

**UNIVERSITE DU BURUNDI**



---

**FACULTE DE MEDECINE**

**SYLLABUS DU COURS DE PEDIATRIE  
BAC V  
75 HEURES**

**Dr Alice NDAYISHIMIYE  
Chargé de Cours.  
BUJUMBURA,**

**BUJUMBURA, Mai 2024**

## TABLE DES MATIERES

<b>I<sup>ère</sup> PARTIE : PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES DE L'ENFANT .....</b>	<b>3</b>
CHAPITRE 1 : DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT .....	3
CHAPITRE 2 : RETARD DE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR .....	11
CHAPITRE 3 : INFIRMITE MOTRICE CEREBBRALE .....	16
CHAPITRE 4 : CONVULSIONS CHEZ L'ENFANT .....	23
CHAPITRE 5 : EPILEPSIES .....	30
CHAPITRE 6 : HYDROCEPHALIES .....	36
<b>II<sup>ème</sup> PARTIE : VACCINATION.....</b>	<b>44</b>
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA VACCINATION .....	44
CHAPITRE 2 : TYPES DE VACCINS .....	49
CHAPITRE 3 : PEV DU BURUNDI .....	54
CHAPITRE 4 : VACCINATION DES GROUPES SPECIFIQUES .....	57
<b>III<sup>ème</sup> PARTIE : GENETIQUE.....</b>	<b>64</b>
CHAPITRE 1 : ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES CONSTITUTIONNELLES .....	64
CHAPITRE 2 : CONSEIL GENETIQUE .....	73
CHAPITRE 3 : RISQUE GENETIQUE ET MALADIES MONOGENIQUES .....	75
<b>IV<sup>ème</sup> PARTIE : HEMATOLOGIE .....</b>	<b>79</b>
CHAPITRE 1 : ANEMIES FERRIPRIVES .....	79
CHAPITRE 2 : DREPANOCYTOSE .....	88
<b>V<sup>ème</sup> PARTIE : CANCERS DE L'ENFANT .....</b>	<b>98</b>
CHAPITRE 1 : MALADIE DE HODGIKIN .....	98
CHAPITRE 2 : LYMPHOME DE BURKITT DE L'ENFANT .....	103
CHAPITRE 3 : LEUCEMIES .....	108
<b>VI<sup>ème</sup> PARTIE : PATHOLOGIES CARDIAQUES.....</b>	<b>113</b>
CHAPITRE 1 : ENDOCARDITES INFECTIEUSES .....	113
CHAPITRE 2 : PERICARDITES AIGUES .....	121
CHAPITRE 3 : RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU .....	133
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>142</b>



# I<sup>ère</sup> PARTIE : PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES DE L'ENFANT

## CHAPITRE 1 : DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT

### Objectifs pédagogiques

- **Evaluer le développement psychomoteur du jeune enfant**
- **Repérer les anomalies du développement**

### 0. INTRODUCTION

Chez le jeune enfant (dans les deux ou trois premières années), le développement moteur va de pair avec le développement psychique (c'est-à-dire intellectuel et relationnel), d'où le terme un peu ambigu couramment utilisé de développement psychomoteur. Si chez l'enfant normal comme chez l'enfant déficient mental le développement est habituellement homogène, il n'en est pas moins vrai que le développement intellectuel est indépendant du développement moteur, en particulier postural.

Ce développement spectaculaire correspond à un « programme » préétabli (identique chez tous les enfants) dont la chronologie dépend de l'équipement neurologique de chacun et de l'influence de l'environnement.

Le médecin doit **apprécier** le développement des jeunes enfants et repérer les anomalies significatives.

Le développement de l'enfant ne correspond pas à l'accumulation, mois après mois, de diverses acquisitions mais au franchissement de certains paliers qui le font passer à un nouveau stade de son évolution et à une organisation différente de ses activités. Ce sont ces différents stades qu'il faut essayer de repérer.

Des certificats de santé doivent être établis aux 4<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 24<sup>èmes</sup> mois et doivent mentionner l'appréciation du développement psychomoteur de l'enfant.

### 1. QUELQUES REPERES DU DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

#### 1) De la naissance a 4 mois

Apparition du sourire-réponse vers 4/6 semaines, sourire électif au visage humain et non plus simple mimique («sourire aux anges») puis rire aux éclats vers 4 mois.

Très tôt également, des vocalises qui correspondent à des états de bien-être et accompagnent souvent les sourires.

Sourires et vocalises déclenchent chez l'adulte des réactions qui relancent l'activité du bébé. L'établissement de ce «dialogue» (ou interactions) est évidemment essentiel tout au cours du développement.

Acquisition de la poursuite oculaire qui est possible sur 180° à 2 mois.

Découverte des mains vers 3 mois : le nourrisson devient capable, en jouant avec ses mains, de refaire volontairement une action découverte un peu par hasard. Le même schéma se reproduira ultérieurement avec les objets.

Tenue de la tête à 3 mois, aussi bien lorsqu'il est maintenu en position assise qu'en procubitus où il redresse la partie supérieure du tronc en s'appuyant sur les avant-bras ; à 4 mois, il se tient en appui sur les mains, la tête est non seulement stable mais parfaitement droite, c'est-à-dire horizontale.

## **2) De 4 a 9 mois**

### 1°) Posture

Entre 4 et 6 mois, il apprend à rouler, d'abord du ventre sur le dos puis du dos sur le ventre.

Entre 6 et 8 mois, il acquiert successivement la tenue assise avec appui des mains, la tenue assise sans aucun appui puis la possibilité de s'asseoir seul.

A partir de 6 mois, il ne s'effondre plus en position debout, poussant sur ses pieds ; à 9 mois, il se tient bien debout avec appui.

C'est également entre 6 et 9 mois qu'il commence à se déplacer au sol de diverses manières : il roule, pivote en position assise, rampe, «crapahute», se lance à 4 pattes.

### 2°) Langage

Vers 6 mois : «roulades» a re.

A 7/8 mois, apparition de syllabes redoublées, universellement identiques : a ta a ta, a ba a ba, a ma a ma. Ces productions spontanées (apparaissant également chez les enfants sourds) deviennent progressivement des mots signifiants par le sens que leur donnent les parents dans leurs échanges avec le nourrisson.

### 3°) Coordination oculomotrice

#### a) Développement de la préhension

A 5 mois, le bébé tend la main vers l'objet qui lui est offert et le prend ; à 6 mois, il commence à attraper les objets qu'il voit.

A 7 mois, il a beaucoup progressé : il est capable de passer un objet d'une main dans l'autre, de prendre un objet dans chaque main, de jouer avec ses pieds, d'enlever ses chaussons.

La préhension s'affine. Pour prendre une pastille déposée sur la table, il acquiert, à 9 mois, une préhension normale avec l'utilisation de la pince pouce-index.

#### b) Sociabilité

A 6 mois, il commence à distinguer ce qui est familier et ce qui est inhabituel, hostile (?) : lieux, objets, personnes ; il est facilement inquiet et a besoin d'être rassuré. Le médecin commence à être accueilli avec méfiance. A 8/9 mois, c'est la période de «l'angoisse de séparation».

L'acquisition de la notion de permanence des objets est fondamentale. Toute une série de jeux témoignent de ce palier : il recherche des yeux l'objet tombé et le réclame, il retrouve un objet caché sous une serviette, il participe au classique «coucou !».

Sociable, il fait les gestes d'au revoir, merci, bravo.

### 3) De 9 a 24 mois

#### 1°) Posture

Il tenait debout à 9 mois. A 10 mois, il se met debout seul s'il a un appui, commence à se déplacer vers 12 mois s'il est aidé et à 15 mois, fait ses premiers pas.

Entre 18 et 24 mois, il apprend à monter les marches puis à les descendre, d'abord main tenue puis seul.

Au même âge, il commence à pousser le ballon du pied puis à shooter.

#### 2°) Langage

A un an, son vocabulaire comporte trois mots. Son vocabulaire s'enrichit de façon assez variable d'un enfant à l'autre ; en moyenne, il dispose d'une dizaine de mots à 18 mois.

Entre 21 et 24 mois, apparaissent les premières associations de mots, c'est-à-dire les phrases : d'abord deux mots (papa pati, bébé tombé), puis plusieurs mots ; lorsqu'il est le sujet, il se nomme par son prénom.

En fin de deuxième année, il comprend «tout» ce que disent les parents ; il est en tout cas capable de montrer son nez, ses yeux.... et reconnaît quelques images sur un livre, qu'il montre ou qu'il nomme.

### 3°) Coordination oculomotrice

A cet âge, il est nécessaire d'avoir un minimum de matériel pour apprécier correctement ses acquisitions : tasse métallique, cubes, pastille, flacon.

Vers 10/12 mois, il explore tout ce qui lui est proposé : battant de la clochette dans le test BL mais aussi stéthoscope, trousseau de clés....

A 15 mois, il vide la tasse de ses cubes et la remplit. Il commence à empiler, d'abord 2 cubes à 15 mois puis, avec la précision du geste, 6 cubes à 24 mois. Il met également la pastille dans le flacon à 15 mois mais est incapable de la retirer, comme le renard de la fable, si le goulot est étroit. A 18 mois, il a compris qu'il suffit de retourner le flacon.

Face à la planche à encastrement, il enlève le rond à 10 mois, le remet à 12 mois, le carré à 21 mois seulement, les 3 pièces (rond, carré, triangle) à 24 mois. A 18 mois, il a compris la manœuvre du retournement de la planchette et s'y adapte.

### 4°) Sociabilité

A 12 mois, c'est un «clown» qui répète les actes (ou les grimaces) qui ont fait rire.

A 21 mois, il imite les actions des adultes, bricole comme papa, se coiffe ou fait le ménage comme maman.

Entre 15 et 18 mois, il fait de grand progrès sur le plan de l'autonomie : il boit seul à 15 mois, commence à se servir d'une cuillère à 18 mois ; il acquiert également à cet âge la propreté.

