intégrant dans un tableau de choc septique, associée à des anomalies biologiques évocatrices d'infection. La Rx pulmonaire peut montrer différents tableaux : opacités alvéolaires disséminées, foyer de condensation lobaire, image de granité diffus avec bronchogramme aérien. Ce dernier aspect rend difficile dans les premiers jours de vie chez un prématuré, le diagnostic différentiel avec une MMH (qui d'ailleurs peut coexister). Toute DRN doit donc faire évoquer une infection et faire pratiquer un bilan à la recherche de celle-ci. On distingue deux formes d'infections pulmonaires néonatales : les pneumopathies à début précoce, qui entrent dans le cadre des infections maternofoetales, et les pneumopathies à début tardif, plus fréquemment liées à des infections acquises. Une antibiothérapie adaptée sera rapidement instaurée puis modifiée au vu des résultats bactériologiques et de l'antibiogramme. À côté des pneumopathies à germes banals, des germes atypiques, des virus, des levures peuvent être à l'origine d'infections pulmonaires néonatales.

6-5- L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PERSISTANTE (HTAPP)

L'HTAPP du NN se caractérise par le maintien après la naissance de résistances pulmonaires élevées et de shunts droit-gauche extrapulmonaires, à l'origine d'hypoxémies sévères. La persistance des shunts fœtaux avait conduit à désigner initialement ce tableau sous le nom de « persistance de la circulation fœtale ».

Le tableau clinique est celui d'un NN à terme présentant une cyanose marquée et une DRN. Le diagnostic est évoqué devant la constatation d'une différence entre les PaO₂ sus- et sous-ductale, qui témoigne alors d'un shunt droit-gauche par le canal artériel. Il sera confirmé par l'échographie cardiaque qui élimine une cardiopathie cyanogène, et met en évidence des signes d'HTAPP.

6-6- LES ÉPANCHEMENTS GAZEUX INTRA THORACIQUES

Ils sont relativement fréquents chez le NN. On distingue : l'emphysème interstitiel pulmonaire (EIP), le pneumothorax et le pneumomédiastin. Ils sont favorisés par la ventilation mécanique, mais peuvent survenir en ventilation spontanée.

L'EIP et le pneumomédiastin précèdent souvent l'installation d'un pneumothorax et leur constatation impose une surveillance renforcée.

Le pneumothorax survient parfois de façon spontanée chez le NN à terme sans pathologie pulmonaire sous-jacente et se manifeste alors par une polypnée. Il est de bon pronostic et se résorbe le plus souvent spontanément. Mais il peut compliquer une maladie pulmonaire préexistante et se traduit par une majoration des signes de DRN avec aggravation de l'hypoxie et de l'hypercapnie. Lorsque la collection gazeuse est importante, elle peut

être très mal tolérée avec cyanose généralisée, bradycardie, voire arrêt cardiaque. Le thorax est distendu du côté de l'épanchement, le murmure vésiculaire est diminué, les bruits du cœur sont refoulés, l'abdomen est ballonné. En urgence, la transillumination peut permettre d'évoquer le diagnostic en montrant un halo de diffusion. La Rx pulmonaire le confirme en montrant le décollement pariétal, la déviation du médiastin. Le traitement repose sur l'exsufflation à l'aiguille et/ou la mise en place d'un drainage continu si le pneumothorax est important et mal toléré.

6-7- LES DRN D'ORIGINE MALFORMATIVE

6-7-1- LA HERNIE CONGÉNITALE DU DIAPHRAGME

Elle concerne un NN sur 3000 et se situe en général à gauche, plus rarement à droite. Elle peut être isolée ou s'intégrer dans le cadre d'une aberration chromosomique (trisomie 13, trisomie 18.) ou d'un ensemble malformatif. Le diagnostic peut être fait en période anténatale par l'échographie. Après la naissance, le diagnostic s'impose devant l'association d'une DRN à une triade : abdomen plat, silence respiratoire d'un côté (gauche++) et refoulement des BDC du côté opposé. La Rx thorax confirme le diagnostic en visualisant les anses intestinales dans le thorax. L'intubation doit être rapide. La ventilation au masque est contre-indiquée, car elle entraîne une distension de l'estomac qui est le plus souvent intrathoracique. Une aspiration gastrique continue est mise en place. La prise en charge repose sur une stabilisation ventilatoire et hémodynamique périopératoire et la réparation chirurgicale de la hernie dans un centre médico-chirurgical spécialisé. Le pronostic de cette malformation dépend essentiellement de la gravité de l'hypoplasie pulmonaire associée et de la survenue éventuelle d'une HTAPP qui va majorer l'hypoxie.

6-7-2- L'ATRÉSIE DE L'ESOPHAGE

Il s'agit d'une interruption de la continuité de l'œsophage avec existence de deux culs-de-sac supérieur et inférieur. Elle est associée dans plus de 90 % des cas à une fistule entre le cul-de-sac inférieur et la trachée (type III). Elle expose dès les premières minutes de vie au risque d'inondation trachéobronchique par inhalation répétée de salive et reflux de liquide gastrique dans la trachée, si fistule, entraînant des lésions pulmonaires graves d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Le diagnostic doit être fait en salle de naissance par la pratique systématique du test de la seringue chez tout nouveau-né. Les signes d'appel sont :

- un hydramnios présent dans 1/3 des cas,
- une salivation abondante, aérée, spumeuse, s'écoulant par le nez et la bouche, intarissable.

Le diagnostic impose de

- ne pas alimenter le NN
- le placer en position assise
- aspirer le pharynx et le cul-de-sac supérieur par une sonde de bon calibre (N° 10)
- et transférer le NN en milieu chirurgical.

6-7-3- MALFORMATIONS BRONCHO-PULMONAIRES

1-Malformations kystiques adénomatoïdes du poumon.

Elle est liée à un arrêt de la maturation bronchiolaire avec développement kystique des formations pulmo-

naires terminales. À la naissance, cette malformation pulmonaire peut être asymptomatique ou se manifester par une détresse respiratoire sévère. La Rx thorax met en évidence des images kystiques aériques concernant généralement un seul lobe. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale du lobe atteint.

2-Hypoplasie pulmonaire

L'hypoplasie pulmonaire est souvent suspectée devant une DRN sévère avec petit poumon radiologique. Elle est particulièrement fréquente en association avec la hernie congénitale du diaphragme et l'oligoamnios.

L'évolution est souvent compliquée par la survenue d'un pneumothorax et par une HTAPP conduisant à une hypoxémie réfractaire.

3-Autres malformations broncho-pulmonaires :

- L'emphysème lobaire géant est lié à la distension d'un lobe pulmonaire (lobe supérieur gauche++) et peut se manifester de façon aiguë ou plus progressivement en quelques semaines. La Rx thorax montre un hémithorax hyperclair et distendu avec un refoulement du médiastin. Le traitement est chirurgical.
- La séquestration pulmonaire : correspond à un territoire pulmonaire non ventilé, vascularisé par une artère systémique. Elle peut se révéler en période néonatale par une DRN, mais reste souvent latente pendant plusieurs années.

6-7-4- LES DRN D'ORIGINE OBSTRUCTIVE

Tout obstacle sur les voies aériennes peut être source de DRN. Nous citerons :

• L'atrésie bilatérale des choanes

Son diagnostic repose sur la constatation d'un obstacle infranchissable à 35 mm des narines lorsqu'on tente de faire passer la sonde à travers une narine et puis l'autre. La pose d'une canule de Guedel permet d'attendre la levée chirurgicale de l'obstacle.

• Le syndrome de Pierre Robin

Il associe une hypoplasie du maxillaire inférieur, une fente palatine et une chute de la langue en arrière. La mise en décubitus ventral avec une canule de Guedel voire parfois l'intubation trachéale fait régresser les signes respiratoires.

6-8- LES DRN D'ORIGINE NEUROLOGIQUE

6-8-1- ATTEINTES CENTRALES

Toutes les atteintes centrales peuvent entraîner une détresse respiratoire.

- 1-La prise de médicaments par la mère en fin de grossesse ou pendant l'accouchement doit être systématiquement recherchée. Sont ainsi incriminés : les benzodiazépines, les phénothiazines, les neuroleptiques et les dérivés morphiniques parfois utilisés pendant le travail. Dans ce dernier cas, le traitement par un antidote tel que la naloxone peut être proposé.
- 2-Les atteintes centrales anoxiques peuvent être en cause. L'hypoventilation alvéolaire est variable pouvant être aggravée par un encombrement bronchique ou pharyngé, des convulsions ou leur traitement.

6-8-2- ATTEINTES MÉDULLAIRES OU RADICULAIRES

Une DRN peut survenir au décours d'une contusion perinatale de la moelle cervicale (rétention tête dernière en cas de présentation par le siège).

Une paralysie phrénique par élongation ou arrachement des racines C3, C4 et C5 peut survenir dans les suites d'un accouchement difficile. Une paralysie du plexus brachial homolatéral peut être associée.

6-8-3- ATTEINTES PÉRIPHÉRIQUES

Plusieurs maladies neuromusculaires sont susceptibles de se révéler dès la naissance par une DRN. L'enquête peut retrouver des cas familiaux similaires. Les troubles respiratoires sont liés à une atteinte des muscles intercostaux et/ou du diaphragme. Parmi elles, on cite l'amyotrophie spinale infantile de type I (maladie de Werdnig-Hoffman) et les myopathies congénitales.

La myasthénie néonatale s'observe chez 10 à 20 % des nouveau-nés de mères myasthéniques. Elle est liée à un passage transplacentaire d'anticorps antirécepteurs d'acétylcholine. Dès les premières heures de vie apparaissent des troubles de la déglutition, une DRN et une hypotonie généralisée. L'évolution est favorable en quelques semaines.

• TRANSFERT D'UN NN EN DRN (OBJECTIF N° 7)

Le NN atteint de DRN a besoin fréquemment d'être pris en charge en milieu spécialisé et pour ceci, il doit être transporté. Le transport néonatal ne s'improvise pas et obéit à certaines règles qui visent à respecter les grandes chaînes :

- Chaîne du chaud : l'hypothermie doit être prévenue par la mise en incubateur.
- Chaîne de l'oxygène : dangers particuliers de l'hypoxie et de l'hyperoxie, particulièrement chez le prématuré
- Chaîne du glucose et de l'hydratation : faibles réserves + forte consommation = fréquence et gravité de l'hypoglycémie néonatale, danger de l'hyperhydratation.
- Chaîne de l'asepsie : immuno-incompétence du nouveau-né + contamination par des germes virulents = gravité des infections néonatales transmises.
- Chaîne de l'information : nécessité de recueil et de transmission du maximum de renseignements anamnestiques, mais aussi importance de l'information des parents.

7- CONCLUSION

Les DRN constituent une urgence néonatale fréquente. Leur traitement et leur prévention imposent une étroite collaboration obstétrico-pédiatrique et une prise en charge réglée dès le début des symptômes de détresse respiratoire. Les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années marqués essentiellement par l'apparition des surfactants exogènes ont permis de réduire la mortalité du nouveau-né particulièrement prématuré. Malgré tous les progrès, les DRN demeurent parmi les premières causes de décès en période néonatale.

TESTS D'ÉVALUATION

- 1- Un nouveau-né est hospitalisé à la naissance pour détresse respiratoire ; il présente à l'examen clinique :
- une cyanose généralisée
 - une fréquence respiratoire à 88 cycles par mn
 - un geignement expiratoire audible à l'oreille nue
 - un tirage intercostal discret

Question 1 : Calculer son score de Silvermann

Au bout de quatre heures, il devient eupnéique.

Question 2 : Quel diagnostic étiologique retenir pour cette détresse respiratoire ?

Décrire brièvement son mécanisme physio pathologique.

2- Le médecin est appelé en salle d'accouchement pour un enfant qui vient de naître et qui présente un score de Silverman égal à 6. Parmi les attitudes possibles au médecin, laquelle choisissez-vous ?

- A- Prescrire d'emblée une antibiothérapie
- B- Hospitaliser en urgence l'enfant
- C- Pratiquer un bilan étiologique avant toute prise en charge thérapeutique
- D- Garder l'enfant en salle de naissance tout en prescrivant une oxygénothérapie
- E- Confier le NN à sa mère et répéter l'examen clinique une heure après

Parmi les propositions suivantes, choisissez celle(s) qui est (sont) juste(s) :

3-1 la déviation des bruits du cœur vers la droite permet de suspecter le (ou les) diagnostic(s) suivant(s) :

- une maladie des membranes hyalines
- un pneumothorax gauche
- une inhalation méconiale
- une hernie congénitale du diaphragme
- une infection pulmonaire

3-2 L'hyperoxie chez le nouveau-né peut être responsable de

- un retard psychomoteur
- une rétinopathie
- une dysplasie broncho-pulmonaire
- une entérococolite ulcéro-nécrosante
- une atteinte cochléaire

4- Citer deux axes stratégiques pour la prévention de la maladie des membranes hyalines.

3- Question 1 = B, D
La déviation des BDC signifie le refoulement du contenu médiastinal vers le côté opposé au siège de l'anomalie qui comprime :
pneumothorax ou hernie congénitale du diaphragme
Question 2 = B, C
En effet, la toxicité de l'oxygène chez le NN prématuré s'exprime principalement au niveau rétinien et broncho-pulmonaire
4- lutte contre la prématurité de façon générale
- corticostéroïde anténatal pour les femmes enceintes à risque
d'accoucher prématurément

1- Question 1 : score de Silvermann = 3
- un geignement expiratoire audible à l'oreille nue = 2
- un tirage intercostal discret = 1
Bien que la cyanose et la polypnée fassent partie de la définition d'une DRN, elles ne font pas partie du score de Silvermann
Question 2 : il s'agit d'une détresse respiratoire transitoire liée à un défaut de résorption du liquide alvéolaire
Le défaut ou le retard de résorption du liquide alvéolaire à une évolution constamment et rapidement favorable
2- Réponse = B, c'est la seule attitude possible au médecin, car la prise en charge ne se conçoit qu'en milieu hospitalier où mettre à l'abri les signes vitaux du NN constitue une priorité

RÉPONSES

LES ICTÈRES DU NOUVEAU-NÉ

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'ictère du nouveau-né
2. Reconnaître les particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale
3. Déterminer les éléments anamnestiques et cliniques permettant de différencier entre un ictère physiologique et un ictère pathologique.
4. Préciser les éléments cliniques et para-cliniques permettant de mener une enquête de diagnostic étiologique.
5. Suspecter les principales étiologies des ictères à bilirubine non conjuguée chez le nouveau-né.
6. Suspecter les principales étiologies des ictères à bilirubine conjuguée.
7. Poser les indications thérapeutiques devant un ictère à bilirubine non conjugué.

INTRODUCTION

L'ictère est un signe fréquent au cours de la période néonatale. Les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques permettent d'orienter vers une origine physiologique ou pathologique.

Le risque majeur est représenté par la toxicité cérébrale de la bilirubine libre responsable d'ictère nucléaire.

OBJECTIF 1 : DÉFINIR L'ICTÈRE DU NOUVEAU-NÉ

1- DÉFINITION :

- L'ictère correspond à la coloration jaune des téguments et des muqueuses apparaissant lorsque le taux de bilirubinémie totale dépasse 50 mg/l chez le nouveau-né.
- La cholestase néonatale est secondaire à une diminution du flux biliaire correspondant biologiquement à un taux de bilirubine conjuguée sanguine dépassant 15 à 20 mg/l (soit 15 à 20 % de la bilirubine totale) survenant au cours des 90 premiers jours de vie.

OBJECTIF 2 : RECONNAÎTRE LES PARTICULARITÉS DU MÉTABOLISME DE LA BILIRUBINE EN PÉRIODE NÉONATALE.

Le métabolisme de la bilirubine est caractérisé par les particularités suivantes en période néonatale : (le métabolisme de la bilirubine est rappelé dans l'annexe I)

BILIRUBINOGENÈSE INTENSE

Elle est supérieure au double de celle de l'adulte. Cette bilirubinogenèse intense est due, d'une part à la durée

de vie plus courte du globule rouge du nouveau-né (dont la masse d'hémoglobine est proportionnellement plus élevée que chez l'adulte), d'autre part à la libération importante d'hème non globulaire au cours de l'accouchement : 15 à 30 % de la bilirubine synthétisée provient à cet âge, surtout chez le prématuré, de l'hème non érythrocytaire. Les accouchements dystociques qui s'accompagnent d'hématomes sous-cutanés et d'atrophies musculaires accentuent encore cette bilirubinogenèse. Cette bilirubinogenèse intense peut être encore favorisée par l'activation de l'hème oxygénase par l'hypoglycémie et l'hypothermie.

DIMINUTION DE LA CAPTATION ET DE LA CONJUGAISON HÉPATIQUE DE LA BILIRUBINE

- À la naissance, le taux de protéine y est bas, limitant ainsi les possibilités de captation hépatique.
- Le jeûne protéique ne favorise pas la synthèse des protéines de liaison hépatique.
- Pour certains enfin, la captation de la bilirubine serait gênée par la relative hypoperfusion hépatique postnatale et par les shunts par le canal d'Arantius qui peut rester anormalement perméable chez certains nouveau-nés en détresse respiratoire.
- La conjugaison hépatique de la bilirubine connaît aussi des facteurs limitants : à la naissance l'activité de la glucuronyl-transférase (enzyme clé de la conjugaison) est inférieure du tiers à la moitié de celle de l'adulte, si l'UDP déshydrogénase augmente en principe très vite après la naissance, le substrat nécessaire à la formation d'acide glucuronique peut manquer : le stock glycogénique hépatique qui ne se forme qu'en fin de grossesse est très faible chez le prématuré ; l'UDPG ne peut provenir que de la néoglucogenèse ou d'un apport exogène de glucose soulignant ici encore le rôle nocif du jeûne ;

AUGMENTATION DE LA RÉABSORPTION INTESTINALE DE BILIRUBINE

Elle participe enfin à l'élévation du taux de bilirubine extracellulaire. La faible colonisation bactérienne du tube digestif du nouveau-né limite la dégradation de la bilirubine conjuguée en stercobiline et en urobiline. La bêta glucuronidase intestinale (dont l'activité peut atteindre six fois celle de l'adulte) peut ainsi déconjuger une plus grande partie de bilirubine qui se trouve réabsorbée et peut contribuer à un cycle entéro-hépatique plus actif que chez l'adulte. Le jeûne qui retarde la colonisation bactérienne prolonge la durée de ce phénomène.

LIAISON BILIRUBINE/ALBUMINE INSUFFISANTE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉTERME

- **ALBUMINE SÉRIQUE BASSE** : Elle est d'autant plus basse qu'il est né avant terme; la quantité de bilirubine non conjuguée plasmatique susceptible d'être liée est donc d'autant plus faible que l'enfant est prématuré.
- **POSSIBILITÉ DE STOCKAGE FAIBLE** : les possibilités de stockage au niveau du tissu adipeux sont également plus faibles chez les prématurés dont le stock de graisse se constitue en fin de grossesse.

FACTEURS SUSCEPTIBLES D'ENTRAVER LA LIAISON BILIRUBINE/ALBUMINE

- L'hypothermie entraîne une production d'adrénaline activant l'hème oxygénase ainsi que la lipolyse avec augmentation des acides gras libres.
- L'acidose métabolique avec les acides organiques est susceptible de déplacer la bilirubine de ses sites secondaires de fixation sur l'albumine;
- L'infection, cause fréquente de prématurité, est génératrice d'hypoalbuminémie, d'acidose métabolique, d'hyperhémolyse, de prescription d'antibiotiques dont les sites de transport peuvent être proches de ceux de la bilirubine.

OBJECTIF 3 : DÉTERMINER LES ÉLÉMENTS ANAMNÉSTIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PERMETTANT DE FAIRE LA DIFFÉRENCE ENTRE UN ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE ET UN ICTÈRE PATHOLOGIQUE.

3.1 - L'ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE

Il représente la cause la plus fréquente d'ictère chez le nouveau-né; il est dû à la seule immaturité du nouveau-né sans autre facteur pathologique associé. Sa fréquence est de 40 à 60 % chez le nouveau-né à terme alors qu'il est quasi constant chez le nouveau-né préterme (90 %). L'ictère physiologique est qualifié de nu avec une évolution stéréotypée.

Le caractère « nu » rend compte de l'absence de stigmates d'hémolyse clinique (pâleur, hépatomégalie, splénomégalie) ou biologique ainsi que de l'absence d'autres signes cliniques accompagnateurs.

L'évolution stéréotypée a trait à sa date d'apparition vers le troisième jour, un pic vers le quatrième-cinquième jour et sa date de disparition entre le septième et le dixième jour chez le nouveau-né à terme.

- ICTÈRE DU NOUVEAU-NÉ À TERME

La surveillance de l'ictère physiologique du nouveau-né à terme vise à vérifier qu'il s'agit bien d'un ictère par immaturité transitoire et non d'une autre étiologie. Le risque d'ictère nucléaire chez ce nouveau-né à terme eutrophique n'existe pas pour des bilirubinémies totales inférieures à 220 mg/l, or, les ictères physiologiques atteignent rarement 150 mg/l.

La clinique appréciera l'intensité de l'ictère cutanéomuqueux en se rappelant que la progression de l'ictère se fait de façon céphalocaudale.

Elle pourra s'aider chez l'enfant d'un bilirubinomètre transcutané, évitant ainsi les prélèvements sanguins chez ce nouveau-né à terme auquel l'ictère physiologique ne fait courir aucun risque d'ictère nucléaire.