**Tableau I : Etapes du développement de l'enfant en fonction de l'âge dans les différents domaines du développement d'avant 3mois à 7 mois**

	Avant 3 mois	3 à 4 mois	5 mois	6 à 7 mois
Développement Moteur	Tient sa tête quelques instants,  Activité surtout réflexe	Tenue de tête	Tiens assis avec appui :  «position dite du trépied »	Tiens assis sans appui  Retournés dos-ventre et ventre-dos
Préhension	Réflexe ou Grasping	Début préhension de contact	Préhension volontaire, cubito-palmaire  Porte l'objet à la bouche	Préhension digito-palmaire,  Passe l'objet d'une main à l'autre
Développement Langage	Sons végétatifs (cris, pleurs, grognements), puis gazouillis à partir de deux mois (voyelles, puis consonnes)		Babillage (combinaison simple con-voy)	Babillage canonique:  « ba-ba-ba » ou « da-da-da »
Développement Affectif	Sourire aux anges puis sourire réponse vers 3 mois		Rit aux éclats	Joue à « coucou, la voilà »
Sommeil	21 heures	18 heures	15-16 heures	
Alimentation	6 à 7 repas	Repas 5	4 repas	

**Tableau II : Etapes du développement de l'enfant en fonction de l'âge dans les différents domaines du développement de 8 à 13 mois**

	8 à 9 mois	10 à 11 mois	12 à 13 mois
Développement Moteur	S'assied seul, fait éventuellement du quatre pattes	Rampe Se tient debout avec Appui	Marche
Préhension	Préhension radiopalmaire avec pince pouce index Mange un biscuit seul	Lâcher involontaire Boit au verre	Lâcher volontaire Saisit un 3ème cube en gardant les deux autres
Développement Langage	Babillage diversifié : combinaisons complexes con-voy	Compréhension premiers mots	Production premiers mots
Développement Affectif	Timidité avec les inconnus	Fait au revoir, bravo	Pointe du doigt un Objet
Sommeil	14 -15 heures		
Alimentation	4 repas		

**Tableau III : Etapes du développement de l'enfant en fonction de l'âge dans les différents domaines du développement de 15 à 30 mois**

	15 mois	18 mois	24 mois	30 mois
Motricité Générale	-Marche seul en trotinant  -Monte les escaliers à 4 pattes	-Monte/descend les escaliers avec aide  -S'assoit seul sur une chaise	-Court  -Donne un coup de pied dans le ballon	-Saute sur deux pieds  -Marche sur la Pointe
Motricité fine	Tour de 2 cubes	Empile 3 à 4 cubes	Tour de 6 cubes	Tour de 8 cubes
Graphisme	Gribouille spontanément		Copie un trait	Copie une croix
Développement Langage	-Jargon avec peu de mots intelligibles	10-12 mots comprend deux ordres simples	-Demande à boire et à manger -Associations de mots	Nomme 5 objets usuels
Développement Socio-affectif	-Enlève ses souliers  -Utilise la cuillère proprement	-Imite les gestes ménagers  -Propre le jour	-Lave et sèche ses mains,  -Habille sa poupée et la met au lit	-S'habille avec Aide

**Tableau IV : Etapes du développement de l'enfant en fonction de l'âge dans les différents domaines du développement de 3 à 6 ans**

	3 ans	4 ans	5 ans	6ans
Motricité Générale	Monte les escaliers en alternant le pas Fait du tricycle	Tient sur un pied	Saute à cloche - pied	-Fait du vélo -Marche le long d'une ligne
Motricité fine	Fait un pont avec 3 cubes	-Utilise des ciseaux -Boutonne sa veste	Fait une pyramide avec 6 cubes	Noue les lacets de ses souliers
Graphisme	-Copie le rond -Dessine un bonhomme têtard	-Copie le carré -Dessine un bonhomme en 3 parties	-Copie le triangle -Ecrit son prénom	Copie le Losange
Développement Langage	-Fait des phrases -Utilise le « je »	-Comprend : sur, sous, devant, derrière -Raconte une Histoire	-Nomme 4 Couleurs -Pose des questions sur la signification des mots	-Phonétisme complet -Développe le vocabulaire abstrait
Développement Socio-affectif	-Se déshabille seul -Se brosse les dents	-S'habille seul -Joue avec plusieurs enfants -Compare 2 longueurs et Compte jusqu'à 4	-Brosse et peigne ses cheveux Compare 2 poids et compte jusqu'à 10	-Nomme les jours de la semaine -Connaît la droite et la gauche sur lui

## **CHAPITRE 2 : RETARD DE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR**

### **Objectifs pédagogiques**

- Diagnostiquer un retard du développement psychomoteur
- Prendre en charge un retard du développement psychomoteur

### **1. Généralités**

Il s'agit d'un motif fréquent de consultation en neurologie pédiatrique. Face à un retard il faut l'affirmer, préciser sa sévérité, son caractère homogène ou inhomogène, en déterminer sa cause, orienter et planifier sa prise en charge

Le retard sera confirmé par l'utilisation de tests étalonnés dont la passation sera réalisée par le professionnel adéquat.

Le retard du développement peut concerner un seul aspect du développement (ex : retard de langage ou retard moteur isolés) ou concerner les différents aspects du développement (retard global du développement). La cause des retards de développement n'est pas toujours identifiée malgré un bilan étiologique détaillé dans 40 à 50 % des cas.

### **2. Définitions**

#### **1°) Retard Global du Développement**

Il s'agit d'un retard des acquisitions dans au moins deux domaines du développement de l'enfant (motricité fine et/ou globale, parole et/ou langage, cognition, socialisation) avec un écart significatif de deux déviations standards dans un test étalonné.

Ce terme est généralement réservé aux enfants de moins de 5 ans. Ce terme n'est pas synonyme de retard mental, Il peut s'agir d'un enfant présentant l'association de troubles spécifiques sans déficience intellectuelle.

#### **2°) Retard mental**

C'est un fonctionnement intellectuel général significativement inférieur à la moyenne ( $QI < 70$  soit  $< - 2ds$ ) accompagné de limitations significatives du fonctionnement adaptatif dans divers secteurs d'aptitude.

Ce terme s'applique généralement aux enfants de plus de 5 ans lorsqu'une évaluation psychométrique a été réalisée.

**N.B :** L'utilisation de tests évaluant les compétences intellectuelles est possible dès 3 ans mais généralement non interprétable de façon définitive chez les enfants déficients de moins de 5 ans.

### 3°) Troubles spécifiques des apprentissages

Les enfants peuvent présenter des troubles spécifiques du développement, dont les caractéristiques communes sont le fait d'intéresser une fonction cognitive en épargnant les autres domaines du développement, de survenir généralement en absence de lésions cérébrales ou de pathologies neurologiques avérées, chez des enfants au niveau intellectuel normal. Ces troubles sont généralement durables au cours du développement à l'origine d'un retentissement sur les apprentissages scolaires qui constitue le motif de consultation habituel.

On distingue par exemple selon la fonction cérébrale altérée :

- Un trouble spécifique du langage oral (intéressant le langage ou la parole)
- Un trouble de la lecture (appelé aussi Dyslexie)
- Un trouble de l'orthographe (appelé Dysorthographie)
- Trouble des aptitudes arithmétiques (appelé Dyscalculie)
- Troubles des habiletés motrices (traduisant un Trouble de l'acquisition de la coordination)
- Trouble de l'attention (Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité)

Ces troubles, fréquents, ont tendance à s'associer entre eux constituant des associations co-morbides (par ex : 40 à 50 % des enfants dyslexiques présentent un déficit de l'attention).

### **3. Retard du développement moteur isolé**

Dans les cas de retard psychomoteur dissocié on peut noter un retard du développement moteur isolé c'est-à-dire sans atteinte intellectuel. Dans ce cas, les signaux d'alerte sont:

- Absence de tenue de tête à 4 mois
- Une station assise non encore acquise à 9 mois
- Absence de marche à 18 mois

Devant un retard moteur isolé, les principaux diagnostics à évoquer sont:

- Les maladies neuro-musculaires : Amyotrophie spinale infantile, Myopathies
- Une atteinte du SNC avec expression à prédominance motrice

#### **4. Retard du développement du langage :**

En cas de retard de développement du langage, les signaux d'alerte sont :

- Une absence de babillage canonique à 9 mois,
- Une absence de mots à 15 mois,
- Incapacité de former des phrases à 3 ans

Devant un retard du langage, les principaux diagnostics à évoquer sont :

- Surdité
- Troubles Envahissants du Développement (Autisme..)
- Carences psychoaffectives sévères
- Affection neurologique acquise (Ex Syndrome de Landau Kleffner..)
- Retard Mental
- Troubles spécifiques du langage oral (TSLO) encore appelés dysphasies de développement

#### **5. Retard globaux du développement (RGD) et /ou Retard Mental (RM)**

Chez un enfant qui présente un retard des acquisitions psychomotrices, quelques signes d'appel peuvent orienter soit vers un RGD ou un retard mental, il s'agit notamment:

- chez l'enfant de moins de 2 ans, s'il existe un retard postural et un retard d'éveil
- chez l'enfant dont l'âge se situe entre 2 et 4 ans, la présence d'un retard de langage
-   partir de l'âge de 5 ans, l'existence des difficultés d'apprentissages comme la lecture, l'écriture, les mathématiques, etc

#### **6. Démarche diagnostique**

La première étape consiste à affirmer le retard mental et orienter le diagnostic étiologique suivant la chronologie de survenue. Il faut rechercher l'existence d'un  v nement pathologique anténatal, périnatal ou postnatal. Il faut mener une bonne anamnèse suivi par un bon examen clinique.

**1 ) L'anamnèse** devra préciser:

- le motif de consultation
- les antécédents familiaux et réaliser un arbre généalogique sur 3 générations (consanguinité, décès in utero, observation des parents ... )
- Les antécédents obstétricaux (consommation d'alcool, traitement antiépileptiques, ...) et périnataux

- Les facteurs environnementaux (la notion de bilinguisme ou pas, le niveau socio-économique des parents, le contexte éducatif et le mode de garde, le contexte affectif et relationnel)

Elle devra reconstituer l'histoire développementale de l'enfant :

- Les premières inquiétudes des parents (ou d'autres personnes proches de l'enfant) ; à quel âge ?
- Les notions de progrès ou de régression ?
- Les dissociations du développement
- Le sommeil,
- L'alimentation
- Le comportement

2°) L'examen clinique va porter sur:

- Les courbes de poids, taille, PC
- la recherche des dysmorphies (y compris chez les parents)
- l'examen de la peau et des phanères
- Un examen neurologique soigneux
- Examen physique complet: qui va rechercher notamment une splénomégalie, une hépatomégalie, une cardiopathie, des anomalies des organes génitaux externes...

Il va préciser également :

- Les capacités de communication (verbales et non verbales)
- Le phénotype comportemental (régressif, inhibition, hyperkinésie, attention limitée...)

Le niveau de développement de l'enfant est estimé par le clinicien et une demande d'évaluation des compétences cognitives et adaptative est demandée. Elle permet de confirmer le retard mental.

Un bilan neurosensoriel (recherche d'une atteinte visuelle et/ou auditive) est réalisé de façon systématique.

Au terme de cette première étape, il faut distinguer une pathologie fixée, d'une pathologie évolutive ou progressive et préciser l'étiologie suivant sa chronologie (postnatale, périnatale ou anténatale identifiée ou présumée)

3°) Examens paracliniques:

- un EEG de veille et de sommeil si histoire personnelle ou familiale compatible avec une épilepsie ou si notion de régression

- une IRM cérébrale si l'examen neurologique est anormal, s'il existe une anomalie du périmètre crânien (macrocéphalie ou microcéphalie), en cas d'épilepsie, de régression, de taches cutanées (tâches achromiques ou café au lait)
- un bilan métabolique si on retrouve la notion de régression ou de décompensation épisodique, de consanguinité, d'une histoire familiale compatible, en cas de signes viscéraux (viscéromégalie...). Il faudra également s'assurer que le « screening » néonatal a été réalisé correctement (dépistage hypothyroïdie, phénylcétonurie..)
- Caryotype : La présence d'un syndrome dysmorphique est souvent l'élément d'orientation

## **7. Prise en charge**

La prise en charge des enfants présentant un retard global du développement est le plus souvent globale et multidisciplinaire.

Il faudra agir sur le facteur étiologique éventuellement accessible (Ex : retard global du développement dans le cadre de carences affectives sévères ou traitement d'une hypothyroïdie non diagnostiquée à la naissance..)