- ICTÈRE DU PRÉMATURÉ

Il n'en est pas de même de l'ictère par immaturité du prématuré dont la surveillance repose sur les dosages de la bilirubine surtout lorsque le nouveau-né est malade.

3.2 - L'ICTÈRE PATHOLOGIQUE

La présence d'un ou de plusieurs des critères suivants permet d'éliminer le diagnostic d'ictère physiologique et souligne le caractère pathologique de l'ictère :

- apparition dans les premières 24 heures de vie
- association à un ou plusieurs signes cliniques : (hyperthermie, pâleur, hépatomégalie, splénomégalie, troubles neurologiques hémodynamiques, respiratoires, selles décolorées...)
- Concentration de bilirubinémie totale dépassant 130 mg/l chez le nouveau-né à terme et 150 mg/chez le prématuré.
- Persistance au-delà de 2 semaines chez le nouveau-né à terme et 3 semaines chez le prématuré.
- Augmentation de la concentration de la bilirubinémie totale au-delà de 50 mg/l/j.
- Bilirubinémie conjuguée supérieure à 15 à 20 mg/l.

OBJECTIF 4 : PRÉCISER LES ÉLÉMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES PERMETTANT DE MENER UNE ENQUÊTE DE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE.

4.1 - L'INTERROGATOIRE : PRÉCISERA

- Les antécédents familiaux : ictère, anémie, maladie métabolique, consanguinité parentale..
- Antécédents maternels : sérologies TORCH, groupe sanguin et rhésus, transfusion antérieure...
- Dérèglement de la grossesse et de l'accouchement.
- Âge de début de l'ictère et les signes accompagnateurs...

4.2 - L'EXAMEN PHYSIQUE : doit être complet

avec :

- détermination de l'âge gestationnel du nouveau-né, évaluation de l'intensité de l'ictère et recherche de signes associés
- évaluation de l'état neurologique à la recherche de signe d'ictère nucléaire

ICTÈRE NUCLÉAIRE : il correspond à l'encéphalopathie hyperbilirubinémique induite par l'imprégnation des noyaux gris centraux par la bilirubine libre. Dans sa phase aiguë il comporte 3 stades :

stade I : stupeur, hypotonie, mauvaise succion (les premiers jours).

stade II : hypertonie, fièvre, rétrocollis et opisthotonos s'installent au bout de plusieurs jours d'évolution.

stade III : disparition de l'hypertonie, il apparaît au bout d'une semaine d'évolution d'un ictère grave.

Les stades II et III lorsqu'ils n'engendrent pas la mort du nouveau-né, laissent un tableau séquellaire chronique associant troubles extrapyramidaux, surdité, déficit intellectuel, anomalie des mouvements des globes oculaires. Son traitement est préventif : outre l'appréciation clinique de l'ictère, les dosages des différents types de bilirubine, de nouvelles investigations permettent actuellement d'évaluer les risques de l'ictère nucléaire : potentiel évoqué audiométrique, résonance magnétique, enregistrement du cri.

4.3 – LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le bilan de première intention comporte :

Taux de bilirubine totale et conjuguée, groupe sanguin et rhésus du nouveau-né et de la maman, test de coombs direct et indirect, taux d'hémoglobine et un taux de réticulocytes

Ce bilan sera complété en fonction des éléments d'orientation. Il permet d'orienter la recherche étiologique comme suit :

BILIRUBINE TOTALE ↑

↕↕

PRÉDOMINANCE BNC

PRÉDOMINANCE BC

↕=cholestase

Hémoglobine

↕

↕↕échographie hépatobiliaire

Basse/déglobulisat°
(hémolyse)

normale
anomalie glucuro
Nyl transférase

↕

test de coombs

↕↕

+ –

Immunologique non immuno

OBJECTIF 5 – SUSPECTER LES PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DES ICTÈRES À BILIRUBINE NON CONJUGUÉE CHEZ LE NOUVEAU- NÉ :

Les ictères à bilirubine non conjuguée peuvent être de deux origines : hémolytique et non hémolytique. L'hémolyse répond à deux mécanismes : l'hémolyse acquise le plus souvent immunologique et l'hémolyse constitutionnelle.

5.1- LES ICTÈRES PAR HÉMOLYSE

5.1-1 LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES :

L'hémolyse est attestée cliniquement par une pâleur, une hypertrophie des organes du système réticulo-endothélial

(foie, rate, moelle osseuse). Le caractère immunologique est attesté par la synthèse par la femme enceinte d'anticorps dirigés contre un antigène érythrocytaire du fœtus. Le panorama des immunisations fœto-maternelles a sensiblement évolué avec le temps; la pathologie liée au facteur rhésus a régressé avec la mise en place de sa prévention. Les immunisations dans le système ABO sont devenues les plus fréquentes. Les accidents immunologiques suscités par les « sous-groupes rhésus » et autres antigènes érythrocytaires sont très rares.

a - Immunisation anti-D

- Mécanismes de l'immunisation

La mère rhésus négatif (d) reçoit une petite transfusion de cellules rhésus positif fœtales (D) déclenchant ainsi une réaction immunologique de type primaire avec production d'Ig M; à l'occasion d'une deuxième grossesse et en cas de passage de globules rouges fœtaux (Rh positif) vers le sang maternel, une immunisation secondaire peut avoir lieu avec production d'IgG qui passent la barrière placentaire. L'induction de l'immunisation anti-D est irréversible.

Une certaine protection immunitaire intervient lorsque la mère est du groupe O et le fœtus du groupe A ou B; dans ce cas, en effet, les hématies fœtales transférées sont détruites par les agglutinines naturelles

L'aptitude à l'immunisation anti-D est fonction des individus : certaines femmes ne s'immunisent jamais, d'autres modérément d'autres de façon massive.

L'immunisation peut se produire exceptionnellement dès une première grossesse (femme sensibilisée par une transfusion antérieure à la grossesse ou pendant la grossesse).

- Aspects cliniques

La sémiologie fœtale et néonatale est fonction de la gravité de l'hémolyse. Cette sémiologie a été modifiée par l'efficacité de la prise en charge anténatale.

- Anasarque fœto-placentaire

Il s'agit de la forme la plus sévère évoquée en anténatal grâce à l'examen échographique (placenta volumineux; ascite fœtale). À la naissance le nouveau-né présente un œdème généralisé; le foie et la rate sont volumineux, la pâleur est extrême. Le placenta est œdématisé. Le décès peut survenir in utero en rapport avec une défaillance cardiaque par anémie sévère.

-Ictère grave du nouveau-né

La pâleur (témoin de l'hémolyse) est souvent présente dès la naissance, l'ictère apparaît rapidement dès les premières heures de vie.

À l'examen, on note une hépatosplénomégalie en rapport avec l'hyperactivité hématopoïétique. Il peut exister un syndrome œdémateux modéré.

- Formes mineurs

Plus rarement observées, elles se manifestent par un ictère décalé par rapport à la naissance, d'intensité modérée, sans hépatosplénomégalie. À un degré moindre, on peut observer une anémie modérée avec réticulocytose qui apparaît plus ou moins tardivement et qui se prolonge durant plusieurs semaines.

-Diagnostic

– Avant la naissance

Le contexte sélectionne aisément les grossesses à risque d'incompatibilité : groupe sanguin des parents,

notion d'accouchement ou d'avortement sans injection de gammaglobulines anti-D ou accidents d'immunisation antérieurs dans la fratrie (ictère néonatal, mort-né avec anasarque). Dans le cas d'une incompatibilité possible, la surveillance immunologique de la grossesse s'impose avec une évaluation du taux des agglutinines anti-D et de leur cinétique. Plusieurs méthodes sont utilisées en fonction de la technicité des laboratoires : test de Coombs indirect; technique de l'agglutination d'hématies (rhésus positif) traitées par bromeline. Dans les situations particulièrement dangereuses (accidents graves lors des grossesses antérieures; montée brutale et massive des taux d'agglutinines) il convient d'envisager une amniocentèse pour apprécier l'importance de l'hémolyse du fœtus par détermination spectrophotométrique de l'indice optique (diagramme de Liley : zone 1 = pas de danger; zone 2 = alarme; zone 3 = hémolyse massive).

La surveillance échographique permet la détection de signe d'anasarque foetoplacentaire.

– Chez le nouveau-né

La première mesure consiste à pratiquer sur sang du cordon : le groupe sanguin de l'enfant (rhésus négatif), le taux d'hémoglobine et de réticulocytes (anémie franche dans les formes sévères avec myélémie), la bilirubinémie et le test de coombs direct (fortement positif).

- Traitement (voir chapitre traitement)

Deux critères déterminent la conduite à tenir et le moment d'intervention : l'importance de l'hémolyse (risque d'anémie aiguë) et celle de l'hyperbilirubinémie (risque cérébral).

- Pendant la vie fœtale

Dans les formes qui comportent une hémolyse massive avec risque vital pour le fœtus (montée rapide des agglutinines, indice optique dans la zone 3 du diagramme de Liley...) on peut effectuer une transfusion fœtale dans la cavité péritonéale ou encore exsanguino-transfusion par le cordon ombilical.

- Chez le nouveau-né

La conduite à tenir apparaît bien codifiée. Les critères suivants indiquent une exsanguino-transfusion d'emblée : un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl sur sang du cordon, une valeur de bilirubine non conjuguée de 50 mg/l dans le sang du cordon ou une vitesse d'ascension de bilirubinémie supérieure ou égale à 5 mg/l/h. Dans le cas d'un enfant près du terme, sans pathologie, dont l'anémie est modérée et le taux de bilirubinémie inférieur à 30 mg/l dans le sang du cordon, l'exsanguino-transfusion peut être différée. L'enfant est placé sous Photothérapie. Une transfusion sanguine corrige l'anémie en fonction du taux de l'hématocrite. L'exsanguino-transfusion sera secondairement discutée en fonction de la cinétique de la bilirubinémie lorsque celle-ci atteint le taux de 100 mg/l chez un prématuré et de 150 mg/l chez un nouveau-né à terme, elle constitue une indication, à l'exsanguino-transfusion le premier jour de vie. Le deuxième jour de vie, l'exsanguino-transfusion sera faite lorsque la bilirubinémie atteint 150 mg/l chez le prématuré et 200 mg/l chez le nouveau-né à terme W (bilirubine non conjuguée). L'exsanguino-transfusion sera au besoin répétée en fonction de la remontée ultérieure des chiffres de bilirubinémie autour des seuils considérés comme critiques en fonction du contexte (en-

fant prématuré ou à terme, avec ou sans pathologie, traité ou non par les antibiotiques...).

Prévention

Le principe général est le suivant : si on injecte des gammaglobulines anti-D à un sujet rhésus négatif qui vient de recevoir des globules rouges rhésus positif, ces globulines se fixent sur les hématies transfusées, occupent les sites antigéniques D et empêchent la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes du transfusé. Dans le cas particulier des incompatibilités fœto-maternelles, les globules rouges de l'enfant pénètrent dans la circulation maternelle au moment de l'accouchement; la prévention de l'immunisation rhésus consistera donc à « occulter » les hématies fœtales transfusées chez la mère grâce à une injection de gammaglobulines anti-D dans les 48 heures qui suivent la parturition (l'information lymphocytaire n'étant pas un phénomène immédiat, mais nécessitant la circulation de l'antigène pendant, semble-t-il, plusieurs jours). Cette « occultation » est, bien entendu, renouvelée lors de chaque grossesse; elle intéresse, de plus, non seulement les grossesses menées à terme, mais aussi les avortements et certaines techniques invasives comme les amniocentèses.

Les doses de gammaglobulines anti-D à injecter sont de 200 à 300 microgrammes par voie intramusculaire ou de 85 microgrammes par voie veineuse.

b - Immunisations dans les sous-groupes rhésus

Hormis le facteur rhésus (D), d'autres antigènes érythrocytaires sont susceptibles d'occasionner des incompatibilités fœto-maternelles, selon des processus identiques à ceux de l'immunisation anti-D. Ces antigènes sont désignés par les lettres c, C, E, e (chaque individu étant positif ou négatif à leur égard). L'immunisation est suscitée soit par les grossesses, soit par des transfusions de sang antigène positif à des sujets antigène négatif. Les alloimmunisations multiples (à l'égard de plusieurs sous-groupes ou d'un sous-groupe et du facteur rhésus) ne sont pas exceptionnelles. Cliniquement et biologiquement, ces immunisations ne présentent aucune originalité, sinon celle de survenir chez des femmes rhésus positif. Le traitement comporte une ou plusieurs exsanguino-transfusions de sang négatif pour l'antigène intéressé.

c - Incompatibilité dans le Système ABO

Il s'agit des syndromes hémolytiques les plus fréquemment observés chez le nouveau-né. Ils se démarquent des accidents au facteur rhésus par les caractères suivants : apparition fréquente dès la première grossesse; gravité modérée avec prépondérance de l'ictère sur l'anémie; réaction de Coombs négative ou faiblement positive; absence de prophylaxie.

* Mécanismes de l'immunisation

L'immunisation survient dans les conditions suivantes : mère du groupe O et fœtus du groupe A ou B. Chez les sujets du groupe O existent deux types d'anticorps anti-A ou B : D'une part des anticorps dits « réguliers » ou « naturels » qui sont des immunoglobulines M, ces anticorps ne traversent pas le placenta (ils existeraient dès la naissance; le processus qui préside à leur apparition n'est pas connu) et d'autre part des anticorps immuns qui sont des immunoglobulines IgG et qui sont impliqués dans l'incompatibilité fœto-maternelle. Ces anticorps appa-

raissent tôt dans la vie (première année); ils sont suscités par les vaccinations, injections de sérum ou autres produits d'origine animale en raison de la présence de substances A-like dans les bactéries, voire dans les végétaux. Dans tous les cas, il s'agit d'une hétéro-immunisation précoce avec présence d'anticorps immuns bien avant l'âge de procréer. La grossesse intervient grâce à une allo-immunisation complémentaire.

La relative bénignité des ictères dans le système ABO contraste avec la gravité des hémolyses dans le système rhésus.

L'explication de cette disparité se situe dans la répartition des antigènes. Dans l'immunisation anti-D, en effet, l'antigène est exclusivement érythrocytaire (avec pour conséquence une concentration exclusive des anticorps immuns sur les érythrocytes). Dans l'immunisation ABO, à l'inverse, les antigènes A ou B sont répartis dans tous les tissus et dans les substances hydrosolubles; il s'ensuit une fixation « diluée » des anticorps qui protège les hématies. De plus les sites antigéniques A ou B des membranes érythrocytaires seraient beaucoup plus dispersés que ceux de l'antigène D, expliquant le moindre pouvoir agglutinant des anticorps correspondants.

*Clinique

L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO est dominée par l'ictère. À l'inverse des accidents rhésus, le début de cet ictère est en principe décalé par rapport à la naissance; il est de plus quasiment isolé, dans la mesure où l'anémie demeure au second plan et où l'on n'observe pas souvent d'hépatosplénomégalie. Il évolue de façon cyclique avec disparition entre le 8e et 15e jour. L'anémie reste le plus souvent discrète, mais se prolonge plusieurs semaines; elle peut ainsi nécessiter plusieurs transfusions de culot globulaire. Les accidents dramatiques de l'incompatibilité rhésus (mort fœtale, anasarque fœto-placentaire) n'existent pas dans ce type d'immunisation.

*Diagnostic

Il n'est en pratique porté que chez le nouveau-né. Chez la femme enceinte, en effet, le titre des anticorps anti-A ou anti-B n'a aucune valeur prédictive à l'égard de l'hémolyse fœtale qui, de toute façon, demeure limitée; le dépistage anté-natal apparaît donc inutile. Chez le nouveau-né A ou B avec une mère O, la formule sanguine et les dosages de bilirubine fixent sur l'importance de l'hémolyse et sur ses conséquences. La réaction de Coombs directe est négative ou faiblement positive.

*Traitement

La conduite à tenir chez le nouveau-né repose sur le suivi des taux de bilirubine sériques comme au cours de l'ictère par l'immunisation rhésus. Dans la majorité des cas, le simple recours à la Photothérapie et/ou au phénobarbital suffit à éviter l'exsanguino-transfusion. Quand elle est indiquée, celle-ci se fera avec du sang O.

d- Incompatibilité en dehors des systèmes rhésus et ABO

Les antigènes érythrocytaires intéressés par ces immunisations sont occasionnellement responsables d'incompatibilités fœto-maternelles.

Ils appartiennent à quatre groupes :

- Le premier comporte des systèmes très immunogènes : il s'agit des antigènes Kell (K), Duffy (Fy) et Kidd (JK). Leur pouvoir immunogène est superposable à celui de

l'antigène D. Le dépistage des anticorps correspondants est essentiel dans les cas de transfusions répétées.

- Le deuxième groupe comprend des systèmes faiblement immunogènes et donc peu dangereux : ce sont les antigènes MNS, P et Lutheran (LU).
- Le troisième est celui des « antigènes publics », ainsi appelés, parce que retrouvés chez la plupart des individus. Figurent dans cette catégorie l'antigène c (qui fait partie des sous-groupes rhésus), les antigènes du système i/I, ainsi que les antigènes August, Gerbich, Gregoiy. Leur incidence en termes d'immunisation fœto-maternelle est accessoire.
- Le quatrième groupe est constitué par les « antigènes privés », leur fréquence est relativement faible. Il s'agit, entre autres, des antigènes Wright, Reid, Mitenberger, tous connus pour avoir occasionné quelques cas d'incompatibilité fœto-maternelle.

Certains nouveau-nés développent un ictère intense qui justifie une exsanguino-transfusion, d'autres un ictère modéré, parfois le tableau se résume à une simple anémie qui se prolonge quelques semaines. Les anasarques fœto-placentaires liées à l'immunisation anti-Kell, sont fréquentes. Dans le sérum maternel, les anticorps irréguliers sont mis en évidence à partir d'un panel de globules rouges-test réaction d'agglutination à chaud avec traitement enzymatique des hématies par la broméline et par élimination, on arrive à caractériser les alloanticorps pour le groupe intéressé. Chez le nouveau-né, la présence des anticorps spécifiques est évaluée grâce à une réaction de Coombs directe avec l'anti-globuline humaine de type IgG. Le traitement est comme toujours, fonction de l'importance de l'hémolyse. Dans les cas où celle-ci est particulièrement sévère, une exsanguino-transfusion, précoce doit être rapidement envisagée, dans les formes mineures ou modérées, le recours à la photothérapie et à une injection de phénobarbital permettent de maintenir la bilirubinémie au-dessous des seuils critiques. Il n'existe pas de méthode préventive par injection de globulines spécifiques à ce jour.

5.1-2 - LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES NON IMMUNOLOGIQUES

Ils sont essentiellement représentés par les ictères liés aux anémies constitutionnelles : la sphérocytose ou maladie de Minkowski Chauffard (autosomique dominante dans la majorité des cas), le déficit en glucose-6 phosphate déhydrogénase (récessif lié au sexe), le déficit en pyruvate kinase (autosomique récessive), la stomatocytose et l'élliptocytose. Ces maladies font courir au nouveau-né le même risque d'ictère nucléaire que les incompatibilités fœto-maternelles quand l'hémolyse est intense. En rapprocher les ictères par résorption des hématomes sous-cutanés, des bosses séro-sanguines et des céphalématomes, ainsi que les ictères liés à la polyglobulie.

5.2 - LES ICTÈRES NON HÉMOLYTIQUES

De nombreuses situations cliniques aboutissent à ce type d'ictère.

*L'ICTÈRE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ALLAITÉ AU SEIN

L'ictère chez le nouveau-né allaité au sein est plus fréquent que chez le nouveau-né alimenté au lait artificiel.

Chez le nouveau-né allaité au sein, on observe 2 types d'ictère :

- l'ictère au lait de mère : c'est un ictère isolé souvent pris au départ pour un ictère physiologique, mais il va être plus accentué et il va se prolonger, il récidivera souvent d'un enfant à l'autre, mais il n'aboutira jamais à l'ictère nucléaire; il ne constituera pas de ce fait une contre-indication à la prolongation de l'allaitement maternel. Il serait dû selon les auteurs à un excès dans le lait maternel de 3alpha-20 bêta pregnanediol, de lipase, de bêta-glucuronidase ou d'acides gras polyinsaturés (substances inhibant la conjugaison ou augmentant l'absorption intestinale de bilirubine).
- l'ictère lié à la mauvaise pratique de l'allaitement maternel

Il se voit chez les primipares ayant des difficultés à allaiter leurs bébés.

*LES AUTRES ICTÈRES NON HÉMOLYTIQUES :

- L'ictère des sténoses du pylore de même que l'ictère au cours des occlusions néonatales (accentuation du cycle entéro-hépatique) et des états d'hypothyroïdie (retard de la maturation des enzymes de conjugaison) revêtent rarement un caractère grave.
- L'ictère au cours de la maladie de Crigler Najar type I (absence d'activité de l'UDPG transférase) peut, lui, aboutir à l'ictère nucléaire, alors que le type II de cette maladie (au moins 4 % de l'activité enzymatique normale) représente une forme plus bénigne qui réagit au phénobarbital.
- La maladie de Gilbert est en rapport en partie avec une réduction de l'activité de l'UDPG transférase (au moins 50 %). L'ictère est peu intense répondant à l'induction par le phénobarbital.

OBJECTIF 6 : SUSPECTER LES PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DE L'ICTÈRE À BILIRUBINE CONJUGUÉE (ICTÈRES CHOLÉSTATIQUES)

6.1- ÉTIOLOGIES DES ICTÈRES CHOLÉSTATIQUES (voir annexe 2)

La fréquence des ictères choléstatiques est encore sous-estimée ($\approx 1/2500$ naissances vivantes).

Ils sont caractérisés cliniquement par un aspect verdâtre des téguments associé à des selles partiellement ou totalement décolorées de façon intermittente ou permanente. Le risque d'ictère nucléaire n'existe pas.

Les étiologies sont nombreuses. L'atrésie des voies biliaires extra - hépatiques représente le diagnostic d'urgence à éliminer devant toute cholestase. Le traitement est le plus souvent symptomatique dans les ictères choléstatiques : apport calorique suffisant, vitamines A, D, E,

K en I.M, gardénal, cholestéramine ou ursolvan; parfois traitement spécifique (intervention de Kassaï dans l'atrésie des voies biliaires extrahépatiques); idéalement, recours à la transplantation hépatique.

Dans l'atrésie des voies biliaires extrahépatiques, il s'agit d'un ictère verdâtre progressif, persistant, d'intensité croissante se développant entre 3 et 6 semaines de vie. Les selles sont décolorées; une hépatomégalie ferme est retrouvée à l'examen physique. En l'absence de traitement chirurgical, l'évolution se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire par cirrhose choléstatique. Le diagnostic est fait grâce à plusieurs moyens : l'échographie, la scintigraphie hépatobiliaire et surtout la biopsie hépatique. Le traitement est chirurgical : anastomose portointestinale et transplantation hépatique.

OBJECTIF 7 : POSER LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DEVANT UN ICTÈRE À BILIRUBINE NON CONJUGUÉE

7.1 – MESURES THÉRAPEUTIQUES AU COURS DES ICTÈRES À BILIRUBINE NON CONJUGUÉE

1.LA PHOTOTHÉRAPIE :

Elle agit en dégradant la bilirubine en photoisomères hydrosolubles facilement éliminés dans la bile.

2.L'EXSANGUINO-TRANSFUSION :

Son but est d'épurer l'organisme lorsque sont atteints des seuils dangereux d'hyperbilirubinémie. La quantité de sang échangé est de 2 à 3 fois la masse sanguine qui est de 80 ml/kg. Elle est en principe réalisée à travers le cordon ombilical avec du sang compatible avec le groupe sanguin rhésus de la mère et du bébé.

3. LA TRANSFUSION SANGUINE :

Elle corrige une éventuelle anémie.

4; LE GARDÉNAL :

Le gardénal est un inducteur enzymatique en particulier la conjugaison hépatique.

5. L'ALBUMINE :

La bilirubine liée à l'albumine est incapable d'accéder aux cellules cérébrales.

7.2 – INDICATIONS : (annexe 3)

Les indications dépendent des taux de bilirubinémies et de l'association ou non à une anémie.

Il existe des courbes de référence établies en fonction du poids de naissance, de l'âge post natal et des taux de bilirubine non conjuguée avec une conduite propice à chaque situation.

ANNEXE 1 - MÉTABOLISME DE LA BILIRUBINE

FORMATION DE LA BILIRUBINE

La bilirubine est produite au niveau du système réticulo-endothélial; elle provient du catabolisme de l'hème globulaire et non globulaire. Sous l'action de l'hème-oxygénase hépatosplénique, une molécule d'hème donne naissance à une molécule de CO et à une molécule de biliverdine. L'hème-oxygénase est activée par le glucagon, l'adrénaline, les toxines bactériennes, le stress, la fièvre, la faim; l'hème est l'agent inducteur le plus puissant de l'hème oxygénase. L'hème oxygénase est l'enzyme limitante de la synthèse de la bilirubine. Sous l'action de la biliverdine réductase présente dans tous les tissus, la biliverdine est réduite en bilirubine.

TRANSPORT ET STOCKAGE DE LA BILIRUBINE

Le transport de la bilirubine native, non conjuguée est principalement assuré par l'albumine. Chaque molécule d'albumine fixe très fortement une molécule de bilirubine. Une fois son site principal saturé, une molécule d'albumine peut encore fixer sur des sites secondaires une deuxième molécule de bilirubine. Cette liaison secondaire est plus faible. C'est elle qui serait surtout sensible aux modifications de pH. C'est également au niveau de ces sites secondaires que la bilirubine pourrait être plus facilement déplacée par des agents organiques ou par des médicaments transportés habituellement par l'albumine. Par ailleurs, on note des sites tertiaires de moindre affinité.

La liaison bilirubine non conjuguée - albumine semble obéir à une loi d'action de masse : plus il y a de bilirubine fixée sur l'albumine, moins la réaction a tendance à se faire dans le sens d'une liaison sur l'albumine et le risque de voir apparaître de la bilirubine libre (non conjuguée et non liée (BNL)) augmente; la fixation de la bilirubine non conjuguée sur les membranes cellulaires lipoprotéiques augmente également (globules rouges, cellules adipeuses). Lorsque ces possibilités de fixation se trouvent saturées, la BNL liposoluble peut alors diffuser à travers les membranes cellulaires lipoprotéiques : c'est la solubilisation intracellulaire de cette BNL au niveau des noyaux gris centraux qui entraîne l'ictère nucléaire.

La bilirubine non conjuguée fixée sur l'albumine est au contraire hydrosoluble et ne peut franchir les membranes cellulaires; son espace de diffusion est identique au sec-

teur albumine beaucoup plus vaste que le seul secteur plasmatique et, comme l'albumine, elle suit les mouvements de l'eau : ainsi, son taux sérique augmente avec celui de l'albumine en cas de déshydratation; son taux dans le LCR augmente avec l'albuminorachie.

CAPTATION ET CONJUGAISON HÉPATIQUE DE LA BILIRUBINE

La bilirubine non conjuguée est transportée par l'albumine au niveau de l'hépatocyte ou elle se fixe sur des récepteurs au niveau de la membrane baso-latérale de l'hépatocyte. Le transport de la bilirubine non conjuguée à l'intérieur de l'hépatocyte est assuré par des protéines intracytoplasmiques : les protéines Y et Z appartenant au groupe du Glutathion S transférase.

La protéine Y a une plus grande affinité pour la bilirubine que la protéine Z qui n'intervient que lorsque la fixation de la bilirubine sur la protéine Y a atteint un seuil critique. Ces protéines de liaisons ne sont pas spécifiques de la bilirubine et peuvent également se lier à d'autres substances telles que les acides gras pour la protéine Y. Si la protéine Z est déjà présente au cours de la vie fœtale, la protéine Y n'apparaît qu'après la naissance.

La conjugaison hépatique au niveau du réticulum endoplasmique connaît deux facteurs limitants essentiels : la production d'acide glucuronique et la conjugaison de la bilirubine à une ou deux molécules d'acide glucuronique. La production d'acide glucuronique suppose que les voies métaboliques conduisant à la production d'uridine diphospho-glucose (UDPG) soient bien établies (glycogénolyse, néoglucogenèse, apport exogène de glucose). Sous l'action de l'UDPG glucuronyl transférase, dont l'activité serait très faible au cours de la vie fœtale, la bilirubine va se conjuguer à une ou deux molécules d'acide diphospho-glucuronique pour former de la bilirubine mono ou biglucuro conjuguée (BGC),

EXCRÉTION HÉPATIQUE ET INTESTINALE DE LA BILIRUBINE GLUCUROCONJUGUÉE

Les modalités du transfert dans la bile de la bilirubine conjuguée sont mal élucidées; il est vraisemblable qu'une protéine de liaison intervient ici aussi. Une fois excrétée dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est normalement transformée par des bactéries intestinales en stercobiline et urobiline. Mais il existe une bêta glucuronidase intestinale capable de déconjuger la bilirubine; cette bilirubine déconjugée peut ainsi être réabsorbée par un processus où interviendrait la protéine Y intestinale (cycle entéro-hépatique).

ANNEXE 2 : ÉTIOLOGIES DES ICTÈRES CHOLÉSTATIQUES

I- ANOMALIES DES VOIES BILIAIRES

EXTRAHÉPATIQUES :

- Atrésie des voies biliaires extrahépatiques
- kyste du cholédoque.
- sténose du canal biliaire,
- perforation du canal biliaire,
- néoplasme,
- cholélithiase.

II - ANOMALIE DES VOIES BILIAIRES

INTRAHÉPATIQUES :

- paucité des canalicules biliaires forme syndromatique
- forme non syndromatique.
- syndrome de la bile épaisse
- maladie de Caroli dilatation kystique des canalicules biliaires intrahépatiques
- fibrose hépatique congénitale et maladie polykystique infantile.

III - MALADIES HÉPATOCELLULAIRES

1- Maladies métaboliques et génétiques.

- Aminoacidopathies : tyrosinémie
- Troubles lipidique
 - maladie de Wolman
 - maladie de Nieman Pick
 - maladie de Gaucher
- Troubles des hydrates de carbone
 - galactosémie congénitale
 - intolérance héréditaire au fructose
 - glycogénose type IV
- Maladies péroxysomiales
 - syndrome de Zellweger (syndrome cérébro-hépatorénal)
 - adéno leuco dystrophie

acidurie glutamique de type II

- Maladies endocriniennes.
 - hypopituitarisme, hypothyroïdie
- Cholestase familiale sans défaut excrétoire identifié
 - syndrome de Dubin Johnson
 - syndrome de Rotor
 - syndrome de Byler
 - syndrome d'aagénas (lymphoedème cholestatique)
 - cholestase bénigne récurrente familiale
- Déficit en la synthèse d'acides biliaires (acidémie trihydroxycoprostanique)
- Déficit en la synthèse des protéines
 - déficit en alpha 1 antitrypsine
 - mucoviddose
- Anomalies chromosomiques
 - Trisomie 21, 17, 18
 - syndrome de Donahue

2 - Maladies infectieuses

- Virales Torsch (cytomégalovirus, rubéole, herpès. Toxoplasmose, syphilis, hépatite C, varicelle, échovirus, coxaki.
- Bactériennes : septicémie, infection urinaire, gastro-entérite.

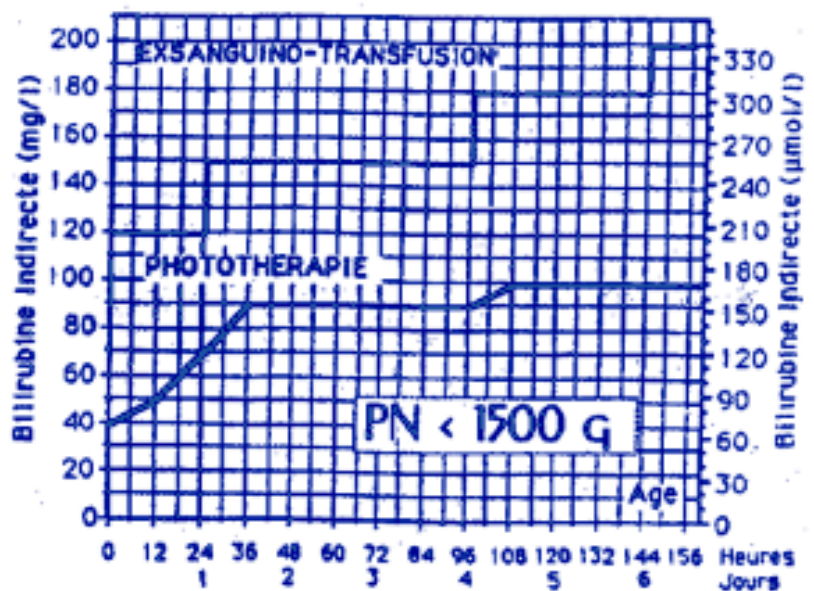
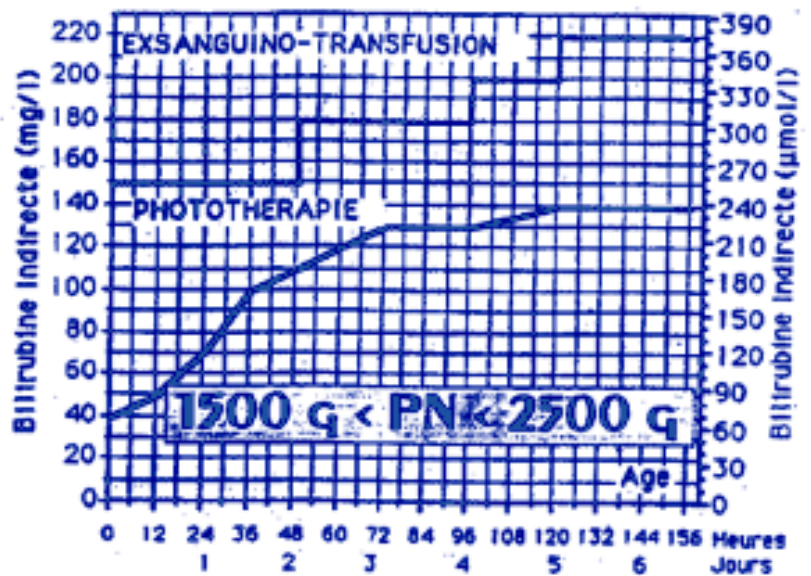
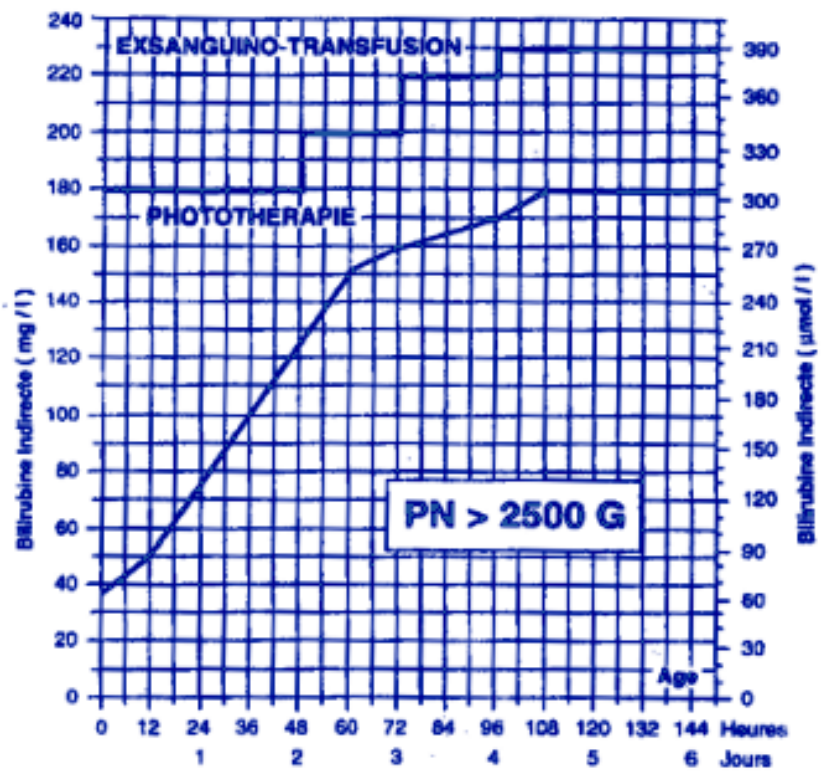
3 -Toxique iatrogène

- nutrition parentérale
- médicamenteuse.

4 - Idiopathique

5 - Autres causes : choc, hypoperfusion.

ANNEXE 3 : INDICATIONS
DE PHOTOTHÉRAPIE
ET D'EXSANGUINO-TRANSFUSION
(COURBES)



TESTS D'ÉVALUATION

I - Énumérer 6 examens complémentaires qui permettront de parvenir au diagnostic d'incompatibilité foeto-maternelle dans le système rhésus chez un nouveau-né ictérique.

II - Parmi les étiologies des ictères du nouveau-né suivantes citer celles qui risquent de se compliquer d'un ictère nucléaire.

- | | |
|---|--|
| 1 - Ictère par incompatibilité dans le système Kell | 2 - Ictère par atresie des voies biliaires extrahepatiques |
| 3 - Ictère par déficit en alpha1 antitrypsine | 4 - Ictère par incompatibilité dans le système rhésus |
| 5 - Ictère au lait de mère | 6 - Ictère par déficit en G6PD |
| 7 - Ictère par maladie de Crigler Najjar type 1 | 8 - Ictère par élliptocytose |
| 9 - Ictère par incompatibilité ABO | |

III - Plusieurs facteurs placent le prématuré dans une situation à plus grand risque de développer un ictère nucléaire. En citer quelques-uns (4).

IV - Un nouveau-né de 1600g né à trente-deux semaines présente un Apgar, à 4 à 5 minutes, à 7 à 10 minutes; il est réanimé en salle de travail et présente une maladie des membranes hyalines. À 70 heures de vie, il présente un ictère à bilirubine Indirecte à 120 mg/1. Le traitement qu'on devrait lui proposer est le suivant :

- | | | |
|------------------------------|--|--------------------------|
| 1 - Photothérapie | 2 - Exsanguino-transfusion | 3 - Perfusion d'albumine |
| 4 - Abstention thérapeutique | 5 - Photothérapie + perfusion d'albumine | |
- 2 réponses sont possibles

V - Répondre par vrai ou faux

- | | | |
|---|-------------------------------|---|
| 1 - L'ictère physiologique du nouveau-né est dû principalement à l'immaturation hépatique. | vrai <input type="checkbox"/> | faux <input type="checkbox"/> |
| 2 - Il est plus marqué chez l'enfant de faible poids de naissance, quel que soit son terme. | vrai <input type="checkbox"/> | faux <input type="checkbox"/> |
| 3 - Il dépasse rarement 120 mg/1 au dosage de la bilirubine sérique et il disparaît avant le dixième jour de vie. | | vrai <input type="checkbox"/> faux <input type="checkbox"/> |

VI - Parmi les facteurs qui contribuent à la fréquence de l'hyperbilirubinémie en période néonatale, tous les facteurs suivants sont impliqués sauf un :

- 1 - Durée de vie des globules rouges courte.
- 2 - Absence de flore microbienne dans le tractus intestinal du nouveau-né contribuant au cycle de réabsorption de la bilirubine (cycle entéro-hépatique).
- 3 - Déficit en protéine de transfert intrahépatocytaire.
- 4 - Déficit en glucuronyl transférase.
- 5 - Déficit en érythropoïétine

VII - Définir l'ictère cholestatique néonatal et citer 6 myélodysplasies pouvant donner ce type d'ictère.

RÉPONSES

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| I - | Comas direct hémoglobine | 2 - état d'acidose fréquent | IV - 2, 5 |
| Mère : groupe sanguin test de | bilirubine. | 3 - état d'anoxie fréquent | V - 1 faux, 2 faux, 3 vrai |
| Coombs indirect. | II - 1, 4, 6, 7, 8 et 9. | 4 - taux d'acides gras libres | VI - 5 |
| Bébé : groupe sanguin test de | III - 1 - taux d'albumine bas | plasmaticques élevés. | VII - Cf. document de base |

LES INFECTIONS NÉONATALES ET LES EMBRYOFOETOPATHIES

Prérequis

- Examen systématique du nouveau-né sain.
- Cours de bactériologie clinique.
- Les constantes de l'hémogramme en période néonatale.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Identifier les différents facteurs prédisposants à l'infection néonatale.
- 2- Reconnaître les différents modes de contamination du nouveau-né.
- 3- Reconnaître une infection néonatale par les arguments anamnestiques, cliniques et les examens de laboratoire.
- 4- Citer les germes le plus fréquemment impliqués dans l'infection néonatale.
- 5- Reconnaître les différents tableaux cliniques des infections néonatales
- 6- Prévenir et traiter les infections néonatales en fonction de la gravité du tableau clinique et des particularités bactériologiques.

Activités complémentaires

- Analyser 5 dossiers obstétricaux afin de ressortir les arguments anamnestiques en faveur de l'infection néonatale.
- Examiner 2 nouveau-nés suspects d'infection néonatale et demander les examens complémentaires appropriés.
- Analyser 3 dossiers de nouveau-nés présentant une infection néonatale en notifiant les arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et bactériologiques ayant conduit au diagnostic et en discutant les conduites tenues.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1- Aujard Y, Gouyon J.B. Infections materno-fœtales : Recommandations pour la pratique clinique. Progrès en néonatalogie, vol23, p299-450
- 2- Dehan M, Vial M, Bouley AM. Infections du nouveau-né. Encycl Méd chir, Paris, Pédiatrie 1984, 4002 R90-9.
- 3- Francoual C, Huraux-Rendu C, Pédiatrie en maternité, Flammarion – 2e édition – 1999.
- 4- Polin RA, Peck WT. Néonatal sepsis. Clinics in perinatology. Philadelphia : Saunders 1991;18 n° 2.
- 5- F. Gold, Y. Aujard, M. Dehan, PH Jarreau, T Lacaze Masmonteil, C. Lejeune, G. Moriette, M. Voyer. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Masson ed 2002

INTÉRÊT DU SUJET

L'infection néonatale représente un facteur important de morbidité et de mortalité néonatale. Elle représente encore une des pathologies les plus fréquentes (de 1 à 4 % des naissances vivantes) et les plus graves (taux de mortalité entre 10 % et 20 %). Seuls un diagnostic précoce et un traitement approprié permettent d'améliorer considérablement le pronostic des infections néonatales.