L'intervention de professionnels paramédicaux (psychomotricité, orthophonie, éducateurs..) sera importante pour mobiliser les compétences de l'enfant, améliorer les fonctions défaillantes (motrices, linguistiques, sociales..) et permettre la mise en place des stratégies de compensation.

La prise en charge psychothérapique aura un double objectif de soutien de l'environnement familial et de traitement des troubles psychiques (primitifs ou secondaires) que présente l'enfant.

Cette prise en charge multidisciplinaire pourra se faire en ambulatoire avec la nécessité d'une coordination de la part du médecin.

## CHAPITRE 3 : INFIRMITE MOTRICE CEREBBRALE

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une infirmité motrice cérébrale
- Orienter la prise en charge en cas d'infirmité motrice cérébrale

### 1. DEFINITION

**L'infirmité motrice cérébrale** est un trouble du mouvement et de la posture dû à une lésion non évolutive du cerveau immature (survenu par convention avant 2 ans) selon la définition anglo-saxonne du terme « cerebral palsy ».

Lorsque la fonction intellectuelle est gravement atteinte on parle aujourd'hui d'**Infirmité Motrice d'Origine Cérébrale (IMOC)** pour faire la distinction avec l'Infirmité

Motrice Cérébrale (IMC). Cependant ces distinctions n'apportent pas un éclairage parfait : un enfant atteint d'une encéphalopathie évolutive est-il IMC ou IMOC ? Il est donc préférable d'employer le terme de « cerebral palsy » en précisant les déficiences et leur origine.

### 2. ETIOLOGIES

Les causes d'IMC peuvent être anténatales, périnatales ou postnatales.

#### 1) Les causes anténatales :

- Souffrance fœtale aigüe ou chronique,
- Les embryofœtopathies infectieuses ou médicamenteuses
- La prématurité avec un risque d'autant plus important que la naissance est précoce. Environ 20% des prématurés, tout âge de prématurité confondu, auront une IMC quelque soit sa gravité. Les Prématurés de moins de 24 semaines d'aménorrhées ont 50% de survie et 10 à 15 % de risques séquelles graves.
- Le retard de croissance intra-utérin
- Toutes les affections de la mère pouvant avoir un retentissement sur le fœtus (diabète, insuffisance rénale, hypothyroïdie, malnutrition, cardiopathies, etc.

#### 2) Les causes périnatales :

- Ictère néonatal
- Asphyxie périnatale
- Infections néonatales

3) Les causes postnatales :

- Infections (méningite, encéphalite)
- Traumatismes crâniens de toute origine, noyade....

### **3. SIGNES CLINIQUES**

La symptomatologie est d'abord motrice (trouble du mouvement et de la posture) et peut s'accompagner de troubles associés qu'il ne faut pas assimiler aux complications neuro-orthopédiques.

#### **3.1. Trouble moteur**

##### **1°) Description topographique**

La topographie du trouble moteur dépend de la topographie de la lésion cérébrale comme dans une atteinte cérébrale acquise chez un adulte, mais elle dépend aussi de la maturation cérébrale.

La maturation cérébrale de l'enfant suit un processus bien défini. A la naissance il existe une hypertonie des 4 membres et une hypotonie du tronc (la tête ne tient pas et les membres sont en triple flexion). Petit à petit l'hypotonie du tronc disparaît laissant place à un contrôle automatique et volontaire du tronc, ce qui permet à l'enfant de tenir sa tête puis de tenir assis (6 mois). Ensuite l'hypertonie des membres diminue pour laisser place aux mouvements volontaires. Cette évolution se fait de haut en bas c'est-à-dire que ce sont les membres supérieurs qui sont d'abord « libérés de l'hypertonie » puis les membres inférieurs en commençant par la racine des membres et en finissant par les pieds.

Ainsi après l'acquisition de la station assise, l'enfant peut expérimenter la préhension (8 mois). Il pourra se mettre debout que vers 10 mois et la motricité volontaire globale du corps sera acquise vers 1 an, âge d'acquisition de la marche. Ensuite il ne s'agit que de perfectionnement.

Cette maturation cérébrale peut être stoppée du fait de la lésion cérébrale à n'importe quel moment de l'évolution.

Si la station assise et la préhension sont acquises mais que les membres inférieurs restent hypertoniques, on parle de **diplégie**.

Si les membres inférieurs restent hypertoniques et que la libération des membres supérieurs n'a pas eu lieu, on parle de **quadriplégie**.

Si en plus de cette quadriplégie, l'hypotonie du tronc persiste sans tenue de tête, on parle **d'atteinte globale**.

Ces différentes atteintes sont plus ou moins sévères et on peut parfois observer dans la diplégie une atteinte des membres supérieurs, mais celle-ci reste minime.

Certains enfants ont une maturation cérébrale qui s'est bien faite mais du fait d'une lésion cérébrale unilatérale spécifiquement sur le trajet des voies motrices, ils présentent une hémiplégié.

## **2°) Types de paralysie**

En plus de la définition par l'atteinte topographique il faut définir le type de paralysie. Il en existe trois grandes formes chez l'IMC:

- spastique (la plus fréquente)
- athétosique,
- ataxique.

**La forme spastique** correspond à une exagération du réflexe d'étirement, par conservation de l'hypertonie de naissance. Ce qui se traduit à l'examen clinique par des réflexes ostéo-tendineux vifs, un réflexe de Babinski en extension et un arrêt dans l'amplitude articulaire à la mobilisation rapide. Sur le plan fonctionnel, on note des mouvements volontaires ne pouvant sortir de schémas moteurs stéréotypés, par exemple, le schéma le plus classique est celui de la marche en adduction de hanche, rotation interne, flexion de genoux et équin, ou bien au niveau des membres supérieurs, une approche de l'objet en flexion de coude, pronation et flexion de poignet.

**La forme ataxique** correspond à une atteinte cérébelleuse avec trouble de l'équilibre et dysmétrie.

**La forme athétosique** se traduit par des mouvements anormaux incontrôlables et irrépressibles.

## **3.2. Troubles associés à la déficience motrice**

### **3.2.1. Troubles oculaires :**

Il s'agit des troubles très fréquents chez les enfants ayant une IMC. On peut distinguer :

1°) Des troubles neuro-visuels pouvant concerner:

- Utilisation de la motricité oculaire
- Stratégie du regard
- Coordination œil/main
- Organisation et construction des rapports spatiaux (dyspraxie visuo-spatiale)
- Agnosie visuelle

2°) Des troubles de réfraction peuvent exister notamment:

- Réduction du champ visuel
- Strabismes
- Nystagmus
- Cécité (qui peut être due à l'atteinte neurologique mais surtout à une rétinite pigmentaire, complication de la réanimation)

### **3.2.2. Epilepsie**

Du fait de la lésion cérébrale l'enfant IMC est plus à risque de faire des crises convulsives en particulier fébriles, d'autre part, l'épilepsie primaire peut aussi être responsable, dans certains cas de gravité importante, d'infirmité motrice cérébrale.

Plus fréquente chez les enfants hémiplésiques (40%) que chez les diplésiques (5%). Elle peut modifier le pronostic intellectuel si elle est sévère.

### **3.2.3. Troubles de l'audition**

- hypoacousie,
- agnosie auditive...

### **3.2.4. Dyspraxie bucco faciale**

Elle est responsable du bavage, des troubles articulatoires et des troubles de déglutition

### **3.2.5. Troubles du langage**

- dysphasie,
- dysorthographe, etc

### **3.2.6 Troubles cognitifs**

Ces troubles sont entre autres : une dyscalculie, une dyspraxie d'habillage, une dyspraxie constructive...

Ces troubles associés peuvent avoir de lourdes conséquences sur les apprentissages scolaires. Par exemple, l'apprentissage de la lecture demande une excellente maîtrise de l'espace-feuille (poser son regard en haut à gauche, suivre la ligne, aller à la ligne précisément, sans sauter une ligne...) qui peut être gênée non seulement par la dyspraxie visuo-spatiale mais aussi par le déficit du champ visuel. De même l'agnosie visuelle peut être à l'origine d'une non reconnaissance des lettres.

### **3.3. Complications neuro-orthopédiques**

La motricité volontaire s'exprime dans des schémas moteurs qui entraînent un déséquilibre entre les muscles agonistes et antagonistes autour des articulations. De ce fait certains tendons musculaires se rétractent en position courte, d'autres en position longue. Toutes les articulations sont concernées.

Au niveau du genou, l'enfant qui marche dans un schéma de triple flexion aura au niveau du genou une rétraction des ischio-jambiers (qui fléchissent le genou) et une ascension de la rotule avec allongement du tendon rotulien par hypertonie du quadriceps, allant jusqu'au risque de fracture de l'extrémité inférieure de la rotule.

La hanche de l'IMC est normale à la naissance. Du fait de l'acquisition de la marche tardive ou totalement impossible, le modelage du cotyle se fait mal. Si en plus de cette dysplasie cotyloïdienne, les tendons adducteurs se rétractent, la hanche a tous les risques de se luxer. Cette luxation se fait petit à petit et a des conséquences douloureuses et fonctionnelles importantes. C'est la première complication à rechercher.

## **4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

Le diagnostic positif repose sur l'examen clinique et les antécédents. Les examens complémentaires ne sont nécessaires que pour éliminer des diagnostics différentiels graves (hérédodégénérescence spinocérébelleuse, leucodystrophie...).

## **5. PRISE EN CHARGE**

La prise en charge doit être multidisciplinaire. Le traitement de l'enfant IMC doit tenir compte de la globalité de l'enfant.

Si l'objectif de la marche est essentiel il n'en est pas pour autant l'unique objectif du traitement. L'enfant doit aussi être aidé dans la manipulation des membres supérieurs (ergothérapie, psychomotricité), il doit communiquer

correctement (orthophonie, psychomotricité), on doit pouvoir l'aider dans ses apprentissages scolaires (neuropsychologue, ergothérapeute) et il doit être accompagné pour faire face à sa différence (psychologue).

Les choix sont donc obligatoires entre les différentes interventions de rééducation et leur intensité, en fonction des priorités du moment, variables au fil du temps.

Concernant l'objectif de marche, le traitement ne peut se concevoir sans un projet thérapeutique à long terme envisagé avec la famille. Dans tous les cas kinésithérapie et appareillage sont indispensables tout au long de la croissance. La lutte contre la spasticité se conçoit plutôt chez le jeune enfant avant les rétractions musculo-tendineuses et cette lutte prépare à une deuxième étape chirurgicale orthopédique multisite chez l'enfant plus grand. Dans tous les cas on ne redonnera pas à l'enfant une marche normale.

Il faut savoir qu'au niveau de la colonne vertébrale, il se peut se développer une scoliose, une cyphoscoliose de tous types et dont l'évolution est très rapide au moment de la puberté et qui n'arrête jamais d'évoluer contrairement aux scolioses idiopathiques.

Au niveau du pied, la marche en équin induit une rétraction du tendon d'Achille avec des conséquences variables sur la statique du pied selon qu'il est associé à un valgus ou varus du pied.

### **1.1. Rééducation**

L'essentiel de la prise en charge consiste à prévenir les complications et à s'adapter aux déficiences.

La prise en charge en kinésithérapie est essentielle pour conserver de bonnes amplitudes articulaires et stimuler les niveaux d'évolution motrice (retournements, station assise, 4 pattes, marche à genoux, station debout puis déplacement).