INTRODUCTION

Dès les premiers instants de sa naissance, le nouveau-né doit affronter un véritable « bombardement » microbien provenant de la flore vaginale de sa mère et de son environnement aérique et alimentaire. Cet événement comporte des risques qui sont majorés quand il existe une prématurité, un environnement microbien déséquilibré ou une contamination iatrogène. Les agents pathogènes sont multiples : bactéries, virus, protozoaires, champignons, etc. Parmi eux, certains inoffensifs chez l'adulte sont très graves chez le fœtus et le nouveau-né. L'infection peut être materno-fœtale ou post natale (acquise); certains micro-organismes (viraux ou parasitaires) peuvent infester l'embryon ou le fœtus très tôt pendant la vie intra-utérine entraînant ce qu'on appelle communément les embryofœtopathies.

1-IDENTIFIER LES DIFFÉRENTS FACTEURS PRÉDISPOSANTS A L'INFECTION NÉONATALE.

1.1 FACTEURS MATERNELS

* **LA RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES (RPM)** : Augmente le risque d'infection ascendante. Cette RPM peut également être secondaire à une fragilisation du pôle inférieur de l'œuf par une infection ascendante préexistante.

Il faut distinguer entre :

- Rupture prématurée des membranes (RPM) survenue avant le début du travail.
- Rupture prématurée et pré terme des membranes (RPPM) survenue avant le début du travail et avant 37 semaines d'aménorrhée.
- Rupture prolongée des membranes (RPrM) si la durée de la RPM excède 12 heures.

* **L'INFECTION URINAIRE MATERNELLE** :

Fréquente pendant la grossesse (7 % des femmes enceintes), est associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré et d'infection néonatale par transmission transplacentaire surtout s'il s'agit d'une pyélonéphrite.

- La colonisation et l'infection vaginale de la mère par des micro-organismes divers exposent le nouveau-né au risque infectieux lors de l'accouchement par voie basse.

1.2 FACTEURS NÉONATALS

L'immaturité du système immunitaire du nouveau-né est représentée par une réaction inflammatoire faible, une diminution du chimiotactisme des polynucléaires, un déficit de la phagocytose, une dominance des lymphocytes T supresseurs et une baisse du taux du complément (fraction C3) et des immunoglobulines.

La prématurité est le facteur de prédisposition le plus important aux infections néonatales du fait de l'immaturité plus prononcée de son système immunologique par rapport au nouveau-né à terme et également par défaut d'Immunoglobulines (IgG) provenant de la mère, le passage n'ayant pas eu le temps de s'effectuer.

Les garçons sont deux fois plus exposés aux infections néonatales que les filles.

La réanimation en salle de travail, les manœuvres invasives au cours de l'hospitalisation (cathéter central ou ombilical, intubation...) sont des facteurs de risque infectieux (Infection néonatale acquise).

2-RECONNAÎTRE LES DIFFÉRENTS MODES DE CONTAMINATION DU NOUVEAU-NE.

On distingue :

- Les infections materno-fœtales qui sont acquises in-utero et se déclarent généralement avant le 4e jour de vie, parfois plus tard,
- Et les infections postnatales acquises après la naissance.

1. LES INFECTIONS MATERNO-FŒTALES

Plusieurs voies de contamination sont possibles :

A-VOIE HÉMATOGÈNE TRANSPLACENTAIRE

Les germes traversent les espaces intervillousitaires de la circulation maternelle vers la circulation fœtale.

B- VOIE ASCENDANTE

Par contamination du liquide amniotique (amnionite) par un germe pathogène provenant de la flore vaginale, qu'il y ait ou non rupture prématurée de la poche des eaux, les manœuvres instrumentales, le travail prolongé et les examens répétés en cas de RPM sont des facteurs associés.

C-CONTAMINATION PENDANT L'ACCOUCHEMENT

L'enfant est contaminé lors de son passage dans la filière génitale.

2. LES INFECTIONS POSTNATALES :

L'origine de la contamination se situe dans l'environnement immédiat du nouveau-né : mère (abcès du sein), mains du personnel soignant, ou à partir d'autres nouveau-nés. Elle s'effectue par voie aérienne (poussière ou gouttelettes d'eau), digestive (biberons), cutanée ou vasculaire par l'intermédiaire de matériel souillé (aiguilles de perfusion, cathéters, sondes digestives ou trachéales).

L'antibiothérapie « systématique » est incriminée dans l'augmentation du taux des infections secondaires du nouveau-né par perturbation de l'écosystème microbien intestinal et prolifération de germes pathogènes multi-résistants : *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*...

La distinction entre infections postnatales d'origine « endogène » (écosystème microbien intestinal) et « exogène » (nosocomiales) permet de préciser les mécanismes respectifs et les mesures thérapeutiques spécifiques.

3 RECONNAÎTRE UNE INFECTION NÉONATALE PAR LES ARGUMENTS ANAMNESTIQUES, CLINIQUES ET LES EXAMENS DE LABORATOIRE.

A. LES ARGUMENTS ANAMNESTIQUES

Permettent de définir des situations « à haut risque » et d'établir une surveillance clinique et biologique voire d'indiquer une antibiothérapie d'emblée.

- LES INFECTIONS URINAIRES

Récents ou non et surtout insuffisamment traitées.

-LES INFECTIONS CERVICO-VAGINALES

Avec leucorrhée abondante et présence d'un germe pathogène dans le prélèvement vaginal.

- *La rupture prématurée des membranes*

Avant terme ou avant début du travail et/ou l'ouverture prolongée de la poche des eaux (rupture prolongée des membranes pendant une durée supérieure à 12 heures).

- *Un syndrome infectieux maternel*

Une fièvre isolée > 37° 7 et inexploquée 48 h avant l'accouchement, pendant l'accouchement ou même quelques heures après (6 h), est un argument majeur en faveur de l'infection materno-fœtale.

- *Une souffrance fœtale aiguë sans cause obstétricale*

- Un accouchement prématuré inexpliqué
Malgré un cerclage ou une tocolyse bien conduite (échec de tocolyse)
 - Une odeur fétide du liquide amniotique
- Peut être en faveur d'une infection à germe anaérobie.

Tous ces arguments sont de valeur diagnostique inégale et aucun de ces arguments pris isolément ne doit pas justifier une antibiothérapie d'emblée, mais plutôt une surveillance clinique et biologique. Leur association est par contre beaucoup plus significative.

B. LES ARGUMENTS CLINIQUES

Aucun signe n'est spécifique.

Il faut tenir compte des signes mineurs dont les plus précoces et les plus évocateurs sont les troubles respiratoires, les troubles hémodynamiques et les troubles neurologiques (troubles de comportement, refus de tétée...)

Tout signe anormal chez un nouveau-né doit faire évoquer une infection néonatale.

• Les troubles respiratoires

Tachypnée, geignement, accès de cyanose, apnées ou des signes de lutte respiratoire.

• Troubles hémodynamiques

Pâleur, marbrures, teint gris, allongement du temps de recoloration, collapsus tachycardie, hypotension.

• Troubles neurologiques

Anomalies du comportement (refus de boire, somnolence) ou bien hypotonie, hyperexcitabilité voire convulsions.

• Instabilité thermique

Fièvre et surtout hypothermie++.

• Troubles digestifs

Ballonnement abdominal, troubles du transit, résidus gastriques.

• Autres

Eruption, purpura, hépatosplénomégalie, ictère précoce, sclère++.

C. LES ARGUMENTS BIOLOGIQUES

On doit se baser sur des examens simples, rapides et constamment disponibles.

• L'hémogramme

Les normes hématologiques subissent des variations importantes selon l'âge gestationnel et l'âge post natal qui doivent être pris en considération.

* L'hyperleucocytose ($>25\ 000/\text{mm}^3$) et surtout la leuconéutropénie ($<5000/\text{mm}^3$) plus précoce et plus spécifique sont des critères biologiques évocateurs. Des anomalies morphologiques peuvent se voir au frottis tels que des granulations toxiques, des vacuoles et des corps de Döhle;

* La myélémie ($>4\%$) avec neutrophilie apparaît généralement au 3e jour.

* La thrombopénie ($<150\ 000/\text{mm}^3$) est également évocatrice, mais elle est souvent plus tardive.

• Les tests inflammatoires

Fiables au cours des premiers jours de vie

- L'augmentation de la protéine C-réactive (CRP) au-dessus de $10\ \text{mg/l}$ est un signe précoce, son dosage par micro méthode constitue un élément important de surveillance. Son augmentation est le plus souvent tardive après 12 h de vie.

- L'augmentation du fibrinogène ($>4\ \text{g/l}$) et de l'orosomucoïde est plus retardée.
- D'autres marqueurs intéressants ne sont pas encore de pratique courante : pro calcitonine, Interleukines (IL6).

• Les arguments bactériologiques

Sont indispensables à la confirmation diagnostique et à l'adaptation au traitement.

• Les prélèvements périphériques

Pratiqués dès la naissance avant 6 heures de vie témoignent de la colonisation du nouveau-né. Ils ont une grande valeur d'orientation si le même germe est retrouvé à des sites différents (oreilles, nez, pharynx, anus, ombilic...)

Les prélèvements semi-centraux : liquide gastrique, prélèvement trachéal (pour les nouveau-nés intubés et ventilés)

• Les prélèvements centraux

L'hémoculture doit être pratiquée systématiquement. La ponction lombaire doit être pratiquée en présence de signes d'orientation, aussitôt une antibiothérapie est débutée. L'étude cytotabériologique des urines doit être pratiquée en cas de septicémie.

• La recherche d'antigènes solubles

Dans les urines, dans le sang et le LCR est très utile et permet l'identification indirecte du germe dans les infections décapitées (antibiothérapie instaurée à la mère avant l'accouchement).

• Les prélèvements maternels et ovulaires

- Hémoculture si température dépasse 38°C
- Uroculture
- Prélèvement vaginal
- Frottis de Placenta.

En pratique :

Le diagnostic d'infection néonatale doit être basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et bactériologiques. On souligne l'importance de l'examen direct des différents prélèvements (liquide gastrique, aspiration trachéale, frottis de membranes) avec coloration de Gram comme argument d'orientation d'une antibiothérapie précoce dans l'attente des résultats des cultures.

4. CITER LES GERMES LE PLUS FRÉQUEMMENT IMPLIQUÉS DANS L'INFECTION NEONATALE.

A. INFECTIONS MATERNO-FOETALES

La majorité des infections materno-fœtales (80 %) sont dues à trois types de bactéries :

- LE STREPTOCOQUE BÉTA-HÉMOLYTIQUE DU GROUPE B

Hôte saprophyte très fréquent des voies génitales (jusqu'à 40 % des femmes enceintes en seraient porteuses saines). Il est doué d'un pouvoir hautement pathogène pour le nouveau-né. Cinq sérotypes sont identifiés (Ia, Ib, Ic, II, III), il réalise trois tableaux cliniques.

- L'ESCHERICHIA COLI

Germe fréquemment retrouvé dans le tractus génital et digestif, responsable de septicémies et de méningites

souvent retardées.

- LA LISTERIA MONOCYTOGÈNES

Rare en Tunisie : la contamination fœtale se fait souvent avant la naissance, les manifestations fœtales sont souvent très précoces : souffrance fœtale aiguë, détresse respiratoire, hépatosplénomégalie, éruption maculo-papuleuse évocatrice.

- AUTRES GERMES

Sont plus rares : *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, germes anaérobies.

• INFECTIONS NÉONATALES ACQUISES

Trois groupes de germes sont distingués

- LES STAPHYLOCOQUES

Le Staphylocoque aureus responsable de très nombreuses infections secondaires, plusieurs localisations sont observées : infections pulmonaires, septicémies et méningites.

Le Staphylocoque epidermidis qui devient pathogène chez les enfants en réanimation porteurs de cathéters centraux ou en ventilation artificielle prolongée.

- LES ENTÉROBACTÉRIES

Elles colonisent normalement le tube digestif et peuvent être source d'infections secondaires (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.). Les entérobactéries sont fréquemment isolées dans les infections nosocomiales et sont souvent multi résistantes.

- LES STREPTOCOQUES B ET LA LISTERIA

Sont parfois responsables d'infections secondaires (surtout méningées), classiquement à partir de la 3e semaine de vie.

- INFECTION MYCOSIQUE À CANDIDA ALBICANS

Donne souvent un muguet et/ou des lésions cutanées au niveau des plis de flexion et du siège.

5. RECONNAÎTRE LES DIFFÉRENTS TABLEAUX CLINIQUES DES INFECTIONS NÉONATALES

A. L'INFECTION PEUT ÊTRE SEPTICÉMIQUE

Elle peut se révéler par un état de choc entraînant le décès en quelques heures. Son début peut être plus insidieux et on doit savoir être alerté devant des signes peu spécifiques (apnées, refus de boire, troubles digestifs) alors que des signes plus évocateurs permettent de porter plus facilement le diagnostic (troubles de la régulation thermique, mauvaise hémodynamique, hépatosplénomégalie...)

B. ELLE PEUT ÊTRE LOCALISÉE

Chaque organe touché donne alors un tableau spécifique.

• MÉNINGITES

Sont une localisation fréquente (surtout dans les infec-

tions postnatales) et grave. Les germes prédominants à cet âge sont le Streptocoque B, l'*Escherichia coli* et la *Listeria*. Le tableau clinique peut être celui d'un état septicémique d'où la règle de pratiquer une ponction lombaire devant toute septicémie néonatale (l'incidence des méningites dans les septicémies néonatales à hémocultures positives est de l'ordre de 15 %). Les signes méningés sont parfois au premier plan avec hyperexcitabilité, hypotonie, mouvements anormaux, convulsions, et anomalies du cri.

• INFECTIONS PULMONAIRES

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant les signes cliniques de détresse respiratoire et confirmé par une radiographie pulmonaire de bonne qualité (de face et en inspiration).

L'infection pulmonaire peut s'observer dans le cadre d'une septicémie (hématogène) ou due à une inoculation septique trachéobronchique.

• GASTRO-ENTÉRITES ET DIARRHÉES

Sont très fréquentes en période néonatale. Elles sont redoutables en raison de leur caractère épidémique et des risques importants de déshydratation.

• ENTÉROCOLITES ULCÉRO-NÉCROSANTES

Sont l'apanage du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance. C'est une maladie multifactorielle faisant intervenir une ischémie mésentérique sur un intestin immature, des facteurs alimentaires et des facteurs microbiens. Le diagnostic est suspecté devant un ballonnement abdominal avec syndrome occlusif, des selles sanglantes et confirmé par la radiographie de l'abdomen sans préparation (pneumatose intestinale).

• INFECTIONS URINAIRES

En période néonatale, elles s'observent souvent dans le cadre d'une septicémie. Elles font rechercher dans quelques cas une uropathie malformative.

• AUTRES LOCALISATIONS

Infections ostéo-articulaires, cutanées, oculaires, omphalites, otites...

6-PRÉVENIR ET TRAITER LES INFECTIONS NÉONATALES EN FONCTION DE LA GRAVITE DU TABLEAU CLINIQUE ET DES PARTICULARITÉS BACTÉRIOLOGIQUES.

A. MESURES PROPHYLACTIQUES

La prévention de l'infection néonatale doit être la principale préoccupation avant l'accouchement, pendant le travail et après la naissance. À côté des règles d'hygiène rigoureusement vérifiées en salle de travail, le service d'hospitalisation de ces nouveau-nés doit répondre à certaines conditions primordiales de conception et d'organisation.

Le lait maternel constitue un pilier dans la prévention et la maîtrise des infections surtout chez l'enfant prématuré. À côté de ses avantages nutritionnels, le lait maternel est l'aliment idéal par les facteurs immunologiques qu'il apporte :

- Moyens de défense non spécifiques tels que les facteurs favorisant la croissance de Bifidobacterium, la lactoferrine, le lysozyme, etc.
- Le système immunitaire entéro-mammaire confère au lait maternel son important rôle protecteur par les moyens de défense spécifiques qui comportent les immunoglobulines et surtout les IgA dirigées contre de très nombreux antigènes bactériens de l'environnement maternel, de même que par les cellules immunocompétentes. L'encouragement du contact précoce peau contre peau (Skin to skin) aide à l'amélioration des défenses immunitaires du nouveau-né prématuré.

B. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Doit être mis en œuvre en même temps que le traitement étiologique :

- Contrôler la température de l'enfant en incubateur.
- Corriger un éventuel collapsus (remplissage par du plasma frais congelé, ou par de l'albumine humaine, transfusion de sang frais, voire exsanguino-transfusion), ou une acidose métabolique souvent associée (sérum bicarbonaté à 42 %₀ dilué).
- Traiter une détresse respiratoire par l'oxygénothérapie contrôlée voire par la ventilation assistée.
- Utiliser les médicaments vas actifs : Dopamine, Dobutamine.

C. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Constitue le traitement étiologique de l'infection bactérienne. Il doit être débuté précocement, adapté au germe responsable ou présumé responsable de l'infection et à posologie adaptée à la pharmacocinétique chez le nouveau-né (cf. annexe).

I. TRAITEMENT DES INFECTIONS MATERNO-FŒTALES

Débuté précocement dès la suspicion diagnostique et parfois sur la présence seule d'arguments anamnestiques, dans ce cas, l'arrêt des antibiotiques est toujours possible si le diagnostic d'infection est infirmé par les examens de laboratoire. L'antibiothérapie doit être administrée en association synergique par voie intraveineuse et à dose bactéricide.

Devant une IMF très probable (présence d'un signe clinique) et en attendant la bactériologie, un traitement triple associant une bétalactamine, une céphalosporine de 3^e génération et un aminoside (Gentamycine ou netromycine) doit être démarré.

Devant une suspicion d'IMF une bithérapie associant Bétalactamine et aminoside est utilisée de 1^{re} intention.

La durée du traitement dépend des résultats de la bactériologie.

- En cas de colonisation (présence de germe dans les prélèvements périphériques) = 5 à 8 jours.
- En cas de septicémie (Hémoculture (+)) = 15 jours.
- En cas de méningite associée = 21 jours

Une fois le germe identifié, l'antibiothérapie sera adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme. On s'aidera des résultats du pouvoir bactéricide des antibiotiques in vitro isolément et en association. Le traitement de l'IMF doit tenir compte de la sensibilité des germes aux différents antibiotiques.

Gentamicine = 5mg/kg en IV lente en une seule prise.

Amikacine = 15 mg/kg en IV lente en une seule fois. (Réservée aux infections postnatales)

Bétalactamine = 100 mg/kg/j en IV en 4 prises.

Céphalosporine 3^e génération = 100 mg/kg/j en IV

II. TRAITEMENT DES INFECTIONS NÉONATALES ACQUISES

La diarrhée néonatale est rarement d'origine bactérienne exception faite des diarrhées contractées en milieu hospitalier. L'entérococolite ulcéro-nécrosante justifie l'instauration d'une antibiothérapie qui doit couvrir les entérobactéries et les anaérobies : Clostridium et Bactéroïdes. L'association céfotaxime - gentamicine - métronidazole est la plus communément utilisée. Les infections secondaires à staphylocoque sont souvent multi résistantes relevant d'association type vancomycine - amikcine ou fosfomycine - amikacine (Staph. Méti-R). Dans les infections nosocomiales, il est important de connaître l'écosystème bactérien du service hospitalier afin d'adapter les antibiotiques aux souches qui sont souvent multirésistantes. L'association d'une céphalosporine de 3^e génération (céfotaxime, ceftriaxone ...) ou de l'imipénème (Tienam®) à un aminoside est fréquemment préconisée.

TESTS D'ÉVALUATION

1) Faire correspondre au type d'infection néonatale A ou B chacune des propositions suivantes :

A - Infection materno-fœtale.

B - Infection néonatale secondaire.

a - L'infection se déclare souvent avant le 4e jour de vie.

b - L'infection peut se transmettre par voie ascendante.

c - La pose de cathéter ou sonde trachéale est un facteur favorisant.

d - Les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *Klebsiella pneumoniae*, l'*Escherichia coli* et le *Staphylocoque*.

e - Les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *Streptocoque B*, *Escherichia coli* et le *Chlamydiae trachomatis*.

2) Parmi ces facteurs de risque, lequel (lesquels) sont en faveur d'une infection materno-fœtale ?

a- RPM supérieure à 12 h

b- Fièvre maternelle.

c- Prématurité inexplicée.

d- Un liquide amniotique fétide

f- Une souffrance fœtale sans explication obstétricale.

3) Répondre par vrai ou faux :

a- Le prélèvement gastrique positif sur le plan bactériologique signifie l'existence d'une infection néonatale.

vrai ☐ faux ☐

b- Un état de détresse respiratoire néonatale peut être la seule manifestation d'une infection néonatale.

vrai ☐ faux ☐

c- L'hyperleucocytose à la NFS est plus grave que la leucopénie.

vrai ☐ faux ☐

d- Un taux de fibrinogène supérieur à 2 g/l signe une infection néonatale.

vrai ☐ faux ☐

e- La CRP plasmatique est abaissée au cours de l'infection néonatale.

vrai ☐ faux ☐

1) a - A, b - A, c - B, d - B, e - A
2) a - b - c - e - f
3) a = faux, b = vrai, c = faux, d = faux, e = faux

RÉPONSES

LES EMBRYOFOETOPATHIES

Prérequis

- Examen nouveau-né sain.
- Cours de parasitologie et virologie.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Reconnaître les différents mécanismes de leur survenue.
2. Reconnaître les situations en anténatal susceptible de donner lieu à une embryofetopathie.
3. Identifier les signes cliniques à la naissance susceptible de s'orienter vers une embryofetopathie.
4. Reconnaître pour chaque embryofetopathie les signes cliniques, les examens complémentaires et la prise en charge nécessaire.
5. Citer pour chaque embryofetopathie les modalités de prévention.

Activités complémentaires

- Analyser 2 dossiers d'embryofetopathie et préciser les éléments du diagnostic et de la prise en charge.
- Examiner un nouveau-né suspect d'embryofetopathie

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1-Francoual c, Huraux-Rendu c. Pédiatrie en maternité (flammarion-2é édition 1999).

2-Mirlesse V, Jacquemard F, Daffos F : Embryofetopathies. Encyclopédie Médico Chirurgicales (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-002-x-10, 1996x, 19 p

3- Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant.

6 ed. Saunders 2006

4- F. Gold, Y. Aujard, M. Dehan, PH Jarreau, T lacaze Masmonteil, C. Lejeune, G. Moriette, M. Voyer.

Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Masson ed 2002

INTÉRÊT DU SUJET

Les embryofetopathies (EFP) représentent 3 à 5 % des anomalies congénitales. Elles sont redoutables. En effet, à côté des morts fœtales in utero qu'elles entraînent, elles sont pour voyeuses de handicap parfois sévère.

Si certaines EFP peuvent bénéficier d'un traitement, elles restent dépendantes dans la majorité des cas de mesures préventives.

1.INTRODUCTION

On désigne sous le terme d'embryofetopathies toutes les pathologies induites par un agent TÉRATOGENE infectieux, toxique ou physique pendant la grossesse.

En fonction de la date de début, on distingue deux périodes différentes :

- du 10 aux 60 jours, on parle d'embryopathie
- à partir des 60 jours, il s'agit de fœtopathies.

L'agent ainsi responsable (physique, chimique, viral, métabolique... par son action en période embryonnaire ou fœtale va modifier le développement morphologique ou fonctionnel fœtal.

Les EFP représentent 3 à 5 % de l'ensemble des anomalies congénitales. 15 % de ces anomalies sont associées à une mutation génique, 5 % sont liées à des anomalies du caryotype.

L'étiologie est multiple = elle peut être schématisée en 2 groupes :

Agents non infectieux :

Agents chimiques, radiations, médicaments

Agents infectieux : regroupés sous l'appellation TORSCH

T : Toxoplasmose

R : Rubéole

S : Syphilis

C : Cytomégalovirus

H : Hépes

O : Autres = (HIV, parvovirus B19....)

Ceci rend compte de l'importance de la prise en charge précoce de ces atteintes grâce à un dépistage précoce pendant la grossesse des atteintes pouvant justifier d'un traitement en anténatal permettant une prévention adaptée.

2 - PHYSIOPATHOLOGIE

L'action de l'agent tératogène va dépendre du moment de l'agression :

2-1- MOMENT D'AGRESSION

En effet, il existe 4 périodes différentes pendant la grossesse :

A-PENDANT LA GAMÉTOGÉNÈSE : les agents d'agression (physiques, chimiques ou viraux) entraînent selon une loi du tout ou rien

- soit la destruction des gamètes
- soit la destruction d'un nombre restreint de gamètes et n'interfèrent pas sur le développement de l'œuf fécondé.

B - AU STADE DE BLASTULATION (0-10 J) : l'œuf fécondé se segmente jusqu'au 3e jour en cellules indifférenciées et identiques.

La destruction d'une grande proportion d'entre elles entraîne la mort à un stade précoce du blastocyste.

Si, au contraire, peu de cellules sont détruites, l'absence de différenciation à ce stade rend possibles le remplacement des éléments disparus et la poursuite normale du développement embryonnaire.

C- LA PÉRIODE EMBRYONNAIRE = 10-60 J = correspond à la période où les groupes cellulaires s'individualisent pour former l'ébauche des organes.

(l'embryon passe d'un aspect commun à tous les embryons des espèces à l'aspect caractéristique de l'espèce humaine).

Les mécanismes, inducteurs et régulateurs complexes qui président à ces transformations génétiquement programmées dans le temps et l'espace vont être perturbés par des agents agresseurs externes.

On aboutira ou à la formation de malformations ou à une mort in utero.

La connaissance de la carte de développement embryonnaire est indispensable pour une enquête a posteriori.

D- LA PÉRIODE DE FŒTOPATHIES : Du 60^e jour à la naissance avec survenue de : Malformation – Prématurité-RCIU- M.FI.U.

2-2- NOTION DE RAPPORT DOSE-EFFET

Dans l'appréciation du rapport dose effet, il faut tenir compte du génotype individuel.

La constitution génétique de l'individu peut expliquer l'apparition ou non d'une malformation pour un agent donné (ex : atteinte d'un des 2 jumeaux), s'il ne semble pas exister de rapport dose effet chez l'embryon.

Par contre, les anomalies fœtales secondaires aux médicaments ingérés par la mère ou aux radiations ionisantes sont en relation avec la dose délivrée et la durée de l'exposition.

2-3- RÔLE DE LA BARRIÈRE PLACENTAIRE

Pour atteindre l'embryon, tout agent agresseur doit franchir la barrière placentaire après avoir contaminé l'organisme maternel. Ce passage est prouvé pour un grand nombre de virus. Il est moins aisé pour d'autres agents microbiens ou parasitaires =

Ex : Pas de passage pour le tréponème pâle avant le 5e mois et retarde le passage du toxoplasme.

Ce passage tient compte aussi de la taille, du poids moléculaire, et de la liaison aux protéines.

En fin de grossesse, ce rôle de barrière s'atténue de façon considérable et le passage placentaire est favorisé et facilite en cas de lésion anatomique (décollement, infarctus, hématome).

2-4- LES MOYENS DE DÉFENSE DU FŒTUS

Le thymus se forme vers 4e SA de gestation.

Les lymphocytes B sont présents dans le foie dès la 12e SA. Leur pourcentage dans le sang périphérique atteint le taux post natal vers 18 SA.

Ils sont capables de mûrir en plasmocytes et produire des Ig en réponse à une stimulation antigénique, et ce dès la 15e SA.

Si la majorité des éléments intervenant dans les processus immunitaires de défense apparaissent tôt dans la vie fœtale, leur fonctionnement harmonieux ne semble être acquis qu'au cours des premiers mois de la vie post natale.

3 -DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur

3-1 ANAMNÈSE= CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Recherche d'une maladie maternelle : éruption, fièvre, syndrome grippal...
- Recherche d'une Séroconversion pendant la grossesse lors des surveillances sérologiques systématiques : Toxoplasmose, rubéole, syphilis et de plus en plus en Tunisie de l'hépatite B.

La découverte d'une pathologie fœtale à l'échographie morphologique de la 20-22 SA : on peut avoir constaté :

- Une dilatation ventriculaire cérébrale (orientée vers toxoplasmose)
- Des zones d'hyperdensité intra abdominale (orientée vers le CMV)
- Un retard de croissance (toxoplasmose et tous les virus)
- Un hydramnios ou oligoamnios (Malformations digestives, cérébrales ou rénales)
- Une anasarque foetoplacentaire (orientée vers Parvovirus B19)
- Un tableau malformatif

La notion de l'interrogatoire de prise de médicament particulier, de pratique d'exams radiographiques alors que la patiente ne pensait pas être enceinte.

Dans d'autres cas, le signe sera évoqué qu'en période post natale sur :

3-2 L'EXAMEN CLINIQUE =

- * Le tableau peut parfois être dramatique dès le départ et correspond à une présentation septicémique avec présence d'une atteinte généralisée avec HSM, cardiopathie, tableau malformatif.

- * Parfois, il s'agit d'une atteinte isolée =

Prématurité inexplicable – RCIU- Microcéphalie – Hydrocéphalie – Cataracte – Hépatosplénomégalie - Une cardiopathie à type de CIA, CIV, PCA, TGV- Une myéloménocèle - Une omphalocèle...

* Il peut être initialement normal, ne montrant aucune anomalie.

• LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A-DIAGNOSTIC PENDANT LA GROSSESSE=

La confirmation étiologique de l'agent causal peut être nécessaire pendant la grossesse.

Ainsi à côté des sérologies maternelles pratiquées à 15 jours d'intervalle qui peuvent faire la preuve de l'atteinte maternelle en montrant des IgM spécifiques ou une augmentation des taux des IgG, la preuve de l'atteinte fœtale peut être nécessaire et a bénéficié de 2 progrès :

- prélèvements fœtaux : Ponction liquide amniotique, biopsie villosités chorales et surtout la ponction de sang fœtal par ponction du cordon sous écho guidage.
- Les techniques de biologie moléculaire avec polymérase Chain réaction (PCR) permettent une rapidité d'exécution et une excellente sensibilité.

Ces techniques permettent :

La pratique de sérologies fœtales = présence IgM

Pratique de certains examens/NFS, recherche agent infectieux

B-EXAMENS COMPLÉMENTAIRE À LA NAISSANCE =

* Examens non spécifiques =

- Numération formule sanguine = anémie...
- Atteinte hépatique biologique : γ SGOT, γ SGPT, γ Gama GT.
- Signes CIVD.
- Rx thorax : signes radiologiques orientant vers une cardiopathie.
- Écho cœur : PCA, TGV, CIA.
- FO : chorioretinite
- Echo abdomino-rénale : HSM - Malformation rénale
- Ex lampe à fente : cataracte.
- ETF, TDM : Dilatation ventriculaire - Calcifications intracrâniennes

** Examens spécifiques =

- Sérologies maternelles (Rubéole, toxoplasmose, CMV, Syphilis, varicelle, HIV...)

Il s'agira de pratiquer deux sérologies à 15 jours d'intervalle et analysées simultanément dans le même laboratoire.

La présence d'IgM signe l'atteinte, sinon c'est la comparaison des 2 sérologies et de l'évolution des taux qui signera l'atteinte.

- Recherche de l'agent causal au niveau de la P.L.
- Étude du placenta (conservé à 4 °C) : inoculation des villosités chorales dans le péritoine de la souris (confirmation de la toxoplasmose congénitale)

4 - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Devant un tableau septicémique : le diagnostic peut se poser avec toute INN à germe banal qui peut comporter les mêmes anomalies. Cependant la présence de certaines anomalies peut orienter : microcéphalie, chorioretinite.

Devant les atteintes mono ou paucisymptomatiques, il faut savoir évoquer de partie pris les EFP.

5- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

On distingue deux groupes : les EFP infectieuses et les EFP non infectieuses.

5-1 E.F.P. INFECTIEUSES :

Elles sont de 3 ordres : virales, parasitaire ou bactériennes.

On les regroupe sous l'appellation TORSCH.

Une prise en charge thérapeutique est proposée par chaque tableau.

A-LA TOXOPLASMOSE

L'immunisation maternelle ancienne confère au fœtus une protection absolue.

Le dépistage sérologique de l'infection toxoplasmique lors de l'examen prénuptial ou en début de grossesse permet de reconnaître les femmes ayant eu une immunisation antérieure à la conception et dont le fœtus est à l'abri.

La primo-infection toxoplasmique de la mère pendant la grossesse fait courir le risque d'une fœtopathie

L'infection maternelle se fait par ingestion de produits alimentaires contaminés (viande peu cuite) et lors de la cohabitation avec les chats.

La transmission de la toxoplasmose aux fœtus se fait exclusivement par voie placentaire à l'occasion d'une parasitémie maternelle qui constitue un réservoir de parasites et peut contaminer le fœtus après un certain délai.

La fréquence des atteintes fœtales est fonction de la date de contamination maternelle :

Premier trimestre : Peu fréquente, mais grave 14 %.

2e trimestre : Plus fréquente, moins grave.

3e trimestre : Encore plus fréquente, mais subclinique ou bénigne.

Les conséquences de l'infection fœtale:

- La mort fœtale in utero par infestation massive et précoce est possible.
- La forme évolutive polyviscérale rare (1 % des cas) associe ictère avec hépatosplénomégalie, thrombopénie, atteinte rénale, pulmonaire et oculaire. Son pronostic est grave.
- Forme à localisation oculo-encéphalitique comporte une hydrocéphalie ou une microcéphalie avec calcifications intracrâniennes identifiables à l'échographie transfontanellaire, à l'examen tomodensitométrique ou à l'IRM, une chorioretinite et parfois une microphthalmie. La PL montre une hypercytose avec hyperalbuminorachie. Elle évolue souvent vers la constitution de séquelles neurosensorielles
- Forme asymptomatique à la naissance : est la plus fréquente, se traduit par une chorioretinite ou par de simples calcifications intracrâniennes isolées.

Le diagnostic :

- Chez la femme enceinte, le diagnostic de primo-infection maternelle repose sur la mise en évidence d'une séroconversion qu'il faut affirmer et dater.

Le diagnostic est facile lorsque la surveillance systématique habituellement mensuelle montre l'apparition chez une femme séronégative d'anticorps spécifiques à un taux croissant.

Si on ignore l'état immunitaire antérieur, deux éléments peuvent aider au diagnostic de primo-infection :

- Présence d'IgM spécifiques témoigne d'une infection relativement récente.
 - Évolution du taux des anticorps à deux prélèvements successifs à 2 ou 3 semaines d'intervalle, l'augmentation des IgM affirme avec certitude l'infection récente, alors que l'ascension des IgG pourrait ne témoigner que d'une ré-infestation théoriquement sans danger pour le fœtus.
- Chez le fœtus le prélèvement du sang fœtal est effectué à partir de la 22^e SA semaine sous échographie. La présence d'IgM spécifiques, l'inoculation positive à la souris sont spécifiques de l'infestation fœtale. En revanche, l'absence d'IgM spécifiques n'élimine pas le diagnostic du fait de la synthèse retardée d'IgM par le fœtus.
- À l'accouchement, on pratique un prélèvement stérile du placenta qui sera inoculé à la souris.

Le tableau clinique :

*Forme évolutive polyviscérale : rares

-Ictère, hépato S.M -Coma convulsions -Pneumopathies interstitielles -Atteinte rénale

*Forme à localisation oculo-encéphalique avec hydrocéphalie ou microcéphalie, calcification intracrânienne, chorioretinites.

*Formes bénignes - Foyer de chorioretinites - simple calcification intra crânienne

*Les formes infracliniques sont les + fréquentes et correspondent le plus souvent à une contamination tardive de la deuxième moitié de la grossesse.

L'absence de manifestation clinique n'exclut pas l'apparition ultérieure de chorioretinite.

Les examens complémentaires : montrent

*NFS : thrombopénie

*FO : signes chorioretinite

*Rx crâne : calcification arci formes

*ETF, TDM : retrouvent- ces calcification -une dilatation ventriculaire

*LCR : Hypercytose >1000 élt/mm - Proteinorachie > 1 g/l -Recherche IGM spécifiques

*Sérologie maternelle et du nouveau-né

Chez le nouveau-né, le prélèvement sanguin sera fait dans les cinq premiers jours. Il permet d'une part une inoculation à la souris (dye test), d'autre part un dosage des anticorps antitoxoplasmiques avec recherche d'IgM spécifiques et étude de la charge immunitaire.

L'intérêt du dosage des IgM chez le nouveau-né réside dans l'impossibilité des IgM maternelles à franchir la barrière placentaire contrairement à ce qui se passe avec les IgG.

*Inoculation du placenta à la souris positive confirme la toxoplasmose fœtale.

Le traitement

L'interruption médicale de la grossesse est indiquée en cas d'atteinte fœtale sévère précoce et certaine.

Le traitement maternel par spiramycine (Rovamycine®) ou par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) à la dose de 2 à 3 g/J per os est administré jusqu'à l'accouchement

Le traitement postnatal fait appel en cas d'atteinte certaine à l'association MALOCIDE® (pyriméthamine) : 0,5-1mg/kg P.O une fois/j

ADIAZINE® (sulfadiazine) : 50-100 mg/kg/j

LEDERFOLINE* : acide folinique : 5 mg/kg IM 2 fois/semaine

La durée du traitement est de 2 ans

En cas de forme infraclinique, un traitement d'un an est proposé.

Surveillance régulière :

- 1 consultation/3 mois avec : examen clinique - F.O - Sérologie.

Traitement préventif : Conseiller aux filles non immunisées de manger de la viande non cuite, de jouer avec les chats afin de s'immuniser.

B-LA RUBÉOLE :

La rubéole constitue la plus classique des atteintes infectieuses embryofœtales.

Le Virus de la rubéole est virus RNA appartenant à la famille Togaviridae.

La fréquence est estimée à 1-4 /10 000 grossesses.

Comme le cas de la toxoplasmose, l'immunisation maternelle avant la grossesse confère au fœtus une protection absolue.

La rubéole pendant la grossesse peut se compliquer d'une embryofœtopathie plus ou moins sévère.

Les circonstances de diagnostic chez la femme enceinte sont variables. Il peut s'agir d'une rubéole clinique se manifestant par une éruption congestive, des polyadénopathies et des arthralgies, ou bien d'un contact d'une femme non immunisée avec un sujet atteint de rubéole.

En cas de primo-infection, le virus se transmet au fœtus par voie hématogène maternelle lors d'une virémie.

Le risque de passage transplacentaire est maximal en début et en fin de grossesse.

Le risque malformatif est d'autant plus élevé que l'infection est précoce en début de grossesse. Le risque d'infection fœtale est très élevé aux deux extrêmes de la grossesse.

Les réinfections chez une mère immunisée ne sont pas dangereuses pour le fœtus.

Conséquences de l'infection fœtale :

- La mort in utero avec avortement précoce peut survenir en cas d'infection massive très précoce.

- L'embryopathie se traduit par des malformations atteignant principalement trois organes cibles : l'œil (cataracte, rétinopathie), le cœur (hypoplasie de l'artère pulmonaire, canal artériel malformatif, coarctation de l'aorte) et l'oreille interne (surdité).

- La fœtopathie traduit l'infection tardive au cours du 2^e et du 3^e trimestre : hépatite avec ictère, splénomégalie, purpura, et thrombocytopénie, pneumonie, méningo-encéphalite, altération osseuse (bandes claires métaphysaires des os longs à la radiographie), microcéphalie et hypotrophie.

En fait, les signes peuvent s'associer et on parle d'embryofœtopathie; les séquelles neuropsychiques atteignent 15 % des enfants.

Diagnostic :

Au cours de la grossesse :

Comme dans la toxoplasmose, la surveillance sérologique d'une femme non immunisée peut mettre en évidence une séroconversion. Après un évènement laissant suspecter une infection rubéolique (éruption, contag...),

on pratique deux prélèvements sanguins chez la mère à un intervalle allant de 10 à 30 jours.

La mise en évidence d'IgM rubéoliques signe une infection récente, mais ces IgM sont fugaces et disparaissent en 3 à 6 semaines.

Après la naissance

Le diagnostic virologique se base sur l'isolement du virus dans le LCR et dans les sécrétions du nouveau-né (larmes, salive, urines). Le diagnostic sérologique se base sur le dosage des IgM totales et surtout sur la recherche d'IgM spécifiques.

Clinique

Les signes traduisent le moment de l'infection.

Le tableau associe essentiellement la triade du syndrome de Gregg :

*Malformations cardiaques : Communications inter auriculaire ou interventriculaire- Canal artériel persistant
- Hypoplasie Artère pulmonaire - Coarctation.

*Oreille interne : surdité de perception

* Œil : cataracte, rétinopathie, glaucome, microphthalmie.

La rubéole congénitale évolutive associe en plus un tableau de fœtopathie :

Atteinte hépatique= hépatite avec ictère

Atteinte neurologique = microcéphalie

Méningo-encéphalite.

Pulmonaire = pneumopathie interstitielle

Atteinte hématologique = paleur, purpura

La biologie

À côté d'une anémie - thrombopénie reposera sur la sérologie maternelle et du nouveau-né.

Les examens complémentaires seront demandés en fonction de l'atteinte (Rx crâne, ETF, FO, écho cœur).

Prévention :

Le seul moyen efficace pour supprimer l'embryofoetopathie rubéolique est représenté par la vaccination.

On préconise le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole (ROR) systématique à tous les nourrissons à 15 mois pour tenter d'enrayer les épidémies saisonnières.

Toute jeune femme en âge de procréer et réceptive à la rubéole (titre inférieur à 20 unités) devrait être vaccinée. Une contraception efficace doit encadrer la vaccination (un mois avant le vaccin, 2 mois après, car il s'agit d'un vaccin vivant atténué). Ne pas vacciner une femme enceinte.

C-LE CYTOMÉGALOVIRUS

L'infection à Cytomegalovirus de la femme enceinte fait courir au fœtus le risque d'une fœtopathie gravissime.

Contrairement à la toxoplasmose et à la rubéole, l'immunité maternelle ne confère pas au fœtus une protection absolue.

Les formes infracliniques sont de loin les plus fréquentes.

L'infection à CMV est très répandue : 50 à 70 % des femmes enceintes sont immunisées, 1 à 2 % des femmes enceintes séronégatives font une primo-infection pendant leur grossesse, le fœtus est alors contaminé une fois sur deux. L'infection congénitale grave survient plus volontiers en début de grossesse. Une réactivation peut survenir pendant la grossesse entraînant une infection fœtale généralement moins grave.

- Conduite à tenir :

Le diagnostic d'infection fœtale se fait par recherche de

CMV dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal par ponction du cordon sous échographie. La mise en évidence d'IgM spécifiques signe l'atteinte fœtale.

Chez le nouveau-né la confirmation diagnostique repose sur l'isolement du virus dans les urines, le sang, le pharynx, et le produit du lavage alvéolaire en cas de pneumonie. La sérologie est d'interprétation beaucoup plus difficile, on peut cependant rechercher les IgM spécifiques chez l'enfant. Une fois le diagnostic suspecté, l'isolement du nouveau-né des autres nouveau-nés s'impose ainsi que la désinfection du matériel et le lavage des mains.

Le tableau clinique :

* Forme généralisée de mauvais pronostic avec diffusion septicémique.