Selon les déficiences, ergothérapie, psychomotricité, orthophonie, orthoptie, accompagnement psychologique peuvent être indiqués.

L'appareillage et les aides techniques peuvent être utiles, à titre de posture pour lutter contre les rétractions ou à titre fonctionnel.

Exemples de posture : orthèse de posture du pied à 0° de flexion dorsale, portée la nuit.

Coque moulée de verticalisation en abduction où l'enfant est installé pendant la journée, environ 1 heure, à un moment choisi.

Exemple d'appareillage de fonction : Orthèse de pied en fibre de carbone, à mettre dans des chaussures du commerce pour lutter contre l'équin à la marche.

Exemple d'aide technique : cadre de marche antérieur ou postérieur, fauteuil roulant manuel pour assurer les longs trajets chez les enfants dont la marche n'est qu'une marche d'intérieur.

### 1.2. Contre la spasticité:

Un excès de tonus quand la motricité volontaire est très pauvre peut être utile (par exemple pour se tenir debout pour l'habillage) il est alors nuisible de faire disparaître cette hypertonie.

- Traitement per os de myorelaxants (Baclofène, Dantrolène), dont l'indication est une spasticité globale, atteignant plusieurs muscles en même temps. Les effets secondaires à type de somnolence en sont un inconvénient majeur.
- Le Baclofène peut être administré par voie intrathécale par l'intermédiaire d'un réservoir (pompe à Baclofène).
- Devant une spasticité localisée, des injections de Toxine Botulique dans les muscles cibles ont une efficacité de 3 à 6 mois. Les injections se font sous MEOPA (mélange équimoléculaire oxygène et protoxyde d'azote) par des équipes spécialisées. Elles permettent la diminution de la spasticité dans les muscles injectés. Elle peut être dangereuse et provoquer un botulisme si elle est injectée dans une artère ou à trop fortes doses.
- La neurotomie est rarement indiquée chez l'enfant du fait de la récurrence précoce par développement d'unités motrices géantes.
- La radicotomie postérieure fonctionnelle consiste à sectionner une partie des racines médullaires sensibles pour rompre la boucle réflexe sur les racines dont dépendent les groupes musculaires spastiques.

Ce traitement contre la spasticité peut aider à lutter contre les rétractions articulaires.

### 1.3. Traitement des complications

Ce traitement est toujours chirurgical : ténotomies, ostéotomies, arthrodèse vertébrale.

Celles-ci n'ont de valeur qu'accompagnées d'une rééducation posturale appropriée en postopératoire. Actuellement on propose des chirurgies orthopédiques multisites en un seul temps, après Analyse Quantifiée de la Marche (AQM) et suivie de rééducation 6 mois en centre de rééducation. La décision de telles interventions ne peut être que pluridisciplinaire (Médecin de rééducation, kinésithérapeute et chirurgien orthopédique) et ne peut se concevoir qu'avec la participation de la famille à la décision. Un enfant opposé ne peut être opéré.

Le résultat dépend de l'objectif réaliste fixé avant la chirurgie.

## **CHAPITRE 4 : CONVULSIONS CHEZ L'ENFANT**

### **Objectifs pédagogiques**

- Diagnostiquer les crises convulsives
- Organiser une prise en charge en cas de crise convulsive

### **1. INTRODUCTION**

Le terme convulsion ou crise convulsive désigne des phénomènes moteurs paroxystiques involontaires, pouvant être des manifestations non épileptiques. Les manifestations paroxystiques sans phénomène moteur, sous forme de rupture de contact, de troubles neurovégétatifs ne sont pas convulsions.

Le diagnostic d'une crise convulsive est essentiellement clinique, repose avant tout sur les données de l'interrogatoire des témoins de la crise

Entre 1 et 4 ans, on note la fréquence des crises convulsives hyperthermiques dont le diagnostic est un diagnostic d'élimination (posé seulement après l'exclusion des autres causes possibles).

Les crises convulsives de l'enfant sont dans l'immense majorité des cas en rapport avec une épilepsie essentielle. Devant une 1<sup>ère</sup> crise convulsive, il faut un bon examen clinique, puis au besoin demander un EEG et une TDM ou un IRM cérébral.

### **2. CRISES CONVULSIVES DU NOUVEAU-NE**

Leur incidence est de 0,2 à 1,4%. Ils sont de mauvais pronostic global. Ils traduisent:

- soit une souffrance cérébrale (anoxo-ischémie, hypoglycémie, hypocalcémie, infection),

- soit des séquelles neurologiques (30%) ou une épilepsie secondaire (7-20%).

## **2.1. Diagnostic positif**

Chez le nouveau-né, il n'y a jamais de crise généralisée type grand mal avec perte de connaissance ni de crise tonico-clonique généralisée. On rencontre par contre:

- des crises cloniques ou tonico-cloniques partielles, localisées à un membre, un hémicorps, parfois "bascule".
- des crises multifocales, caractérisées par des clonies survenant dans différents territoires de façon successive.
- des spasmes toniques ou des myoclonies massives affectant tout le corps, en flexion ou extension.
- des crises complexes associant différents types de crise dans le temps ou dans un même territoire, successivement.

Des manifestations épileptiques minimales, fortement évocatrices sont nombreuses et caractéristiques du nouveau-né:

- troubles oculomoteurs (déviation latérale, mouvements nystagmiformes, incoordination).
- ouverture spontanée des yeux, clignements, secousses palpébrales.
- troubles neurovégétatifs (pâleur, irrégularités respiratoires, hyperpnée).
- mâchonnement, bâillements, hypersalivation.
- phase d'hypertonie, de pédalage

## **2.2. Diagnostic différentiel**

- Les trémulations:
- Des manifestations neurovégétatives, à l'occasion d'une stimulation vagale (pâleur, modification du rythme cardiaque ou respiratoire, manifestation syncopale)

## **2.3. Etiologies**

- Hypoglycémie
- Anoxo-ischémie anténatale, périnatale, postnatale
- Hémorragie intracrânienne intraventriculaire, sus-durale ou sous-arachnoïdienne
- Hypocalcémie
- Infections néonatales
- Troubles métaboliques par erreurs innées du métabolisme
- Syndromes épileptiques néonataux à savoir:

- Les crises convulsives néonatales familiales bénignes (CCNFB)
- Les crises convulsives bénignes idiopathiques (CCNBI) dites du 5e jour, qui restent un diagnostic d'exclusion
- Encéphalopathie myoclonique précoce

### 3. CONVULSIONS DU NOURRISSON

Les convulsions du nourrisson peuvent se manifester sous différentes formes :

**1°) La crise tonico-clonique généralisée** caractérisée par une perte de conscience initiale, une phase tonique puis une phase clonique avec secousses rythmiques des membres, bilatérales et symétriques associé à une cyanose péribuccale. A la fin, il y aura une phase résolutive.

**2°) Les crises partielles:** dans ce cas de figure, il existe souvent une lésion cérébrale. Les crises partielles motrices sont les plus fréquentes. Elles peuvent laisser un déficit post critique transitoire, elles peuvent être le seul type de crise ou être associées à des crises généralisées.

**3°) Les crises frustes ou atypiques:** pas de clonie, parfois phase tonique seule, hypotonie transitoire ou perte de connaissance brève, isolée avec cyanose ou non. De diagnostic difficile, et la description par l'entourage peu utilisable.

### 4. DIAGNOSTIC POSITIF DES CRISES EPILEPTIQUES

Le diagnostic positif d'une crise épileptique est essentiellement clinique. Les éléments du diagnostic sont basés sur:

La description clinique par l'entourage : les circonstances de survenue (activité de l'enfant au moment de la crise), la durée de la crise, l'existence de secousses des membres, leur évolution, leur localisation

Notion de perte de connaissance initiale ou secondaire,

Éléments évoquant une perte de connaissance: un trismus, une révulsion oculaire, une phase post critique.

Les céphalées post critiques sont fréquentes chez le nourrisson et se traduisent par un comportement geignard du nourrisson.

NB: Chez le NRS, la perte d'urines et la morsure de langue sont peu fréquentes et ne sont pas un critère diagnostique.

## 5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

### 5.1. Les crises occasionnelles

Les convulsions fébriles, sont les plus fréquentes chez le nourrisson entre 6 mois et 4 ans. Elles sont liées à une élévation excessive, très rapide de la T° du corps. Elles surviennent chez l'enfant avec un bon développement psychomoteur, un examen neurologique et un PC normaux. Elles sont brèves en général (1 à 2 mn), et ne laissent habituellement aucune séquelle

#### 1°) Les crises convulsives fébriles.

Elles se manifestent sous forme de crises épileptiques généralisées :

- **des crises convulsives fébriles simples**, tonicocloniques généralisées brèves de diagnostic facile,
- **des crises convulsives fébriles frustes**: perte de connaissance seule, sans phase tonique, ni clonie+/-cyanose transitoire durant la crise.
- **des crises convulsives fébriles compliquées, inhabituelles**: elles ont un caractère prolongé (en général >10min), un caractère unilatéral des clonies, un déficit post critique unilatéral, une répétition des crises lors d'un même épisode des crises. **Elles sont** fréquentes, avant l'âge de 18 mois. Il existe un risque de séquelles si la durée est longue à type d'hémiplégie persistante après une hémiconvulsion (syndrome HHE), d'épilepsie partielle souvent après plusieurs années

#### 2°) Les crises d'origine métabolique.

Les principales causes sont :

Les crises hypoglycémiques

**Les crises hypocalcémiques**, crises généralisées sans séquelles neurologiques, elles se prolongent ou se répètent si l'hypocalcémie n'est pas corrigée.

**D'autres crises métaboliques** comme celles survenant en cas de DSH aiguë sévère, avec hypernatrémie, ou par hyponatrémie lors de la réhydratation ou en cas d'hypomagnésémie.

## **5.2. Les crises convulsives révélatrices d'une lésion aiguës du système nerveux**

### **1°) Les crises épileptiques post traumatiques**

Elles sont observées le plus souvent chez un enfant douloureux ou somnolent, aréactif après la crise avec +/- des ecchymoses du cuir chevelu. Une notion de traumatisme est rapportée par l'entourage ou sinon il faut rechercher une maltraitance.

### **2°) Les encéphalites**

Devant une crise convulsive partielle fébrile avec des signes neurologiques focaux, penser à l'herpès en cause jusqu'à preuve du contraire.

### **3°) Les méningites purulentes**

Le tableau associe une fièvre, des vomissements, des céphalées ou des pleurs, ou des geignements. La raideur de nuque et parfois remplacée par une hypotonie de la nuque. La fontanelle est souvent tendue, voire franchement bombante.

### **4°) Les abcès cérébraux**

On va noter une notion d'une fébricule et de céphalées évoluant depuis plusieurs jours, ou semaine et des signes neurologiques focaux persistants, parfois discrets (hémiparésie). Le TDM cérébral fait le diagnostic.