Hépatosplenomégali ictère, insuffisance hépatocellulaire

Pneumopathie interstitielle.

RCIU

Microcéphalie avec calcifications périventriculaires Choriorétinite.

* Forme discrète : surdité isolée ou retard psychomoteur

La biologie montre des anomalies hématologiques : anémie, hyperleucocytose, thrombopénie.CIVD.

Recherche de cellules cytomégaliennes dans les urines, gorge, LCR, Sang soit par culture soit par P.C.R.

Le diagnostic sérologique repose sur la mise en évidence des IgM (retrouvés des 80 %) les Ig G à eux seuls étant insuffisants.

Le traitement :

*Curatif : Reste symptomatique, les agents antiviraux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité = Ganciclovir – Cimevan -Interferon

*Préventif :

Transfuser par du Sang CMV négatif

Isolement des nouveau-nés atteints.

D-LA SYPHILIS :

La syphilis maternelle non traitée expose le fœtus et le nouveau-né au risque de syphilis congénitale. Le dépistage systématique et le traitement de la maladie en ont considérablement diminué le risque.

La fréquence de la syphilis maternelle est estimée entre 0,2 et 0,4 %.

La transmission de l'infection materno-fœtale se fait par voie hématogène transplacentaire. En cas d'infection acquise non traitée chez la femme, le Tréponème persiste dans le sang plus de 4 ans après la primo-infection. La transmission ne se fait généralement pas avant le 4e mois de gestation, les cellules de Langhans ayant un effet barrière.

L'infection fœtale est responsable d'un certain nombre de manifestations :

- Mort in utéro tardive avec lésions cutanées bulleuses sur le fœtus et parfois une anasarque foetoplacentaire.

- Accouchement prématuré.

- Infection anténatale évidente avec des manifestations cutané-muqueuses très contagieuses (pemphigus palmo-plantaire, coryza mucopurulent, syphilides, lésions périostiques avec fissures et ulcérations), des signes osseux réalisant une ostéochondrite prédominant aux genoux et aux coudes avec périostite donnant

parfois un tableau pseudo paralytique (pseudo paralysie de Parrot), des atteintes viscérales profondes hépatiques, rénales, sanguines avec anémie et thrombopénie.

Le risque maximal pour le fœtus est celui d'une syphilis maternelle récente non traitée (80 % de risque), en revanche, le risque d'infection fœtale peut être écarté en cas de syphilis ancienne bien traitée.

Diagnostic sérologique

Il repose sur les réactions sérologiques qui sont de 2 types :

La réaction de Bordet Wasserman (BW) et la réaction de Kline ou VDRL ou TPHA

Les réactions utilisées pour la surveillance et le contrôle du traitement sont le FTA-ABS et le TPHA.

Conduite à tenir :

Le traitement de la femme enceinte chez laquelle le diagnostic de syphilis est posé fait appel à la Benzathine pénicilline (Extencilline®) à raison de trois injections IM de 2,4 Millions à une semaine d'intervalle.

. Le traitement du nouveau-né cliniquement atteint est représenté par la pénicilline G pendant 15 à 20 jours à doses progressives pour éviter la réaction d'Herxheimer, certains auteurs utilisent la pénicilline G à doses pleines d'emblée (50 milles à 100 milles unités/kg/J).

La surveillance sérologique est pratiquée jusqu'à l'âge de 12 mois.

E-L'HERPÈS (HSV)

L'herpes néonatal touche 1-3 /10 000 N.

L'Herpès simplex virus existe sous 2 types : Le type 1 affectant plus particulièrement la muqueuse buccale et le type 2 prédominant dans le tractus génital. L'infection néonatale est due le plus souvent au virus de type 2.

Le mode de transmission est de 3 ordres :

Anténatal par voie ascendante (après rupture PDE ou transplacentaire).

Pernatal par contact avec les lésions génitales actives.

Post natal à partir des lésions herpétiques ou le plus souvent labiales.

Les conséquences de l'infection fœtales sont multiples :

- Avortement.
- Accouchement prématuré.
- Malformations, microcéphalie, calcifications intracrâniennes, chorioretinite et lésions cutanées peuvent s'associer.

Le pronostic est mauvais à court terme. Le risque malformatif est extrêmement rare.

À coté de la prématurité, du RCIU et d'un syndrome malformatif exceptionnel, l'infection néonatale se manifeste la 1re semaine de vie par :

Léthargie, irritabilité, difficulté d'alimentation - Eruption vésiculeuse - Défaillance polyviscérale. - Myélo encéphalite.

Cette forme est dramatique : 80 % mortalité et 50 % séquelles neurosensorielles

Elle peut être localisée avec méningo-encéphalite, convulsions et méningite lymphocytaire, une atteinte cutané-muqueuse faite de vésicules très riches en virus est possible.

Le diagnostic virologique repose essentiellement sur

l'isolement du virus (HSV) au niveau des lésions (vésicules) et sur la sérologie (recherche d'IgM spécifiques).

La présence de lésions génitales actives fait poser l'indication de césarienne avant la rupture des membranes.

Le traitement fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) I.V qu'on prescrit à la femme enceinte en cas de primo-infection herpétique.

En cas de diagnostic pendant la grossesse :

Si lésions génitales : césarienne avant rupture des membranes.

Si pas de lésions maternelles : accouchement par VB avec badigeonnage de la muqueuse vaginale avec une solution iodée/Bétadine.

S'abstenir de poser des électrodes sur le scalp.

À la naissance :

Éviter tout geste agressif et toute effraction cutanée.

Faire un bain de bétadine

Instillation de collyre antiviral : ZOVIRAX®

En cas d'atteinte : ZOVIRAX* (aciclovir) : 10-15mg/Kg/8h en IVL.

Des traitements adjuvants par l'interféron humain ou les gammaglobulines à titre élevé d'anticorps anti-HSV sont associés.

F -HÉPATITE B :

La transmission anténatale est rare.

La transmission du virus est essentiellement périnatale soit par contact avec le sang maternel, soit par déglutition des sécrétions lors du passage dans les voies génitales. L'allaitement est potentiellement contaminant, des particules virales étant présentes dans le lait maternel.

À côté de cette contamination verticale, la contamination peut être post natale et résulte d'une infection le plus souvent intra familiale.

L'infection du nouveau-né survenant dans les trois premiers mois est supposée résulter d'une transmission verticale.

Le traitement à la naissance repose sur :

- Injection d'immunoglobulines anti-HBs en IM dans l'heure qui suit la naissance : 2 ml -200UI.

- Première injection vaccinale en IM en un autre point.

L'allaitement est autorisé dès que la séroprophylaxie et la vaccination sont faites.

Les signes cliniques apparaissent tardivement (premiers mois de vie) ce qui rend compte de l'importance du traitement systématique en cas de mère porteuse de Ag Hbs.

À la naissance : Gamma Glob.anti Hbs : 0,3 ml/kg IM et Vaccin 1re dose

1 mois : Gamma Globulines et vaccin 2e dose

2 mois : Vaccin 3e dose

9 mois : contrôle de la séropositivité et Rappel vaccin.

La prévention reposerait sur le dépistage pendant la grossesse des femmes porteuses de l'Ag Hbs.

G-LA VARICELLE

La fréquence est de 7/10. 000..

Le risque de contamination se situe entre 0-9 % avant 20SA.

Le risque est majeur si varicelle maternelle apparaît

avant 5 j de l'accouchement ou 2 jours après l'accouchement.

Le tableau clinique = lésions cutanées à la face, tronc cuir chevelu

Traitement : - Gammaglobulines dans les soixante-douze heures suivant contagion 0,2 mg/kg. - Aciclovir ?

H-LE PARVOVIRUS B19

En 1984, il est montré pour la première fois la relation entre l'infection maternelle à Parvovirus B19 et la mort fœtale in utero par anémie, congestion cardiaque et anasarque. Les antigènes viraux ont pu être détectés dans le sérum, et dans les humeurs par immunofluorescence, ELISA etc.

Ce virus occasionne chez l'enfant et chez l'adulte différent tableau clinique : érythème infectieux, une crise aplasique, une arthrite, un purpura vasculaire, une pneumonie, etc....

Il entraîne dans 30-40 % des cas une anasarque fœto-placentaire liée à une anémie aiguë (traitement par des transfusions in utero ++).

I- HIV = INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

L'infection par le HIV est de plus en plus fréquente chez la femme enceinte surtout en Europe et aux USA La date de transmission de l'infection est encore mal connue, elle se transmet in utero probablement en fin de grossesse. Le mode d'accouchement n'a pas d'influence sur la transmission du virus. Le risque de transmission du virus est évalué entre 0 et 40 %.

Le nouveau-né est cliniquement asymptomatique, d'exceptionnelles observations d'infection néonatale avec retard de croissance intra-utérin, adénopathie et déficit immunitaire ont été rapportées.

Les signes cliniques apparaissent en moyenne vers l'âge de 4 à 6 mois.

Le tableau clinique est le plus souvent fait :

- Infection banale récurrente
- pneumopathies interstitielles
- Diarrhée chronique
- Adénopathies
- Hépatosplénomégalie

Le diagnostic sérologique par dosage des anticorps anti-HIV se fait par la technique ELISA, elle est sensible et rapide et en cas de positivité, elle demande la confirmation par Western blot ou par radio-immunoprécipitation (RIPA) qui permettent de détecter les anticorps spécifiques de certaines protéines virales (p18, p25, gp 110, gp 41). Mais une sérologie positive chez le nouveau-né peut être en rapport avec les anticorps maternels transmis, d'où l'intérêt de pratiquer des examens virologiques à partir de cultures de lymphocytes du sujet infecté.

Les techniques de détection des antigènes viraux après amplification PCR) sont prometteuses.

L'azidothymidine (Rétrovir®) est l'agent antiviral le plus utilisé dans le traitement de l'infection à HIV. Il est utilisé seul ou en association avec l'interféron alpha. D'autres agents antiviraux utilisés en association sont actuellement disponibles.

5-2 LES E.F.P. NON INFECTIEUSES :

A - MÉDICAMENTEUSES :

Plusieurs produits ont été incriminés. À titre d'exemple :

Thalidomide : Phocomélie et anomalies réductionnelles des os longs.

Anticonvulsifs/ Depakine® : Anomalie fermeture tube neural.

Anticoagulants/Dicoumariniques : Chondrodysplasie, brachydactylie.

Autres antivitamine K : Hémorragies en néonatal

Sels de lithium : Maladie d'Ebstein

Éviter de donner un médicament si doute.

B - LES PATHOLOGIES MATERNELLES :

Diabète gestationnel surtout type I lorsqu'il est mal équilibré : malformations fœtales spécifiques (Syndrome de régression caudale et Holoprosencéphalie)

Et d'autres, moins spécifiques : Anencéphalie, TGV.

Phénylcétonurie maternelle : microcéphalie.

Carences alimentaires : carence vitaminique telle que en acide folique qui entraîne des spina bifida.

C- LES MALFORMATIONS RADIO INDUITES

Elles sont les plus fréquentes, concernent le SNC (anencéphalie, hydrocéphalie décrite chez les animaux, chez l'être humain : microcéphalie, retard mental)

Le risque existe entre 8 et 25 semaines. Le risque est maximum au début de la grossesse pour des doses > 100 m Gray.

D-LES INTOXICATIONS :

Le syndrome d'alcoolisme fœtal : associe retard de croissance, des anomalies morphologiques (microcéphalie, brièveté des fentes palpébrales, nez court, pathologie des extrémités) et retard de développement psychomoteur.

CONCLUSION :

Les agressions que peuvent subir l'embryon et le fœtus sont multiples du fait de l'agent causal.

Elles entraînent des conséquences variées selon leur moment de survenue par rapport à la grossesse et selon leur type.

Les traductions cliniques sont souvent graves et ce en plus de l'absence souvent d'un traitement curatif.

C'est insister sur la bonne prise en charge des grossesses afin :

De pratiquer les sérologies systématiques.

De dépister certaines pathologies pouvant bénéficier d'un traitement in utero.

TESTS D'ÉVALUATION

1- Quelles sont les circonstances de survenue de l'infection toxoplasmique ?

2-Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui s'appliquent à la toxoplasmose ?

- A- La transmission du toxoplasme au fœtus se fait par voie génitale.
 - B- L'infection en début de grossesse est très fréquente.
 - C- L'atteinte est plus grave en fin de grossesse.
-

3 - Un nouveau-né à terme présente à la naissance un poids de 3000 g et un P.C. de 28 cm par ailleurs, l'examen clinique révèle une hépatosplénomégalie et un purpura. Ce nouveau-né peut être porteur :

- a- D'une syphilis congénitale.
 - b- D'une rubéole congénitale.
 - c- D'une toxoplasmose.
 - d- D'une infection à CMV.
 - e- D'une infection à HIV.
-

LA PRÉMATURITÉ

Prérequis

Les étapes du développement humain, croissance et maturation des organes (thème 15).

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Définir un nouveau-né prématuré et estimer par des données cliniques et para cliniques son terme.
- préciser les facteurs étiologiques d'une naissance prématurée.
- Assurer la prise en charge du prématuré sain.
- Dépister, prévenir et traiter les complications à court, à moyen et à long terme liées à la prématurité.
- Formuler un pronostic immédiat et ultérieur d'un nouveau-né prématuré.

Activités complémentaires

- Examiner 3 nouveau-nés prématurés en s'aidant des scores cliniques d'usage dans le service afin d'estimer leur terme.
- Analyser 2 dossiers obstétricaux d'accouchements prématurés afin de ressortir le ou les facteurs étiologiques de la prématurité.
- Examiner 5 nouveau-nés prématurés afin de dépister les éventuelles complications et de proposer des conduites de prise en charge.
- Assister à la prise en charge en consultation externe de 3 anciens prématurés afin d'évaluer leurs développements staturo-pondéral et psychomoteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. Voyer M et Magny JF. La prématurité. Elsevier, paris, 1re édition, 1998.

2. Voyer et al. La prématurité. Encyclopédie médico-chirurgicale, 4-002-S-10, S-20, S-30, S-40, Elsevier, Paris, 1996.

INTÉRÊT DU SUJET :

La prématurité constitue un problème de santé publique dans le monde et en Tunisie, par sa fréquence et ses complications à court, à moyen et à long terme particulièrement chez le grand prématuré. Son incidence est comprise entre 5 et 8 % des naissances. La mortalité reste élevée malgré les progrès enregistrés avec un taux environ de 20 %.

OBJECTIF N° 1 : DÉFINIR UN NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ ET ESTIMER PAR DES DONNÉES CLINIQUES ET PARA CLINIQUES SON TERME

- Un nouveau-né est prématuré lorsqu'il naît avant 37 semaines de gestation révolues calculées à partir du 1er jour des dernières règles.
- La limite de viabilité d'une naissance a été fixée par l'OMS à un terme supérieur à 22 semaines et/ou à un poids de naissance supérieur à 500 g.
- Entre 22 et 28 semaines, on parle de très grande prématurité; entre 28 et 32 semaines, on parle de grande prématurité et entre 32 et 37 semaines, on parle de prématurité moyenne.
- La date des dernières règles étant sujette à une certaine incertitude, l'estimation du terme d'un prématuré a un intérêt thérapeutique et pronostique et repose sur des données cliniques et para cliniques.

1.1. DONNÉES CLINIQUES :

Elles découlent de l'anamnèse de la mère et de l'examen clinique du nouveau-né.

1.1.1.DATE DES DERNIÈRES RÈGLES :

Le premier jour de la date des dernières règles de la mère peut représenter un élément fiable de détermination du terme de la grossesse lorsqu'elle est précise. Cependant, l'oubli, les cycles irréguliers, les saignements du premier trimestre et l'aménorrhée d'allaitement sont des facteurs pouvant rendre cette donnée peu fiable.

1.1.2.DATE DE FÉCONDATION :

Actuellement, avec le développement de la procréation médicalement assistée, la date de la fécondation peut être connue et peut de ce fait représenter un des moyens les plus fiables de détermination du terme.

1.1.3.CRITÈRES CLINIQUES DE MATURATION :

Après la naissance, il est possible par l'examen clinique de préciser le degré de maturité d'un nouveau-né. L'évaluation des critères morphologiques et neurologiques précisés par les scores de Farr (annexe 1) et de Ballard (annexe 2) peut déterminer le terme d'un nouveau-né avec une marge d'erreur de 2 semaines.

1.1.3.1.Critères morphologiques : (annexe 1)

- Ils portent sur l'étude de la peau, des œdèmes des extrémités, du lanugo, des oreilles, des organes génitaux externes, des mamelons et des plis plantaires.
- Chez le prématuré, la peau est fine, transparente, laissant voir les vaisseaux au niveau de l'abdomen. Les œdèmes des extrémités sont habituels; en dessous de 34 semaines, les plis plantaires et le tissu mammaire sont inexistantes.

1.1.3.2.Critères neurologiques : (annexe 2)

- Ils sont déterminés à partir de l'examen neurologique d'un nouveau-né bien éveillé, calme, ne présentant pas de détresse vitale et de préférence le 3e jour de vie.
- Ils portent sur l'étude du tonus actif, du tonus passif et des réflexes primaires et évoluent en fonction du terme.
- Le tonus actif est évalué par l'étude du redressement de la tête, du tronc et des membres inférieurs.
- Le tonus passif est évalué par l'étude de la posture et du retour en flexion des avant-bras, par la manœuvre talon-oreille, par l'estimation des angles poplités et de dorsiflexion du pied et par la recherche du signe du foulard.

1.2. DONNÉES PARACLINIQUES :

• L'échographie obstétricale :

Elle peut estimer l'âge de la grossesse par la mesure de la longueur craniocaudale de l'embryon et de la longueur fémorale du fœtus. Sa marge d'erreur augmente au fur et à mesure que la grossesse évolue. Réalisée avant 12 semaines, elle représente un des moyens les plus fiables de détermination du terme.

1.2.2. L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME (EEG) :

Peut déterminer avec précision (marge d'erreur de 1 semaine) le terme, mais nécessite une interprétation par un neurophysiologiste expérimenté.

OBJECTIF N° 2 : CITER LES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DE L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ (ANNEXE 3) :

- L'accouchement prématuré peut être soit spontané secondaire à l'action d'un ou de plusieurs facteurs soit médicalement consentie (prématurité induite).
- Certains de ces facteurs sont directement responsables de l'accouchement prématuré, d'autres le favorisent.
- Les facteurs directement responsables les plus fréquents sont les infections maternelles et la rupture prématurée des membranes.
- La prématurité dite « délibérée » par décision médicale pour extraire un fœtus à un environnement nocif et/ou pour sauvetage maternel est devenue de plus en plus fréquente en raison des progrès accomplis en néonatalogie. Les causes de cette prématurité sont surtout le retard de croissance intra-utérin et les pathologies maternelles gravidiques et chroniques.

OBJECTIF N° 3 : ASSURER LA PRISE EN CHARGE DU PRÉMATURÉ SAIN :

- Environ 2 prématurés sur 3 ne présentant aucune complication autre que leur prématurité sont dits sains. La prise en charge de ces enfants passe par une alimentation entérale progressive, un nursing et un suivi de leur croissance post natale.
- L'alimentation du prématuré doit être adaptée à ses besoins et à ses capacités digestives. Le meilleur nutriment reste le lait maternel. Les nouveaux laits pour prématurés sont de plus en plus satisfaisants, car de composition adéquate et riche en immunoglobulines A. Ces nutriments peuvent être apportés par gavage gastrique continue pour les moins de 32 semaines, par gavage discontinu pour les moins de 34 semaines et par biberons pour les plus de 34 semaines. La surveillance de la tolérance digestive se fera par le contrôle régulier des résidus gastriques et des selles.
- La croissance pondérale est appréciée par la prise quotidienne du poids portée sur une courbe du poids en fonction de l'âge postnatal. La prise pondérale idéale est de 25 à 35 g par jour. La croissance crânienne est appréciée par la prise hebdomadaire du périmètre crânien porté aussi sur une courbe de périmètre crânien en fonction de l'âge postnatal. La prise crânienne idéale est de 0.5 cm par semaine.
- Nursing : le positionnement par des billots, les massages huileux, l'usage de bonnets, de chaussettes et de sparadrap non agressifs sont tous des gestes simples de nursing qui permettent d'éviter à ces enfants les complications de l'alitement prolongé (escarres et déformations des membres et des zones d'appui).
- favoriser les contacts avec les parents, en encourageant les manipulations maternelles, y compris dans l'incubateur.

OBJECTIF N° 4 : DÉPISTER, PRÉVENIR ET TRAITER LES COMPLICATIONS A COURT, A MOYEN ET A LONG TERME LIEES A LA PRÉMATURITÉ.

• LES COMPLICATIONS À COURT TERME :

Elles résultent d'une immaturité de constitution et de fonctionnement des organes et conditionnent le pronostic immédiat. En fonction du degré de cette immaturité et du ou des organes concernés, le nouveau-né prématuré manifestera les signes cliniques et paracliniques correspondants.

4.1.1.L'HYPOTHERMIE :

Le nouveau-né prématuré est exposé à l'hypothermie du fait de l'immaturité de ses centres de thermorégulation, de la minceur de son pannicule adipeux, de l'absence de graisse brune, de son incapacité à frissonner avec en plus une insuffisance des réserves énergétiques.

Elle se définit par une température rectale inférieure à 36 °C.

Elle favorise la survenue des apnées, des hypoglycémies, et d'autres complications de la prématurité.

Dès la naissance, la « chaîne du chaud » doit fonctionner : ambiance réchauffée pour la réanimation en salle de naissance, assèchement de la peau par un linge stérile et préchauffé avec un bonnet sur la tête et mise en incubateur préchauffé dans l'unité d'hospitalisation, de façon à maintenir sa température entre 36° 5 et 37 °C.

4.1.2.LES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES :

4.1.2.1.La maladie des membranes hyalines :

Elle est l'apanage du prématuré du fait d'une immaturité de formation du surfactant pulmonaire. Elle se manifeste par une détresse respiratoire immédiate. La radiographie du thorax montre un micro granité et un bronchogramme aérien et la gazométrie montre une hypoxie.

Son traitement repose sur la supplémentation en surfactant exogène en plus de l'assistance ventilatoire.

Sa prévention repose sur l'administration anténatale aux mères en menace d'accouchement prématuré de corticostéroïdes (corticothérapie anténatale).

4.1.2.2.Le retard de résorption du liquide pulmonaire :

Il s'observe plus fréquemment chez le prématuré en raison d'une insuffisance de sécrétion de catécholamines et d'une plus grande fréquence de naissances par césarienne.

Il se manifeste essentiellement par une tachypnée d'évolution rapidement favorable sous oxygénothérapie.

4.1.2.3.L'infection pulmonaire :

L'infection peut être la cause de l'accouchement prématuré et est plus fréquemment de localisation pulmonaire. Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec la maladie des membranes hyalines, mais chez le prématuré elle peut s'associer à celle-ci. Le diagnostic est étayé par les résultats du bilan infectieux et le traitement repose sur une antibiothérapie efficace.

4.1.2.4.Les apnées du prématuré :

L'apnée se définit par un arrêt respiratoire supérieure à 20 secondes. Elle peut être centrale due à une immaturi-

té des centres respiratoires avec arrêt des mouvements thoraciques, obstructive avec arrêt du flux aérien et persistance des mouvements thoraciques ou mixtes.

Elle répond aux stimulations cutanées, mais peut nécessiter une ventilation artificielle. Elle est prévenue par les xanthines respiratoires (citrate de caféine : 20 mg/kg en dose de charge et 5 mg/kg/j en dose d'entretien) qui sont généralement utilisées jusqu'à 35 semaines.

4.1.3.LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

Le prématuré est particulièrement susceptible à l'infection, en l'occurrence nosocomiale, en raison de la finesse de ses barrières naturelles, de l'immaturité de son système immunitaire et de l'insuffisance de transfert des immunoglobulines G maternelles. Le long séjour hospitalier, les techniques invasives et l'antibiothérapie à large spectre d'utilisation facile sont des facteurs qui favorisent l'infection nosocomiale chez le prématuré.

Les mesures d'asepsie doivent être rigoureuses dans une unité isolée. La transmission des germes se faisant par contact, la technique de lavage des mains doit être rigoureuse et la « chaîne du propre » doit être respectée par tous.

4.1.4.LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES :

4.1.4.1.L'hypoglycémie :

Définie par une glycémie < 0.4 g/l (< 2.2 mmol/l), elle est plus fréquente chez le prématuré en raison d'une faiblesse de ses réserves glycogéniques. Elle est souvent asymptomatique dépistée par la pratique systématique et régulière d'une glycémie à la bandelette réactive. Elle peut, cependant, se manifester par des accès de cyanose voire même des convulsions.

Sa prévention par des apports glucidiques, mais aussi protidiques et lipidiques, fournis soit par l'alimentation parentérale soit orale lorsque l'alimentation orale devient possible, et ceci pour éviter les lourdes séquelles neurologiques.

4.1.4.2.L'hypocalcémie :

Définie par une calcémie < 80 mg/l (< 2 mmol/l), elle est fréquente chez le prématuré en raison de la faiblesse de son stock en calcium qui se constitue essentiellement au cours du dernier trimestre. Elle est souvent asymptomatique, mais peut se manifester par des trémulations, des accès d'hypertonie et un allongement de l'espace QT. Elle doit être dépistée par un dosage de la calcémie et corrigée par une supplémentation suffisante en calcium et en vitamine D.

4.1.4.3.L'hyperbilirubinémie :

90 % des prématurés font un ictère physiologique par immaturité hépatique nécessitant une simple photothérapie. Cependant, l'ictère chez le prématuré peut être précoce et grave en cas de rupture de son homéostasie (infection, détresse respiratoire, acidose) et nécessiter une exsanguino-transfusion.

4.1.4.4.Les autres complications métaboliques :

Plus rares sont l'hyponatrémie (< 130 meq/l) par perte urinaire de sodium et l'hyperglycémie (> 1.8 g/l) transitoire de mécanisme souvent infectieux, mais aussi une immaturité transitoire de leur réponse hépatique et pancréatique face aux fluctuations de la glycémie.

4.1.5.LES COMPLICATIONS DIGESTIVES :

4.1.5.1.L'iléus fonctionnel du prématuré :

Il est dû à un retard de maturation de l'innervation intrinsèque et extrinsèque de l'intestin et se manifeste par des résidus gastriques majorés, un météorisme abdominal et à la radiographie de l'abdomen sans préparation une distension aérique globale.

4.1.5.2.L'entérococolite ulcéro-nécrosante :

C'est une pathologie grave qui consiste en une nécrose hémorragique de la muqueuse intestinale entraînant souvent une ulcération de la paroi intestinale. C'est une affection multifactorielle, dans la genèse de laquelle on incrimine : l'ischémie intestinale, l'infection intestinale et l'alimentation entérale inadéquate. Elle se manifeste par une altération de l'état général, un abdomen ballonné et sensible, des résidus verts et une rectorragie d'apparition tardive. La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une distension intestinale et parfois une pneumatose intestinale (liséré d'air sous-muqueux) confirmant ainsi le diagnostic. Une leucopénie et une augmentation de la protéine C-réactive sont souvent observées. Les germes incriminés sont les anaérobies et les bacilles gram négatifs qui sont assez souvent isolés dans les selles et le sang. Les risques sont dans l'immédiat un état de choc infectieux et une péritonite par perforation et tardivement une sténose digestive.

Le traitement est urgent, doit être institué dès la suspicion diagnostique et repose sur une nutrition parentérale exclusive prolongée, une aspiration digestive douce et continue, une antibiothérapie parentérale visant les germes en cause et parfois une résection-anastomose chirurgicale.

4.1.6.LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES :

Elles conditionnent le pronostic et leur fréquence est inversement proportionnelle au terme du nouveau-né.

4.1.6.1.L'hémorragie intraventriculaire :

L'autorégulation du débit sanguin cérébral étant absente chez le prématuré ; il s'ensuit que toute augmentation du flux sanguin systémique s'accompagne d'une augmentation du flux cérébral. Les vaisseaux à parois très minces, de la zone germinative tapissant les ventricules latéraux, vont alors déverser du sang à l'intérieur des ventricules. L'hémorragie intra ventriculaire est généralement asymptomatique et doit être dépistée par la pratique systématique d'une échographie transfontanellaire. Elle peut se résorber sans problèmes ou être source de complications tardives (hydrocéphalie).

4.1.6.2.La leucomalacie périventriculaire :

Elle correspond à une ischémie de la substance blanche péri ventriculaire. Elle est souvent asymptomatique et doit être recherchée par l'échographie transfontanellaire et l'électroencéphalogramme. L'imagerie par résonance magnétique permet d'évaluer l'étendue des lésions. Elle est souvent génératrice de séquelles neuro-sensorielles tardives.

• LES COMPLICATIONS À MOYEN TERME :

4.2.1.L'anémie secondaire du prématuré :

Elle peut être

- précoce arégénérative par déficit en érythropoïétine

apparaissant les premières semaines de vie, majorée par la spoliation liée aux prélèvements sanguins pour différents dosages biologiques nécessités par l'état du nouveau-né et par la demi-vie plus courte des hématies (60 jours)

- ou tardive essentiellement par carence en fer et en folates apparaissant vers le 2e mois de vie.

Le traitement curatif peut consister en des transfusions de culots globulaires surtout lorsqu'il y a une altération des signes vitaux et le traitement préventif repose sur la supplémentation en érythropoïétine, en fer et en folates.

4.2.2.LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE :

C'est une insuffisance respiratoire chronique comportant des signes respiratoires anormaux et une oxygénodépendance persistants après le 28e jour de vie ou la 36e semaine d'âge corrigé chez un prématuré ayant été ventilé pendant la première semaine de vie. Son étiopathogénie fait intervenir plusieurs facteurs, dont la toxicité de l'oxygène, le barotraumatisme, l'œdème pulmonaire et l'inflammation pulmonaire. L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence des râles sibilants et la radiographie du thorax des images de fibrose et d'emphysème pulmonaire. Sa prise en charge repose sur une ventilation non agressive, des bronchodilatateurs, de la corticothérapie, de la kinésithérapie respiratoire et parfois des diurétiques.

• LES COMPLICATIONS A LONG TERME :

Elles sont rares, conditionnent le pronostic ultérieur et s'observent essentiellement au cours du suivi multidisciplinaire des prématurés après leur sortie de l'hôpital.

4.3.1.LES COMPLICATIONS SENSORIELLES :

- La cécité par rétinopathie du prématuré (ROP) : Sa pathogénie fait intervenir l'alternance hyperoxie-hypoxie et l'immaturité rétinienne. Elle nécessite une surveillance systématique des fonds d'yeux à partir de la cinquième semaine de vie compte tenue de la nécessité éventuelle d'un traitement au laser.
- La surdité favorisée par l'ischémie, l'hyperbilirubinémie et les médicaments ototoxiques doit être dépistée par l'examen ORL, l'étude des otoémissions et du potentiel évoqué auditif.
- Quelques troubles du langage d'étiopathogénie mal élucidée ont été aussi décrits.

4.3.2.LES COMPLICATIONS NEURO-DÉVELOPPEMENTALES :

Elles sont en partie secondaires aux complications neurologiques immédiates et sont dépistées par un suivi régulier au long cours du développement neurologique, psychologique et intellectuel de l'enfant. Elles comportent les troubles moteurs spastiques, les troubles du comportement, et le retard mental.

4.3.3.LE RETARD STATURO-PONDÉRAL :

Il est l'apanage des prématurés hypotrophiques et doit être recherché par une prise systématique du poids et de la taille lors du suivi d'un ancien prématuré. Sa fréquence varie avec le degré de trophicité du prématuré et se situe à l'âge de 2 ans aux alentours de 10 à 20 %.

OBJECTIF N° 5 : FORMULER UN PRONOSTIC IMMÉDIAT ET ULTÉRIEUR D'UN NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ :

5.1. PRONOSTIC IMMÉDIAT :

Il est fonction du terme et des complications intercurrentes et du niveau des soins. En Tunisie, le manque d'unités de niveau 3 a fait que le taux de mortalité est situé aux alentours de 30 – 50 % pour les grands prématurés et de 80 % pour les très grands prématurés.

5.2. PRONOSTIC ULTÉRIEUR :

Il est surtout lié aux complications tardives qui sont en terme de fréquence, inversement proportionnelles à l'âge gestationnel :

- la dysplasie broncho-pulmonaire peut être à l'origine d'un asthme et de broncho-pneumopathies à répétition.
- Les complications sensorielles sont à l'origine de difficultés scolaires et éducationnelles.
- Les anomalies neuro-développementales sont responsables de troubles du comportement, de l'attention et de la coordination.

CONCLUSION :

Le prématuré est un nouveau-né à risque, son pronostic est surtout lié à son âge gestationnel. Il est réservé en cas de grande prématurité avec une mortalité élevée et risque accru de séquelles notamment neurosensorielles.

La qualité d'accueil du prématuré dès la salle de naissance et l'optimisation de la prise en charge en unités de soins intensifs spécialisées devrait en améliorer le pronostic.

La meilleure prévention reste la prévention de la prématurité.

ANNEXES

SCORE DE FARR

	0	1	2	3	4
Couleur de la peau	Rouge sombre	rose	Rose pâle	Pale	
Transparence de la peau	Nombreuses veinules très visibles sur l'abdomen	Veines visibles	1 ou 2 gros vaisseaux nettement visibles	1 ou 2 vaisseaux peu nets	Absence de veines visibles
Texture de la peau	Très fine et gélatineuse	Fine et lisse	Lisse et un peu épaisse avec desquamation superficielle	Épaisse avec craquelures des mains et des pieds	Parcheminée craquelures profondes Desquamation abondante
Œdème des extrémités	évident	Non évident, petit godet tibial	Absent		
lanugo	absent	Abondant, long et épais sur tout le dos	Clairsemé dans le bas du dos	Présence de surfaces glabres	Absent sur au moins la moitié du dos
Forme de l'oreille	Pavillon plat, rebord de l'hélix à peine ébauché	Début d'enroulement sur une partie de l'hélix	Enroulement complet de l'hélix, début de saillie de l'anthélix	Reliefs nets bien individualisés	
Fermeté de l'oreille	Pavillon pliable ne revenant pas à sa forme initiale	Pavillon pliable revenant lentement à sa forme initiale	Cartilage mince, l'oreille revient rapidement en place	Cartilage sur tout le bord, l'oreille revient immédiatement en place	
Organes génitaux externes masculins	Aucun testicule intrascrotal	Au moins un testicule abaissable	Au moins un testicule descendu		
Organes génitaux externes féminins	Grandes lèvres ouvertes, petites lèvres saillantes	Grandes lèvres incomplètement recouvrantes	Grandes lèvres bord à bord		
Tissu mammaire	Non palpable	Inférieur à 0.5 cm	Entre 0.5 et 1 cm	Supérieur à 1 cm	
Nodule mamelonnaire	Mamelon à peine visible, auréole absente	Mamelon net, auréole plane	Mamelon net, auréole surélevée	mamelon net, auréole de diamètre supérieure à 0.7 cm	
Plis plantaires	absents	Minces traits rouges sur la moitié antérieure de la plante	Plis plus marqués sur le tiers antérieur	Indentations sur les deux tiers antérieurs	Indentations profondes sur toute la plante

ANNEXE 2 : SCORE DE BALLARD

score	Âge gestationnel	score	Âge gestationnel	score	Âge gestationnel
5	28.1	15	35.9	25	40.3
6	29.0	16	36.5	26	40.6
7	29.9	17	37.1	27	40.8
8	30.8	18	37.6	28	41.0
9	31.6	19	38.1	29	41.1
10	32.4	20	38.5	30	41.2
11	33.2	21	39.0	31	41.3
12	33.9	22	39.4	32	41.4
13	34.6	23	39.7	33	41.4
14	35.3	24	40.0	34	41.4

MATURITÉ PHYSIQUE

points	-1	0	1	2	3	4	5
Peau	Friable, transparente	Gélatineuse, rouge, transparente	Lisse, rose, veines visibles	Desqu superf et/ou exanth. peu de veines	Zones pâles et fissurées. veines rares	Parcheminée avec fissures	Plissée avec fissures profondes
Lanugo	aucun	rare	abondant	S'éclaircit	Régions glabres	Glabre	
Plante des pieds	Talon-orteil 40-50 mm -1 <40 mm -2	>50 mm pas de plis	Plis à peine visibles	Pli transverse antérieur seulement	Plis 2/3 antérieurs	Toute la plante est plissée	
Seins	Non perceptibles	À peine perceptibles	Auréole plate, pas de bouton	Auréole plissée, bouton 1-2 mm	Auréole surélevée bouton 3-4 mm	Auréole complètement développée, bouton 5-10 mm	
Œil oreille	Paupières soudées lâches -1 serrées -2	Paupières ouvertes, oreille plate pliée	Rebord s'arrondit mou, peu élastique	Rebord arrondi, mou, élastique	Rebord bien forme, bonne élasticité	Rebord épais, oreilles fermes	
OGE-M	Scrotum plat lisse	Scrotum vide, pas de stries	Test en haut du canal, stries rares	Testicules migrants, stries rares	Testicules descendus, stries nettes	Testicules suspendus, stries profondes	
OGE-F	Clitoris saillant, lèvres plates	Clitoris saillant, lèvres petites	Clitoris saillant, lèvres petites et grandes	lèvres petites et grandes saillantes	Grandes lèvres > petites lèvres	Couverture complète clitoris et petites lèvres par les grandes	

Maturité neuromusculaire

	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)	>90°	90°	80°	45°	30°	0°	
Arm Recoil		180°	140-180°	110-140°	90-110°	<90°	
Popliteal angle	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
seart Sign							
Heel to Ear							

Score	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Semaines	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

Facteurs directement responsables			Facteurs favorisants	Décision médicale
obstétricaux		généraux		
Anomalies du contenu	anomalies du contenant	<ul style="list-style-type: none">• infections générales• infections urinaires• infections génitales• fièvre isolée	<ul style="list-style-type: none">• primiparité• parité > 4• grossesse illégitime• conditions de vie défavorables• âge < 18• âge > 35atcd de prema et/ou d'hypotrophie	<ul style="list-style-type: none">• diabète• iso-immunisation Rh• hypotrophie évolutive• toxémie gravidique• pathologie chronique :<ul style="list-style-type: none">- cardio- néphro
<ul style="list-style-type: none">• grossesses multiples• placenta praevia• hydramnios	<ul style="list-style-type: none">• malf utérines• déf utérines??• béance cerv			
↓	↓	↓		
rupture prématurée des membranes				

TESTS D'ÉVALUATION

Test n° 1 : Les complications métaboliques de la prématurité sont :

A/hypochlorémie

B/hypoglycémie

C/hyperglycémie

D/hypocalcémie

E/hyperbilirubinémie

Encercler la ou les bonnes réponses.

Test n° 2 : Un prématuré de 30 semaines âgé de 15 jours a présenté subitement deux épisodes successifs de rectorragie. Son examen trouve : un état général altéré, une température à 36.5 °C, un rythme cardiaque à 180 /mn, un rythme respiratoire à 60 cycles/mn, un abdomen ballonné et sensible sans hépatosplénomégalie.

1/Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

2/Quels sont les signes cliniques qui ont appuyé votre hypothèse ?

3/Quel est l'examen complémentaire qui peut étayer votre diagnostic ? Que montre-t-il ?

4/Quels risques immédiats court ce nouveau-né ?

5/Quelles mesures thérapeutiques faut-il entreprendre immédiatement ?

Test n° 3 : Énumérez deux complications à moyen terme liées à la prématurité ?

Test n° 1 : B – C – D – E
 1/entérococolite ulcéro-nécrosante.
 2/altération de l'état général, rectorragie et abdomen ballonné et sensible.
 3/radiographie de l'abdomen sans préparation, pneumatose intestinale et distension intestinale.
 4/choc infectieux, péritonite par perforation.
 5/alimentation parentérale exclusive.
 Test n° 2 :
 aspiration digestive douce et continue et les antibiotiques visant les anaérobies et les bacilles gram négatifs.
 Test n° 3 : Anémie tardive et dysplasie broncho-pulmonaire.

RÉPONSES

LE RISQUE PÉRINATAL

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1 - Définir le risque périnatal et justifier le principe de l'approche fondée sur la notion de risque.
- 2 - Définir les paramètres épidémiologiques suivants : la naissance, l'âge gestationnel, la prématurité, la post-maturité, le faible poids de naissance, le très faible poids de naissance, l'hypotrophie fœtale et la macrosomie fœtale, la mortinatalité, la mortalité néonatale précoce, la mortalité néonatale tardive, la mortalité périnatale, la mortalité maternelle directe, la mortalité maternelle indirecte.
- 3 - Reconnaître par l'interrogatoire et par l'examen clinique de la femme enceinte les facteurs entraînant un risque périnatal.
- 4 - Indiquer les composantes de la prise en charge d'une grossesse à risque.
- 5 - Citer 2 exemples de grossesses à risque justifiant une prise en charge particulière.

INTRODUCTION :

Le risque périnatal est le risque de morbidité et de mortalité auquel sont exposés la femme enceinte et le fœtus pendant la grossesse puis la mère et le nouveau-né pendant et après l'accouchement.

Le principe d'approche fondé sur la notion de risque trouve sa justification en matière de soins périnataux : n'ayant pas les moyens d'offrir à toutes les femmes enceintes ni à tous les nouveau-nés sur l'ensemble du territoire tunisien des soins périnataux sophistiqués, il est important d'identifier les situations maternelles et néonatales à risque afin de pouvoir les diriger pour leur prise en charge en milieu spécialisé.

1- PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

- La naissance : définit l'expulsion d'un fœtus pesant 500 g et plus et/ou d'âge gestationnel supérieur ou égal à 22 semaines d'aménorrhée.
- L'âge gestationnel : c'est l'âge de la gestation évalué en semaines d'aménorrhée à partir du premier jour des dernières règles et/ou par l'échographie précoce de datation du premier trimestre.
- Le nouveau-né prématuré : c'est le nouveau-né de moins de 37 semaines complètes.
- Le nouveau-né post terme : c'est le nouveau-né de 42 semaines complètes ou plus.
- Le nouveau-né de faible poids de naissance : pèse moins de 2500 g à la naissance.
- Le nouveau-né de très faible poids de naissance : pèse moins de 1500 g à la naissance.
- L'hypotrophie fœtale : concerne les nouveau-nés dont le poids de naissance se situe au-dessous du 10ème percentile de la courbe de croissance intra-utérine

(quel que soit l'âge gestationnel) (cf cours « Anomalies de la croissance intra-utérine »).