### **5°) Les accidents vasculaires cérébraux**

Ils se manifestent par des crises convulsives partielles ou généralisées, des troubles de conscience ou un déficit focal. Il faut faire un TDM cérébral. Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence du thrombus à l'IRM. Un trouble de l'hémostase est à rechercher (déficit en protéine C, protéine S, anti-thrombine III, homocystine)

## **5.3. Crise convulsive isolée**

Parfois aucune étiologie n'est mise en évidence. Une crise convulsive chez le nourrisson peut rester isolée, et ne justifie alors pas de traitement. Certaines de ces crises correspondent toutefois au début d'une épilepsie du nourrisson. L'épilepsie du nourrisson doit faire rechercher une encéphalopathie associée, liée à une lésion cérébrale.

L'existence de troubles moteurs d'une déficience mentale, et de retard des acquisitions, de troubles du comportement, de psychose infantile confirment le fait que l'épilepsie est en rapport avec une encéphalopathie dont l'épilepsie n'est qu'une des composantes. Le diagnostic d'épilepsie du nourrisson, sans encéphalopathie peut être retenu en l'absence d'anomalie du développement psychomoteur, devant un examen neurologique normal, y compris le PC chez un enfant ayant retrouvé après les crises un comportement et un état clinique normal, et un développement satisfaisant

## **6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

**En urgence**, devant une crise convulsive ils visent à rechercher une étiologie dont le traitement est urgent : Glycémie, calcémie, bilan infectieux dont la PL en cas fièvre et dosage sérique des antiépileptiques chez l'enfant épileptique traité.

**A distance de la crise :**

1) Si l'on suspecte une épilepsie : TDM ou IRM cérébrale, EEG

2) Une encéphalopathie évolutive sera évoquée quand la convulsion sera accompagnée de troubles progressifs, le diagnostic repose sur les résultats des investigations de neuro-imagerie, d'électrophysiologie, de la PL, à la recherche d'une inflammation, d'une hyperalbuminorachie, sur d'autres examens à la recherche d'une encéphalopathie d'origine métabolique, génétique ou infectieuse par exemple.

## **7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Les malaises du nourrisson représente le principal diagnostic différentiel et ne sont pas tous de nature épileptique. Lorsque le malaise est bref et ne comporte pas de clonie, on peut évoquer :

- malaises d'origine cardiaque,
- malaises d'origine traumatique.
- spasmes du sanglot qui survient au cours de pleurs, avec asphyxie et cyanose suivie d'une perte de connaissance, parfois suivi de quelques secousses cloniques,
- Syncope
- Crise de tétanie

## 8. TRAITEMENT

### 8.1. Lutter contre les conséquences de la crise

Si l'on assiste à la crise :

- Il faut évaluer sa tolérance dans l'immédiat: paramètres vitaux (FR, T°, FC), état hémodynamique (cyanose, marbrures, TRC), oxymétrie de pouls, signes d'encombrement bronchique.
- Le traitement de la crise doit être immédiat

\* anticonvulsivant par voie rectale ou par voie veineuse en IV lente (1 minute) d'emblée si la voie veineuse est présente avec diazépam (Valium\*) à 0,5mg/kg

\* antithermique (si la température est supérieure à 38°C) per os ou par voie veineuse selon la gravité de la crise:

- acide acétylsalicylique (Aspégic\*, Solupsan\*), 15à20mg/kg pour la première prise puis 50 à 75mg/kg/j en quatre à six prises (en pratique 10mg/kg six fois par jour)
- ou paracétamol (Doliprane\*, Efferalgan\*, perfalgan\*), à 25mg/kg pour la première prise puis de 40 à 60mg/kg/j en 4 prises, soit 10 à 15mg/kg par prise toutes les 6 heures
- Les mesures symptomatiques appropriées doivent être effectuées simultanément:
  - position latérale de sécurité.
  - liberté des voies aériennes (luxation antérieure de la mâchoire).
  - aspiration nasopharyngée, si besoin canule de Mayo.
  - oxygénothérapie au masque.
  - mise en place d'une voie d'abord veineuse.
  - contrôle physique de la fièvre si elle existe:
- calmer l'entourage, qui imagine le pire
- s'assurer que la crise cesse d'elle même rapidement en une à deux minutes

### 8.2. Traitement étiologique

- Pour les convulsions fébriles le traitement symptomatique de la fièvre et le traitement de l'infection causale s'imposent.
- Pour les crises convulsives de l'hypoglycémie : injection IM de Glucagon 1mg puis administration de sucre (après prise de glycémie) ou par voie IV en cas de troubles de conscience. Le diagnostic étiologique de l'hypoglycémie s'impose.

- Pour la crise convulsive de l'hypocalcémie, l'urgence consiste en l'administration de calcium IV en continu, pendant plusieurs jours pour maintenir une calcémie normale, tant que le traitement étiologique de l'hypocalcémie ne permet pas d'assurer l'homéostasie calcique.

### **8.3. Traitement des crises qui se prolongent**

- stopper la crise convulsive de plus de 5 minutes par une injection de Valium injectable par voie IR à raison de 0,5 mg /kg
- Si échec, poser une voie d'abord veineux, effectuer une injection IV de Valium, de nouveau à raison de 0,5 mg/kg, puis en cas d'échec donner un anti-épileptique IV (voir traitement, état de mal épileptique).

### **8.4. Traitement d'un état de mal épileptique:**

- Valium injectable Intra Rectal : 0,5 mg/kg puis successivement si échec, voie d'abord veineux par laquelle on injectera successivement et jusqu'à l'arrêt de l'état de mal :
- Valium injectable IV à raison de 0,5 mg/kg
- un anti-épileptique injectable IV par exemple, Dilantin IV à la dose de charge de 15 mg/kg IV, ou Gardenal IV dose de charge 15mg/kg et en cas d'échec un 2<sup>ème</sup> anti-épileptique doit être injecté avec des moyens de réanimation disponible (intubation et ventilation, car il existe un risque de pause respiratoire)

## **CHAPITRE 5 : EPILEPSIES**

### **Objectifs pédagogiques**

- Diagnostiquer une épilepsie chez l'enfant
- Planifier et conduire le traitement d'une épilepsie chez l'enfant

### **1. Introduction**

Les crises épileptiques sont des manifestations cliniques, paroxystiques (motrices, sensibles, sensorielles, végétatives et psychiques), accompagnées ou non de perte de connaissance, liées à une décharge anormale, excessive et hypersynchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones du cortex cérébral.

L'épilepsie est définie par la répétition chez un même sujet de crises épileptiques spontanées. La sémiologie des crises épileptiques dépend de l'origine topographique et de la propagation des décharges neuronales

***Il n'y a pas d'épilepsie sans crise épileptique clinique;*** l'existence d'anomalies paroxystiques électroencéphalographiques (E.E.G.) entre les crises (anomalies intercritiques) ne suffit pas à définir l'épilepsie.

Le caractère paroxystique et le début brutal des crises est un des éléments sémiologiques les plus évocateurs de l'épilepsie. Les critères importants et évocateurs sont :

- Phénomènes à début et fin brusques
- Durée brève
- Caractère stéréotypé
- Séquence développement logique

L'importance et la localisation de la population neuronale responsable des crises est une caractéristique stable de l'épilepsie chez chaque individu; en conséquence, ***les crises seront le plus souvent stéréotypées chez un même malade.***

L'EEG est le seul examen complémentaire utile au diagnostic positif de crise épileptique mais un EEG normal n'écarte pas le diagnostic de crise épileptique

## **2. NOTIONS EPIDEMIOLOGIQUES.**

L'épilepsie est une maladie fréquente. Sa prévalence globale peut être évaluée à 0,5 % de la population. Son incidence est de 50 nouveaux cas chaque année pour 100000 sujets.

Le risque de devenir épileptique est maximum dans l'enfance, 50 % des épilepsies se manifestent en effet avant l'âge de 10 ans. L'épilepsie est rarement une affection familiale (3 à 8 % des cas). L'espérance de vie des épileptiques est globalement inférieure de 10 à 20 % comparée à celle des sujets non épileptiques. Cependant, cette estimation globale est très artificielle. En effet, l'espérance de vie des épileptiques dépend de la gravité de la maladie, de la réponse au traitement, mais aussi de l'étiologie. Ainsi, l'espérance de vie sera comparable à celle de la population générale pour les épilepsies généralisées primaires à expression rare, bien contrôlées par le traitement, compatibles avec une vie socio-professionnelle quasi normale.

L'étiologie des épilepsies demeure inexpliquée dans plus de 50% des cas. Les examens morphologiques comme la tomодensitométrie et surtout l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettent un diagnostic étiologique précoce, sans nécessité d'une hospitalisation

### **3. LES SYNDROMES EPILEPTIQUES**

La notion de crises épileptiques répétées, nécessaire pour porter le diagnostic d'épilepsie, ne suffit pas pour formuler un pronostic et proposer une thérapeutique : il est utile de définir des syndromes épileptiques. Il n'y a pas une épilepsie, mais des épilepsies et plus précisément des syndromes épileptiques.

Par conséquent, la démarche clinique est de :

- reconnaître les crises épileptiques parmi les manifestations cliniques paroxystiques de la veille et du sommeil ;
- définir le type de crise épileptique et rechercher si le malade est atteint d'un seul ou plusieurs types de crise épileptique ;
- préciser la cause et définir le syndrome épileptique qui conditionne le traitement et le pronostic.

#### **3.1. Classification**

Le point de départ de la classification de l'Epilepsie est la détermination du type de crise. Les crises sont classées en:

- Crise focale:
- Crise généralisée:
- Crise de point de départ inconnu.

La Classification Internationale de 1989 distinguait selon deux axes:

- Epilepsies Idiopathiques et Non Idiopathiques (Symptomatiques ou Cryptogéniques)
- Epilepsies Généralisées et les épilepsies Focales

**La Classification de 2009 (Juillet)** distingue :

- Epilepsies génétiques
- Causes structurales et métaboliques
- Cause inconnue

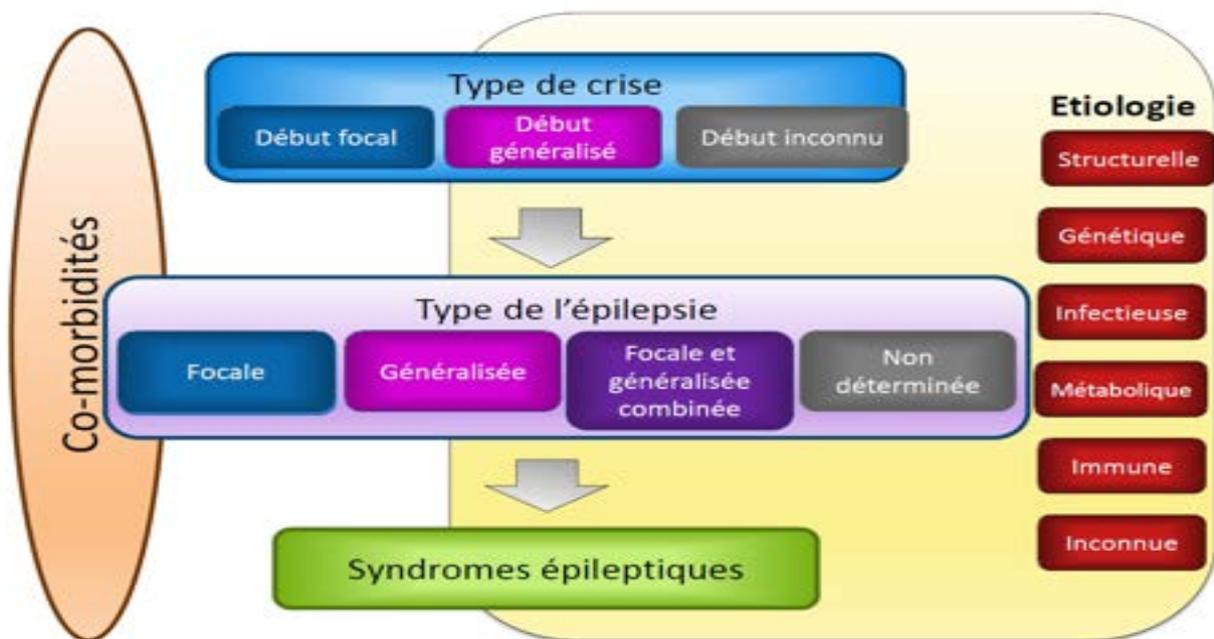


Figure 1 : Classification des crises et des épilepsies selon la LICE 2017

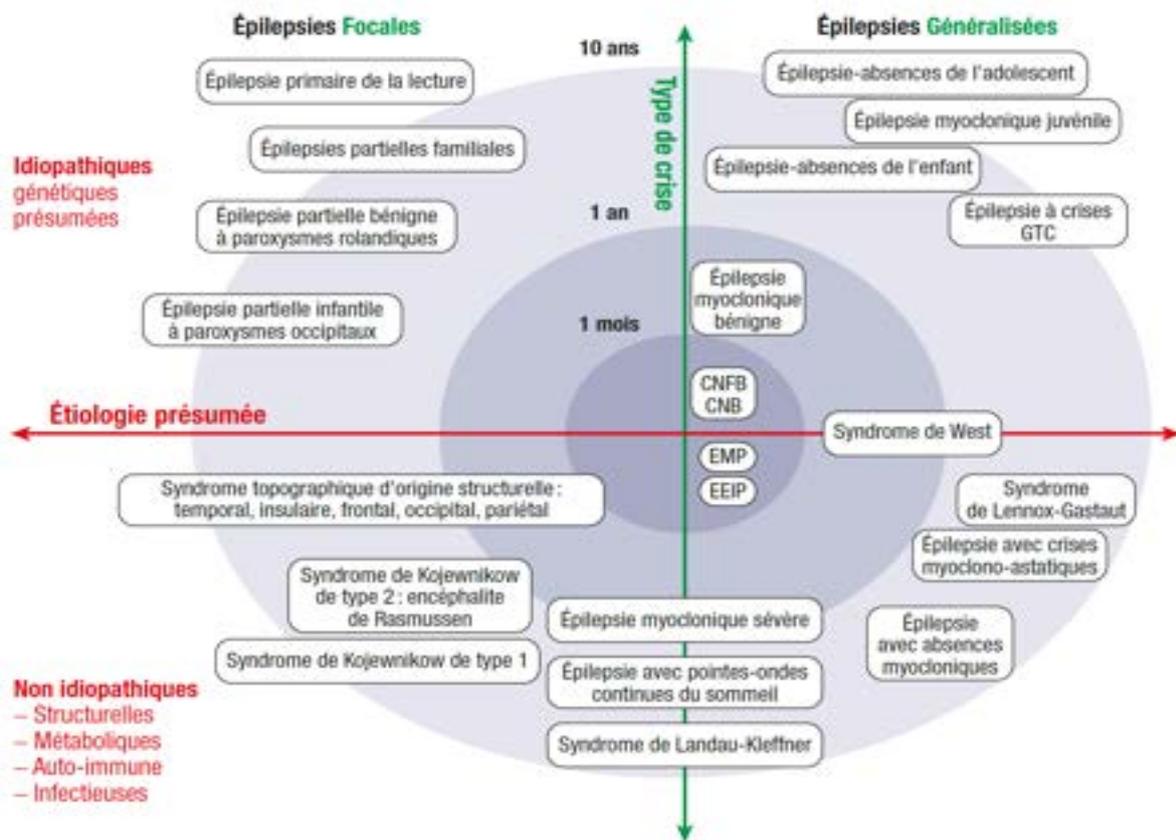


Figure 2 : Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques

## **4. DIAGNOSTIC**

- d'abord, reconnaître les crises.
- ensuite situer ces crises dans une forme d'épilepsie (état neurologique de l'enfant, son âge, ses antécédents, données de l'EEG intercritique).
- enfin, si épilepsie idiopathique certaine, rechercher une étiologie

## **5. EVOLUTION**

L'évolution d'une épilepsie comporte deux aspects :

### **1) L'évolution des crises**

- à court terme : efficacité ou non du traitement
- à moyen et long terme : l'efficacité immédiate étant acquise, disparition complète ou non des crises, sous traitement ; puis après arrêt éventuel du traitement, survenue ou non de récurrences.
- possibilité, au cours de l'évolution, d'états de mal.

Le traitement est efficace dans environ 70 % des cas, et peut être arrêté après 2 ou 4 ans sans crise.

**2) L'existence ou non de lésions cérébrales**, leur type et leur importance ainsi que le retentissement psychologique et quelquefois intellectuel des crises, sont à prendre en compte dans l'évolution de la maladie.

La vie des épileptiques, dans ses aspects familiaux, scolaires, ultérieurement socioprofessionnels, est souvent plus marquée par ces différents troubles que par les crises elles-mêmes

## **6. PRONOSTIC**

Le pronostic dépend de différents éléments :

- le type d'épilepsie,
- l'âge de début (toutes les épilepsies de l'enfant de moins de 3 ans sont, à priori, de mauvais pronostic)
- l'existence ou non de lésions cérébrales,
- l'efficacité ou non du traitement après un an d'évolution

## **7. TRAITEMENT**

### **7.1. Le but du traitement**

Il consiste à éviter la répétition des crises si possible, ou en diminuer la fréquence.

On distingue 4 groupes de médicaments:

1) **Médicaments actifs dans toutes les formes d'épilepsie** : Valproate de sodium (Dépakine), 30 mg/kg/jour, les benzodiazépines (Rivotril 0,1 mg/kg, Urbanyl 1 mg/kg, Mogadon, Valium).

2) **Ethosuximide (Zarontin)**, actif uniquement dans le petit mal, utilisé actuellement en seconde intention, 30 mg/kg/jour.

3) **Les médicaments les plus anciens, actifs dans beaucoup d'épilepsies**, sauf le petit mal et le syndrome de West et de Lennox-Gastaut. Il s'agit du phénobarbital (Gardéнал, 3 mg/kg), hydantoïne (Dihydan, 6 mg/kg), carbamazépine (Tégréтол, 20 mg/kg).

4) **Enfin les médicaments les plus récents** : lamotrigine (Lamictal), vigabatrin (Sabril 50 à 100 mg/kg/jour), tiagabide (Gabitril), topiramate (Epilex), gabapentine (Neurontin).

## 7.2. Conduite du traitement

Ces posologies ci-haut mentionnées sont des posologies moyennes, à adapter selon l'âge

Le traitement sera mieux toléré si la posologie choisie est atteinte en 2 à 4 semaines. En règle générale, deux prises médicamenteuses par jour.

-choisir initialement un seul antiépileptique (monothérapie), modifier ce choix en cas d'échec, avant d'utiliser une association

La surveillance du traitement est essentiellement clinique : apprécier l'efficacité, la tolérance ou dépister les éventuelles complications.

Un arrêt progressif après quelques années sans crise, 3 ans en moyenne.

**Le traitement chirurgical** (résection de la zone épileptogène dans les épilepsies rebelles) n'est pas encore très utilisé. 1

## CHAPITRE 6 : HYDROCEPHALIES

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une hydrocéphalie
- Orienter sa prise en charge
- Assurer le suivi d'un enfant traité pour hydrocéphalie

L'hydrocéphalie se caractérise par une distension active des ventricules cérébraux liée à un excès de liquide cébrospinal (LCS). Un risque de décompensation est majeur avec l'installation d'une HTIC.

### 1. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE du LCS

#### 1°) Volume total.

La quantité du LCS est 40 à 60 ml chez le nourrisson, de 60 à 80 ml chez l'enfant, de 80 à 120 ml chez l'adolescent et de 120 à 150 ml chez l'adulte. On retrouve dans les ventricules latéraux 30 ml de LCS, dans le V3 et l'aqueduc de Sylvius 5 ml, dans les espaces sous arachnoïdiens et citernes 25 ml et dans les espaces sous-arachnoïdiens spinaux 75 ml.

#### 2°) Origine.

Le LCS est sécrété par : les plexus choroïdes (30%), le revêtement épendymaire des ventricules (30%), les espaces sous arachnoïdiens intra-crâniens (20%), les espaces sous -arachnoïdiens spinaux (20%). La production est réalisée à partir du plasma selon un mécanisme actif de filtration et de sécrétion. Le débit du LCS est de 21 ml/h voisinant 500 ml/j chez l'adulte (renouvellement 3 à 4 fois par jour).

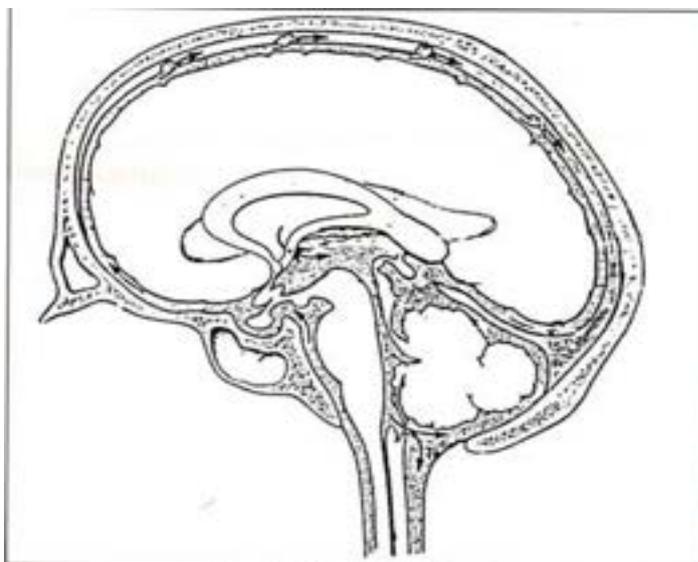


Fig 1 : Circulation du LCS

L'absorption se fait au niveau des villosités arachnoïdiennes (40%) invaginées dans le sinus veineux dure-mériens, en particulier le sinus sagittal supérieur. Le mécanisme est lié à la pression hydrostatique et à la différence de pression oncotique entre le LCS et le plasma. Il existe d'autres sites de réabsorption : la leptoméninge des espaces sous arachnoïdiens, les plexus choroïdes, les cellules épendymaires des ventricules et les lymphatiques extra-duraux des nerfs crâniens et rachidiens. Un passage du LCS à travers les cellules épendymaires et le tissu cérébral (résorption transépendymaire) s'observe essentiellement en situation pathologique.

Il existe un équilibre entre la sécrétion et la résorption.

Le mécanisme du flux est incomplètement élucidé : déplacement en masse rythmé par le pouls, la résorption, la posture et le système cardio-respiratoire.