- La macrosomie fœtale : concerne les nouveau-nés dont le poids de naissance se situe au-dessus du 90ème percentile de la courbe de croissance intra-utérine.
 - La mortinatalité est le nombre de mort-nés (M.N = aucun signe vital à la naissance) exprimé par rapport à 1000 naissances totales (naissances vivantes + mort-nés)
 - La mort néonatale précoce survient pendant les sept premiers jours de la vie (jours complets).
 - La mort néonatale tardive survient entre le 7e et le 28e jour complets. Elles sont exprimées toutes les deux par rapport à 1000 naissances vivantes.
 - La mortalité périnatale englobe les mort-nés et les morts néonatales précoces. Elle est exprimée par rapport à 1000 naissances totales.
 - La mortalité maternelle directe : c'est la mort maternelle occasionnée par une pathologie en rapport avec la grossesse, l'accouchement ou le post-partum (42e jour). Exemple : mortalité maternelle par éclampsie.
 - La mortalité maternelle indirecte : c'est la mort maternelle en rapport avec une pathologie aggravée par l'état grévide. Exemple : mortalité maternelle par décompensation d'une cardiopathie rhumatismale.
- Elles sont toutes les deux exprimées par rapport à 100 000 naissances vivantes.

2 – LE RISQUE PÉRINATAL :

De nombreuses études épidémiologiques effectuées un peu partout dans le monde (France, Grande-Bretagne, États-Unis d'Amérique) ont permis de cerner les facteurs de risque qui ont des conséquences néfastes sur la santé de la femme enceinte et du fœtus et de la mère et du nouveau-né. Ces facteurs pourraient être groupés en plusieurs rubriques.

2.1 - LE MODE DE VIE :

Au premier rang de ces facteurs de risque sont d'abord les conditions socio-économiques défavorables. Celles-ci agissent de plusieurs façons : nutrition insuffisante, pathologie maternelle en rapport avec la mauvaise hygiène, mauvaise surveillance de la grossesse, procréation à un âge trop précoce, trop tardif et trop fréquemment par défaut de planification des grossesses, travail maternel éreintant, etc.

Souvent ces facteurs sont intriqués et la morbidité périnatale y est plus fréquente de même que la prématurité et l'hypotrophie fœtale.

Certains fléaux (l'alcoolisme, la consommation de drogues et à un moindre degré l'abus de tabac), apanage des sociétés défavorisées ou marginales exposent non seulement au risque de morbidité accru, mais exposent également au risque de malformations (malformations du nouveau-né de mère alcoolique, passage transplacentaire du virus HIV- SIDA des mères qui se droguent vers leur fœtus, hypotrophie du nouveau-né de mère tabagique, etc.).

2.2 - L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE MATERNEL :

A - L'ÂGE MATERNEL :

Lorsque l'âge maternel est inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans, le risque de morbidité périnatale est accru en particulier le risque d'aberration chromosomique (trisomie 21 : par exemple). Le risque est minimum entre 20 et 30 ans.

B - LA TAILLE MATERNELLE :

Lorsque la mère mesure moins de 150 cm, même en dehors de tout état pathologique, le risque de morbidité périnatale est également accru (exemple : accouchement dystocique).

C - LE GROUPE SANGUIN MATERNEL :

Le fait d'être du groupe sanguin Rhésus négatif ne constitue un facteur de risque en soi que pour les mères qui procréent avec des sujets Rh (+) ;

les risques de mort périnatale et d'ictère nucléaire ont été amoindris par : le dépistage systématique des mères rhésus négatif, le groupage systématique des nouveau-nés à la naissance et l'administration de gammaglobulines anti-D chez les mères Rhésus (-) non immunisées donnant naissance à des bébés de groupe sanguin Rhésus positif.

2.3 - L'ÉTAT PATHOLOGIQUE MATERNEL :

Le risque périnatal peut être lié à la pathologie maternelle à proprement parler ou à l'usage maternel des médicaments.

L'effet nocif ou tératogène des médicaments administrés à la femme enceinte et entraînant des malformations ou des anomalies fœtales ou néonatales est bien démontré par l'expérimentation animale et par les études épidémiologiques. L'embryopathie à la thalidomide est l'exemple le plus connu de l'effet tératogène des médicaments. Les médicaments impliqués sont les agents neurotropes, les hormones, les anticoagulants, les antitumoraux, etc. En ce qui concerne les pathologies maternelles, l'HTA et le diabète sont parmi celles qui préoccupent le plus l'obstétricien et le néonatalogue en raison de leur fréquence et de leur gravité.

A - L'HYPERTENSION MATERNELLE (HTA) ET LA TOXÉMIE GRAVIDIQUE OU PRÉÉCLAMPSIE.

Elles représentent un risque important de mort fœtale in utero et d'hypotrophie et également un risque de mortalité maternelle par éclampsie (convulsion par HTA, état de mal convulsif, coma). Bien traitées, elles comportent un risque moindre, la croissance intra-utérine étant souvent retardée. Elles sont à l'origine d'un taux important de prématurité médicalement consentie avec toutes ses conséquences.

B - LE DIABÈTE MATERNEL :

Il était redoutable quant au pronostic fœtal, il l'est beaucoup moins en raison d'un meilleur contrôle du diabète et d'une meilleure surveillance fœtale pendant la grossesse qui ont diminué le risque de mortalité périnatale, de morbidité néonatale et le risque de malformations (cardiaques, neurologiques, squelettiques).

C - L'ÉPILEPSIE :

Le problème essentiel de l'association épilepsie et grossesse est celui de la fréquence plus élevée de malformations chez le fœtus de mère épileptique attribuée aux médicaments utilisés (exemple : défaut du tube neural dû à l'acide valproïque). Néanmoins certaines anomalies faciales et digitales seraient dues à l'épilepsie elle-même. Quant au pronostic maternel, il semblerait que la fréquence des crises pourrait augmenter au cours du premier trimestre et au cours du travail.

D - PATHOLOGIE INFECTIEUSE MATERNELLE :

- Les embryofœtopathies du groupe TORCH (cf. module infections néonatales).
- Les infections bactériennes : (cf. module sur les infections néonatales).

E - AUTRES PATHOLOGIES MATERNELLES :

On peut citer d'autres maladies qui peuvent influencer le pronostic périnatal : l'hyperthyroïdie (hypotrophie fœtale, thyrotoxicose).

L'hypothyroïdie maternelle non traitée (risque d'altération du QI de son enfant).

2.4 - FACTEURS OBSTÉTRICAUX MATERNELS :

A - ANTÉCÉDENTS OBSTÉTRICAUX :

Les pertes périnatales répétées, les naissances prématurées dans les antécédents obstétricaux maternels exposent la grossesse en cours aux mêmes risques.

L'existence d'un utérus cicatriciel expose aux risques de rupture utérine et à la mortalité maternelle et fœtale.

En ce qui concerne la parité, la première grossesse comporte le risque le plus élevé, la 2e le risque le plus bas puis il monte régulièrement atteignant à la 5e grossesse le risque de la première.

B - GROSSESSE ACTUELLE :

L'excès de hauteur utérine qu'il soit dû à un état d'hydramnios ou à l'existence d'une grossesse multiple s'accompagne d'un risque élevé d'accouchement prématuré. À l'inverse, le défaut du développement de la hauteur utérine en rapport avec une hypotrophie fœtale ou un oligoamnios accroît le risque de morbidité périnatale.

L'hydramnios peut être la conséquence d'une atrésie intestinale ou d'un défaut de déglutition fœtale lie à une maladie neurologique ou musculaire.

L'oligoamnios peut être secondaire à une agénésie rénale bilatérale ou à une polykystose rénale bilatérale grave.

Les hémorragies du 2e trimestre de la grossesse essentiellement par placenta praevia exposaient au risque de mortalité maternelle fœtale et néonatale. La pratique systématique de l'échographie prénatale permet actuellement le diagnostic anténatal des anomalies d'insertion placentaire et leur prise en charge appropriée. La rupture prématurée des membranes peut être la conséquence d'une infection materno-fœtale; cette rupture expose aussi au risque infectieux secondaire. Une anomalie de longueur du cordon ombilical peut être néfaste sur le plan de la morbidité fœtale; le syndrome d'immobilité fœtal avec cordon court, arthrogrypose, et ectopie testiculaire se présente souvent par le siège et traduit une maladie neurologique ou musculaire du fœtus.

2.5 - ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

Certaines atteintes pathologiques de la fratrie constituent des facteurs de risque, car elles peuvent récidiver au cours des grossesses suivantes chez le fœtus ou chez l'enfant après la naissance. Leur présence dans la fratrie incite donc à les rechercher chez l'enfant in utero et à décider de certaines mesures fonctions de la nature de l'atteinte grâce au diagnostic anténatal. Ce dernier peut être échographique ou sur tissu prélevé par biopsie du trophoblaste ou sur cellules amniotiques prélevées et cultivées. Le diagnostic prénatal et le conseil génétique peuvent aboutir à une interruption de la grossesse ou une surveillance postnatale ou un traitement (cf module les maladies héréditaires et le conseil génétique).

2.6 - RISQUE LIÉ AUX POLLUANTS ÉCOLOGIQUES ET AUX RADIATIONS.

A- LES RADIATIONS IONISANTES

L'effet nocif des radiations ionisantes est prouvé expérimentalement et dans l'espèce humaine. Les explosions atomiques d'Hiroshima ont conduit aux constatations suivantes : les effets observés sont fonction de la distance séparant le point d'impact et le sujet atteint. À l'intérieur d'un périmètre inférieur à 2000 mètres, le taux de malformations congénitales était de 13 %. Dans un périmètre inférieur à 1200 mètres, on retrouvait 7 cas de microcéphalie sur 11 nouveau-nés.

- L'avortement : l'œuf peut être détruit les 2 premières semaines de la gestation et un avortement s'ensuit.
- Les effets génétiques : on peut voir des anomalies structurales ou numériques des chromosomes.
- Les malformations : frappant surtout le système nerveux.
- Le risque oncogène : il paraît réel à beaucoup d'auteurs et pourrait être deux fois plus important que chez les sujets témoins pendant la première décennie de la vie.

B - LES SUBSTANCES TOXIQUES :

- Le mercure : connu depuis Hippocrate. Le fœtus présente un RCIU et ultérieurement des manifestations neurologiques (convulsions, ataxie, syndrome choréique, arriération mentale).
- Les insecticides : parmi les insecticides seuls les hydrocarbures chlorés, dont le DDT sont dangereux du

fait de la lenteur de leur métabolisme et leur stockage dans le tissu adipeux.

- L'alcoolisme : plusieurs tableaux cliniques peuvent être vus :

- le syndrome de sevrage : irritabilité, anxiété, tremulations voire convulsions
- le syndrome d'alcoolisme fœtal aigu, associant une dépression respiratoire majeure cyanose et hypotonie
- le syndrome d'alcoolisme fœtal chronique où le taux de malformations est élevé.

3 - COMPOSANTES DE PRISE EN CHARGE D'UNE GROSSESSE A RISQUE :

Quelle que soit la grossesse à risque dépistée, elle sera soumise à un protocole de surveillance qui comportera quatre composantes :

- 1) l'appréciation de la croissance fœtale;
- 2) l'appréciation du bien-être fœtal;
- 3) l'appréciation de la maturité fœtale.
- 4) la recherche d'anomalies morphologiques

3.1- APPRÉCIATION DE LA CROISSANCE FŒTALE :

La mesure de la hauteur utérine est une méthode commode pour surveiller la croissance fœtale. Néanmoins, l'existence d'anomalies du volume du liquide amniotique ainsi que la survenue de grossesses multiples faussent son appréciation. C'est l'échographie obstétricale du 2e et du 3e trimestre qui nous permettra de nous assurer d'une croissance fœtale normale par l'appréciation de la biométrie fœtale =

B.I.P. : ou diamètre bipariétal (Cf. annexe 1)

D.A.T. : ou diamètre transversal de l'abdomen,

F. : le fémur mesuré dans sa plus grande hauteur.

3.2 - APPRÉCIATION DU BIEN-ÊTRE FŒTAL :

A - APPRÉCIATION DES MOUVEMENTS ACTIFS DU FŒTUS :

Perçus par la mère dès la 18e semaine, un peu plus tard chez la primipare, les mouvements actifs peuvent faire l'objet d'une évaluation par la mère qui en réalisera le décompte : leur diminution fera évoquer l'installation d'une souffrance fœtale.

Le diagnostic de vie fœtale repose, à l'échographie, sur l'étude des mouvements respiratoires et des battements cardiaques : fréquence, régularité : les mouvements actifs témoignent plutôt du bien-être fœtal.

B - ENREGISTREMENT DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL :

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal à travers la paroi abdominale de la mère et l'étude des tracés obtenus par enregistrement spontané ou par stimulation à l'ocytocine permettant de mettre en évidence une souffrance fœtale au cours de la grossesse.

3.3 - APPRÉCIATION DE LA MATURITÉ FŒTALE :

L'évaluation de la maturité fœtale concerne essentiellement la maturité pulmonaire qui mettra à l'abri de la survenue de maladie des membranes hyalines. La corti-

cothérapie administrée à la mère en anténatal (bétaméthasone 12 mg en intramusculaire à 24 heures d'intervalle) a permis de prévenir la maladie des membranes hyalines sinon d'en diminuer la gravité.

C'est la surveillance par tous ces paramètres qui permettra d'éviter la mort fœtale in utero par maladie fœtale maternelle et d'extraire un nouveau-né viable exposé au minimum de risque.

3. 4- LA RECHERCHE D'ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

La mesure de la clarté nucale à l'échographie du premier trimestre permet de dépister certaines aberrations chromosomiques.

L'échographie morphologique du deuxième trimestre sera conduite de façon systématique et concernera tous les organes = le système nerveux central, les poumons, le cœur, les reins, les extrémités, etc.

4- DEUX EXEMPLES DE GROSSESSES A RISQUE JUSTIFIANT UNE PRISE EN CHARGE PARTICULIÈRE :

- la surveillance d'une grossesse immunisée dans le système rhésus
- la surveillance d'une femme enceinte ayant donné naissance à un nouveau-né porteur d'une méningo-myélocèle isolé à l'occasion d'une grossesse antérieure.

4.1 - SURVEILLANCE D'UNE GROSSESSE IMMUNISÉE DANS LE SYSTÈME RHÉSUS :

Il s'agit d'une femme enceinte immunisée dans le système Rhésus :

- détermination répétée des titres des anticorps sériques au cours de la grossesse
- étude du liquide amniotique prélevé par amniocentèse qui permet d'établir la concentration des pigments biliaires ou mieux la densité optique (indice optique) à reporter sur le diagramme établi par Liley en fonction du terme en semaines de grossesse (cf. diagramme de Liley en annexe 2). L'appréciation de l'hémoglobine et de la bilirubine sur le sang du cordon à la naissance confirmera le degré d'atteinte du fœtus.

4.2 - SURVEILLANCE D'UNE FEMME

ENCEINTE ayant donné naissance à un nouveau-né porteur d'un méningomyélocèle isolé à l'occasion d'une grossesse antérieure (sans autre malformation majeure sans anomalies mineures ni dysmorphie faciale)

Il ne s'agit pas d'un fœtus porteur d'une aberration chromosomique, car il ne s'agit pas d'un syndrome polymalformatif. La détermination du caryotype par amniocentèse n'est pas nécessaire.

En raison du risque de récurrence chez la fratrie d'un enfant porteur de méningo-myélocèle il faudrait essayer d'identifier cette malformation en prénatal.

- 1) par le dosage de l'alpha-fœto-protéine par amniocentèse pratiquée entre 16 et 18 semaines d'aménorrhée;
- 2) par l'étude échographique au 2e trimestre de la grossesse, on peut objectiver le méningo-myélocèle et apprécier l'éventuelle association à une hydrocéphalie.

TESTS D'ÉVALUATION

OBJECTIFS I :

I-Parmi les caractères suivants, indiquer ceux qui concernant le risque périnatal :

- 1- la morbidité et la mortalité fœtale
 - 2- la morbidité et la mortalité néonatale,
 - 3- la morbidité et la mortalité infantile,
 - 4- la mortalité maternelle.
-

II- Une ou plusieurs définitions proposées sont correctes.

Répondre laquelle ou lesquelles parmi les définitions sont correctes et remplir l'espace correspondant sur la feuille de réponse.

A - si seulement les définitions (1), (4) et (5) sont correctes.

B - si seulement (1) et (4) sont correctes.

C - si seulement (2) et (3) sont correctes.

D - si seulement (4) est correcte.

E - si un autre complément autre que ceux indiqués en A, B, C et D est correct.

- 1 - la naissance est l'expulsion d'un fœtus qui pèse 500g ou plus.
 - 2 - l'âge gestationnel est l'âge de la gestation évalué en semaines à partir du dernier jour de la date des dernières règles.
 - 3 - le nouveau-né de faible poids de naissance est un nouveau-né qui pèse moins de 2000g à la naissance.
 - 4 - le nouveau-né qui présente une hypotrophie fœtale est un nouveau-né qui se situe au-dessous du 10ème percentile de la courbe de croissance intra-utérine pour le poids.
 - 5 - le nouveau-né prématuré est un nouveau-né de moins de 37 semaines complètes d'âge gestationnel.
-
-

II. 2- Une ou plusieurs définitions proposées sont correctes.

Répondre laquelle ou lesquelles parmi les définitions sont correctes et remplir l'espace correspondant sur la feuille de réponse.

- 1 - le nouveau-né post mature est un nouveau-né qui naît à 40 semaines complètes ou plus.
 - 2 - le nouveau-né présentant une macrosomie fœtale se situe au-dessus du 90e percentile sur la courbe pondérale de croissance intra- utérine.
 - 3 - un nouveau-né de très faible poids de naissance est un nouveau- né qui pèse moins de 1500g à la naissance.
 - 4 - la mortinatalité est le nombre de mort-nés par rapport à 1000 naissances vivantes.
 - 5 - la mortalité périnatale est le nombre de mort-nés et le nombre de morts des sept premiers jours de la vie (pas complets) par rapport à 1000 naissances vivantes.
-
-

II.3 - Une ou plusieurs définitions proposées sont correctes.

Répondre laquelle ou lesquelles parmi les définitions sont correctes et remplir l'espace correspondant sur la feuille de réponse.

- 1 - La mortalité néonatale tardive survient entre 7 et 28 jours de vie complets, elle est exprimée par rapport à 1.000 naissances vivantes.
 - 2 - la mortalité maternelle est exprimée par rapport à 10.000 naissances
 - 3 - La mortalité maternelle est exprimée par rapport à 10.000 naissances vivantes.
 - 4 - la mortalité maternelle englobe la mortalité maternelle directe et indirecte rapportée à 100.000 naissances vivantes.
-
-

OBJECTIF III

Pour chacune des questions numérotées ci-dessous, indiquez par

A - si la proposition est associée seulement avec X

B - si la proposition est associée seulement avec Y

C - si la proposition est associée à la fois avec X et Y

D - si la proposition n'est associée ni à X ni à Y.

X s'accompagne d'une mortalité maternelle élevée.

Y s'accompagne d'une mortalité périnatale élevée.

1 - le diabète maternel.

2 - la toxémie gravidique,

3 - la cardiopathie rhumatismale maternelle,

4 - les antécédents maternels d'accouchements prématurés répétés,

5 - la grossesse multiple,

6 - l'utérus cicatriciel.

7 - l'hydramnios,

8 - le placenta praevia

9 - l'âge maternel entre 20 et 30 ans.

OBJECTIF IV :

IV.1 - Parmi les éléments suivants, indiquer celui ou ceux qui permettent la surveillance du bien-être fœtal :

1 - l'échographie fœtale,

2 - les mouvements actifs.

3 - l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal,

4 - la ponction du liquide amniotique

IV.2 - Parmi les éléments suivants, indiquer celui ou ceux qui peuvent

fausser l'appréciation de la croissance fœtale par la mesure de la hauteur utérine :

1 - la prématurité

2 - la macrosomie fœtale,

3 - l'hydramnios

4 - l'hypotrophie fœtale,

5 - l'oligoamnios,

6 - la grossesse multiple.

Objectif V :

Répondre par vrai ou faux pour les propositions suivantes :

1 - l'appréciation du taux de bilirubine sérique sur le sang du cordon permet d'évaluer le degré d'atteinte fœtale dans l'iso-immunisation rhésus.

vrai ☐ faux ☐

2 - l'appréciation du taux d'hémoglobine sur le sang du cordon permet d'apprécier la sévérité de l'atteinte fœtale dans l'iso-immunisation rhésus.

vrai ☐ faux ☐

3 - le diagramme de Liley est construit à partir du taux de la bilirubine dans le liquide amniotique, il permet d'évaluer le degré de l'atteinte fœtale dans l'iso-immunisation rhésus.

vrai ☐ faux ☐

4 - l'évaluation de l'alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique permet le diagnostic de méningo-myélocèle.

vrai ☐ faux ☐

5 - l'évaluation du caryotype dans le liquide amniotique permet le diagnostic de méningo-myélocèle.

vrai ☐ faux ☐

RÉPONSES OBJECTIF I :

(1) - (2) - (4).

RÉPONSES OBJECTIF II:

II.1 (réponse A)

II.2 (réponse C)

II.3 (réponse B)

RÉPONSES OBJECTIF III :

(1) : réponse B

(2) : réponse C

(3) : réponse A

(4) : réponse B

(5) : réponse C

(6) : réponse C

RÉPONSES OBJECTIF IV

IV.1 = (1), (2) et (3).

IV.2 = (3), (5) et (6).

RÉPONSES OBJECTIF V

(1) : réponse Vrai

(2) : réponse Vrai

(3) : réponse Vrai

(4) : réponse Vrai

(5) : réponse Faux

RÉPONSES