### 3°) Composition du LCR

Le LCR normal est composé par : Protéines (30-50mg/100ml), Glucose (40-85mg/100ml). Cl (125meq/l), Na (141meq/l); cytorachie inférieure à 3 éléments / ml.

### 4°) Pression hydrostatique du LCS

Elle se situe entre 7 et 15 cm H<sub>2</sub>O mais elle est autour de 5 à 7 cm H<sub>2</sub>O chez le nourrisson. Elle varie aussi en fonction de la position couchée ou debout.

### 5°) Rôle

Le LCR permet d'assurer la protection du cerveau contre les chocs ; il joue un rôle de transport hormonal et nutritionnel du cerveau. Il assure le contrôle de l'environnement chimique du cerveau.

## 2. MÉCANISMES DE L'HYDROCÉPHALIE

Il s'agit de mécanismes complexes. Schématiquement on peut envisager 3 mécanismes :

- **un mécanisme d'obstruction** sur les voies d'écoulement du LCR (hydrocéphalies non communicantes),
- **un défaut de résorption** du LCR secondaire à une symphyse arachnoïdienne, une thrombose des sinus veineux intracrâniens, une agénésie, un "colmatage" des villosités arachnoïdiennes (hydrocéphalies communicantes liées à un blocage extra ventriculaire).
- Il s'agit rarement d'une **hyperproduction de LCS** (tumeur des plexus choroïdes).

La dilatation ventriculaire qui en résulte crée un risque d'HTIC. Des troubles circulatoires (compression des veines corticales, réduction du lit vasculaire), une résorption transépendymaire se surajoutent de même qu'une atrophie parenchymateuse. La cinétique de la constitution de l'hydrocéphalie est variable, elle peut être insidieuse ou brutale. Il existe une possibilité de stabilisation de l'hydrocéphalie mais avec cependant des séquelles psycho - intellectuelles très importantes associées à une ataxie et des troubles spastiques ou à une cécité.

### **3. ETIOLOGIES**

#### **1°) Causes malformatives**

Dysraphismes (myéломéningocèles encéphalocèles).

Sténose de l'aqueduc du mésencéphale (Sylvius).

Malformation d'Arnold Chiari (type II), Syndrome de Dandy Walker.

Kyste arachnoïdien ou glio-épendymaire, porencéphalie

Syndrome de Walker-Warburg associant à l'hydro-céphalie, une agyrie-lissencéphalie, des lésions rétinienne et une dystrophie rétinienne.

Au cours de syndromes polymalformatifs. Le rôle des facteurs génétiques et tératogènes dans la genèse de ces malformations est mal connu.

#### **2°) Causes tumorales**

Processus expansifs bloquant les voies d'écoulement en particulier les tumeurs de la fosse postérieure, suprasellaires, du 3ème ventricule, du ventricule latéral, de la région pinéale. Rarement par hypersécrétion (comme en cas de papillome des plexus choroïdes).

Citons la possibilité d'une hydrocéphalie au cours de tumeurs géantes de la queue de cheval (épendymome). Le mécanisme est mal connu.

#### **3°) Causes infectieuses**

- secondaire à une infection intra-utérine
- toxoplasmose, évoquée lorsque l'on est en présence d'une chorioretinite avec des calcifications périventriculaires
- arachnoïdite cicatricielle: Un tiers des méningites du nourrisson se compliquent d'une hydrocéphalie. Principaux germes en cause sont: pneumocoque, hémophilus influenzae, méningocoque, Escherichia coli, staphylocoques dorés. mais aussi BK

- thrombo-phlébite cérébrale.

#### 4°) Causes vasculaires

- post hémorragique, spontanée ou traumatique, post opératoire par blocage des espaces sous arachnoïdiens et colmatage des villosités arachnoïdiennes
- anévrisme de l'ampoule de Galien
- hémorragie au cours de la maladie des membranes hyalines, hémorragie intra-ventriculaire chez les prématurés
- thrombose sinusale, syndrome cave supérieur.

#### 5°) Traumatisme crânien

### 4. CLINIQUE

**Le diagnostic** peut être **anténatal** à l'aide de l'échographie

**Chez le nourrisson** on peut avoir comme signes cliniques un refus du biberon, des pleurs, des vomissements, une altération de l'état général, une somnolence, une augmentation du périmètre crânien, une peau amincie avec dilatation veineuse, une exophtalmie, un regard en coucher de soleil, des fontanelles ouvertes, bombantes, tendues, non pulsatiles, une disjonction des sutures. L'appréciation du développement psycho-moteur est important, il peut noter une absence de réflexes archaïques, une hypertonie de membres.

A la percussion crânienne, on retrouve un bruit de pot fêlé. L'auscultation du crâne recherche un éventuel souffle d'une malformation vasculaire. La transillumination peut suggérer le diagnostic.

**Chez l'enfant**, on peut noter des céphalées, des vomissements en jet, des troubles du caractère, de la vigilance, une baisse du rendement scolaire, une fatigue, une ataxie, des signes pyramidaux, des troubles de l'oculomotricité. Le périmètre crânien (PC) est supérieur à 2DS (à la mesure du plus grand diamètre fronto-occipital).

**Chez le grand enfant notamment les adolescents**, le tableau est fait essentiellement de céphalées et des signes d'HTIC.

Le FO recherche un œdème papillaire (son absence n'élimine pas une HTIC).

### 5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Épanchements péri cérébraux
- Macrocéphalie physiologique familiale.

- Kyste arachnoïdien, porencéphalie.
- Tumeur cérébrale.

## 6. BILAN ETIOLOGIQUE

L'Interrogatoire de la mère va porter sur le déroulement de la grossesse ; l'existence d'une notion de prématurité, les circonstances de l'accouchement, l'Apgar à la naissance, le périmètre crânien à la naissance, une notion de méningite ou d'un traumatisme crânien dans les antécédents.

L'examen clinique va analyser l'évolutivité du développement staturo-pondéral. La recherche des malformations associées (spina bifida) ou l'existence de lésions cutanées doit être systématique. L'examen ophtalmologique va apprécier l'AV, un FO doit être demandé. et il faut rechercher la présence d'une microphthalmie ou d'une chorioretinite (pouvant exister en cas de toxoplasmose). L'examen neuropsychologique peut permettre :

- d'objectiver des troubles fréquents chez l'enfant hydrocéphale : troubles visuo-spatiaux, trouble de la latéralisation, de l'attention, de la compréhension syntaxique, fluence verbale ("cocktail party syndrome"),
- d'apprécier l'évolutivité du développement psycho-intellectuel.

## 7. EXAMENS PARACLINIQUES

1) **L'IRM** montre une dilatation ventriculaire, un hypersignal péri-ventriculaire (résorption). Intérêt pour la fosse postérieure, et les coupes sagittales.

2) **Le TDM** montre une dilatation ventriculaire associée ou non à une hypodensité périventriculaire (résorption transépendymaire). Des orientations étiologiques peuvent être fournies :

- En cas de dilatation tétraventriculaire, on s'orientera vers une arachnoïdite d'origine infectieuse ou post hémorragie méningée.
- En cas de dilatation tri ventriculaire, on va évoquer une sténose, une tumeur de l'aqueduc du mésencéphale ou un anévrisme de l'ampoule de Galien,
- En cas de dilatation uni ou biventriculaire, il faut penser à un kyste colloïde ou à une tumeur thalamique ...

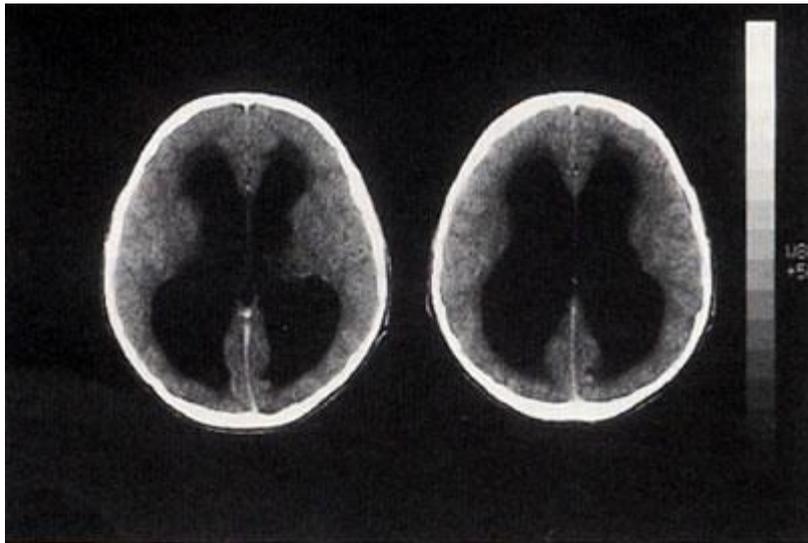


Fig 1 : TDM. Hydrocéphalie.

3) **Échographie trans-fontanellaire** est un examen atraumatique fournissant des informations morphologiques chez le nourrisson à fontanelle ouverte.

4) **La radiographie du crâne** peut révéler une disjonction des sutures, peut montrer des impressions digitiformes, un agrandissement de la selle turcique, un amincissement de la voûte ou des calcifications (faisant suspecter une toxoplasmose, un cytomégalovirus ou une tumeur)

5) **Mesure de la pression intra-cranienne** réalisée à l'aide de "palpeurs" de fontanelle chez le nourrisson ou de capteurs spéciaux chez l'adulte. Il s'agit d'une méthode rarement utilisée.

## 8. TRAITEMENT

### 1) **Traitement curatif :**

Il est essentiellement étiologique associé ou non à un traitement palliatif **Le traitement médical** est peu efficace, il est basé sur les diurétiques (Diamox\*, Glycérotone\*, Lasilix\*)

**Le traitement chirurgical** : plusieurs procédés peuvent être utilisés :

- La coagulation des plexus choroïdes qui était pratiquée dans le passé.
- Une ventriculo-cisternostomie consistant en une ouverture de la lame terminale ou plus souvent du plancher du V3 dans les espaces sous arachnoïdiens à l'aide d'un trocart (sonde de Fogarty ou leucotome) par voie stéréotaxique ou en endoscopie. Indiquée dans les sténoses de l'aqueduc du mésencéphale.

- Les ponctions ventriculaires qui sont à proscrire car source d'infection et d'hémorragie. Ils doivent être réservés aux hydrocéphalies gravissimes se décompensant rapidement.
- Une dérivation ventriculaire externe.
- Une dérivation ventriculaire interne avec pose d'une valve :
  - lombo-péritonéale,
  - ventriculo atriale (DVA ),
  - **ventriculo péritonéale (DVP)** actuellement le plus souvent réalisée.

### Indications opératoires

- en urgence, en cas d'hydrocéphalie aiguë
- ailleurs elle tient compte surtout de l'état clinique mais aussi de l'aspect volumétrique à l'IRM/TDM ainsi que le caractère "actif " de la résorption trans-épendymaire Rarement l'on fait appel à l'enregistrement de la pression intra-crânienne, au test de perfusion ou à la mesure des débits sanguins cérébraux.

### 2) Surveillance d'un malade porteur d'une dérivation :

- tous les mois au cours des 6 premiers mois puis tous les ans,
- mesure du périmètre crânien, recherche de signes d'HTIC, surveillance du développement psychomoteur, état cutané en regard du matériel, pression manuelle de la valve
- radiographies du montage, et TDM en cas de dysfonctionnement. Le transit isotopique du LCS, étudiant la cinétique de l'écoulement du LCS est actuellement rarement réalisé.

Un conseil génétique est justifié en présence d'un enfant polymalformé, lorsque l'on suspecte un syndrome de Bickers et Adams, récessif lié à l'X (garçon + sténose de l'aqueduc du mésencéphale) et dans de rares cas de familles ayant plusieurs membres hydrocéphales.

Une surveillance échographique au cours de la grossesse permet un diagnostic prénatal bien que quelquefois le développement de l'hydrocéphalie soit tardif. Le diagnostic anténatal échographique in utero d'une hydrocéphalie, fiable vers la 18 -20<sup>ème</sup> semaine, pose le problème de l'interruption de la grossesse. Une ventriculomégalie stable, un diamètre bipariétal normal, l'absence de malformation associée, une amniocentèse normale sont des arguments en faveur de la pose une éventuelle d'une dérivation après la naissance.

### **3) Complications des dérivations**

Le taux global des complications des dérivations ventriculaires est important, voisin de 20 %.

### **4) Evolution et pronostic**

Un enfant atteint d'une hydrocéphalie isolée et dérivée rapidement aura un développement psychomoteur semblable à celui qu'il aurait dû avoir sans hydrocéphalie. Le pronostic est bien entendu lié à l'étiologie et il est impossible d'établir une relation entre l'épaisseur du manteau cérébral et le développement psycho-intellectuel.

En ce qui concerne l'ablation du système de dérivation, on peut l'indiquer lorsque la maladie causale a été traitée définitivement mais en sachant qu'une dépendance au shunt est possible.

## II<sup>ème</sup> PARTIE : VACCINATION

### CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA VACCINATION

#### Objectifs pédagogiques

- Expliquer les principes de base de la vaccination
- Déterminer les facteurs de variation de l'immunogénicité des vaccins

#### 0. INTRODUCTION

**Le Programme Elargi de vaccination (PEV)** a été lancé en 1974 par l'OMS et l'UNICEF et a démarré au BURUNDI en 1980 en vue de lutter contre les neuf (9) maladies suivantes : tuberculose, diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole, fièvre jaune, maladies invasives à haemophilus influenzae B et hépatite B.

#### 1. DEFINITIONS

**Le Vaccin est une** préparation antigénique dérivée d'un ou de plusieurs germes atténués ou tués. Fragment d'un germe, ou substance chimique purifiée qui stimule la production d'anticorps et par conséquent protège celui qui l'a reçu contre les maladies avant qu'il ne les contracte.

**La vaccination** est une introduction de vaccin dans l'organisme qui, avec le minimum d'effets secondaires entraîne une protection spécifique de durée variable

**L'immunité** est un ensemble de mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer le SOI, de reconnaître et de rejeter le NON SOI (substances étrangères, agents infectieux, ses propres constituants altérés...)

**Le système immunitaire** est un ensemble de cellules, d'organes et de molécules qui participent à la réponse immunitaire.

Immunité naturelle

Elle va être acquise après avoir exposé à des agents infectieux et l'organisme va développer des anticorps. Le schéma de l'acquisition de cette immunité est ainsi faite :

Germes → identification → production d'anticorps → activation de la mémoire cellulaire → protection

L'immunité naturelle est dite active si elle est acquise à la suite d'une infection. Elle est dite immunité naturelle passive dans le cas de transfert d'anticorps à travers le placenta

Immunité induite par l'homme ou artificielle

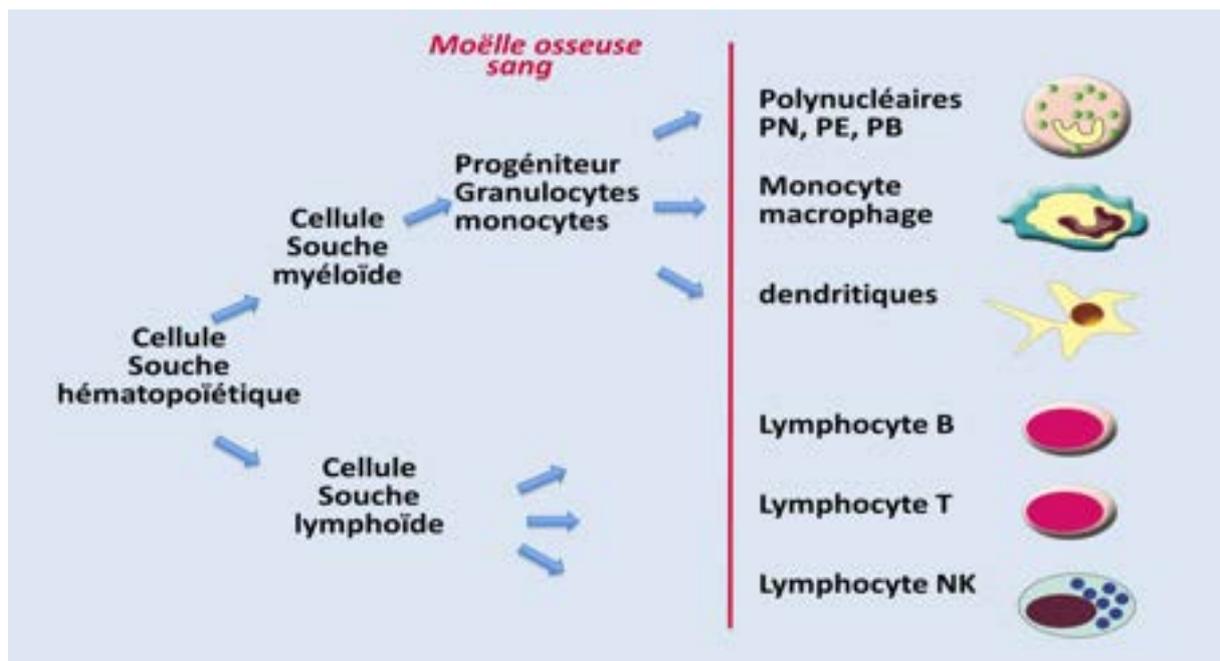
Elle est dite **active** en cas d'acquisition par exposition à un antigène vaccinal. **C'est la vaccination**

Elle est dite **passive** en cas d'acquisition par transfert d'anticorps. **C'est l'immunisation** par administration d'immunoglobulines

**Le Vaccin** est une toxine ou un organisme tué ou vivant atténué

## 2. LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

### 1) Cellules immunocompétentes

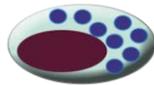


## IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Monocytes, macrophages, polynucléaires



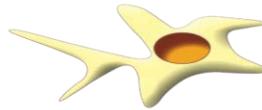
Lymphocytes NK



## IMMUNITE SPECIFIQUE

Cellules présentatrices d'antigène

- Macrophage
- cellules de Langherans
- cellules dendritiques
- Lymphocyte B



Lymphocytes T  
Lymphocytes B



### 2) Cellules Présentatrice de l'Antigène (CPA)

Ce sont essentiellement : les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B. Elles présentent les antigènes pour initier la réponse immunitaire et elles ont la capacité à présenter les Ag aux lymphocytes T

1°) Monocytes-macrophages représentent environ 10% des cellules du sang. Ils expriment CMH Classe II

2°) Cellules Dendritiques expriment le CMH Classe II. Elles induisent la réponse primaire des cellules T. Elles se présentent dans tous les organes lymphoïdes périphériques, la peau et les muqueuses

### 3. MOLECULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Immunoglobulines : IgG , IgM , IgA, IgD, IgE

Protéines membranaires qui constituent l'agent de liaison intercellulaire

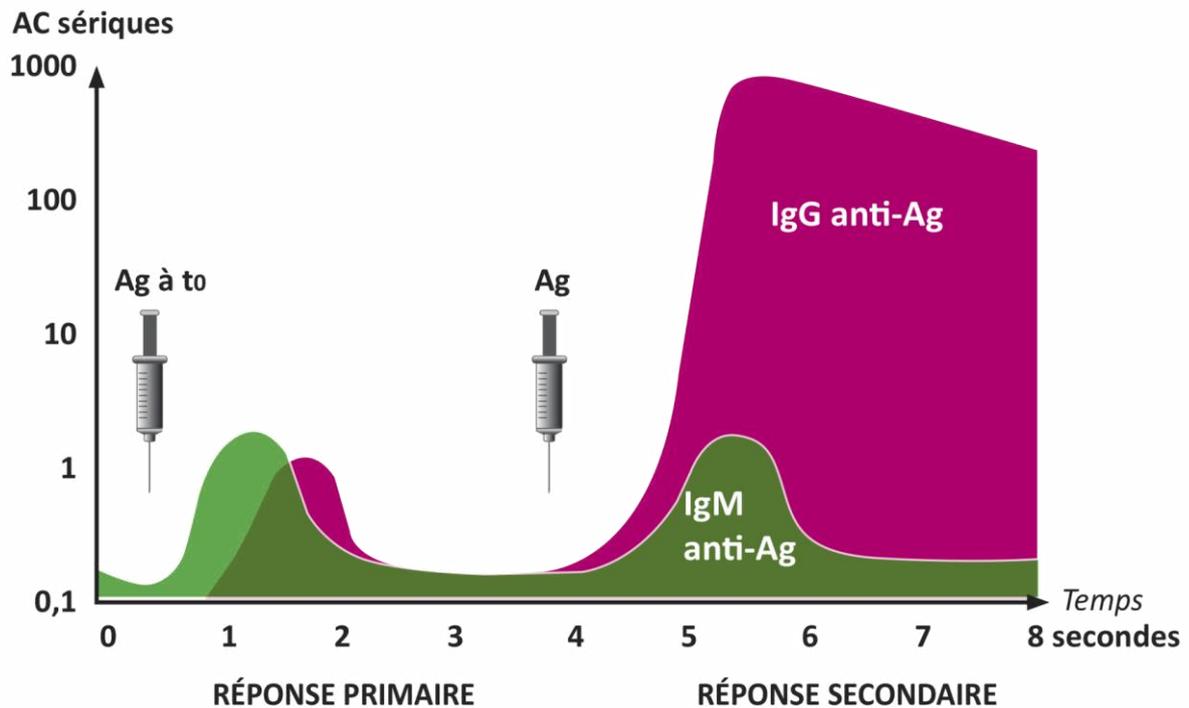
Hormones de l'immunité : cytokines (interleukines ou IL, interférons gamma, lymphokines)

### 4. PRINCIPES DE BASE DE LA VACCINATION

La vaccination donne une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux.

Les vaccins miment les caractéristiques immunogènes des agents infectieux en exploitant la mémoire du système immunitaire et sa réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux. Il n'ya pas de danger de vacciner un sujet immun mais c'est inutile. En cas de doute, on vaccine.

#### Cinétique de la réponse anticorps



**NB.** Pour certains vaccins, une dose suffit et pour d'autres il faut des doses répétées et des rappels +/- fréquents pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante capable d'assurer une protection pour la personne vaccinée.

## **5. FACTEURS DE VARIATION DE L'IMMUNOGENICITE DES VACCINS**

La réponse immunitaire après l'administration d'un vaccin varie d'une personne à une autre et plusieurs facteurs sont responsables de cette variation de l'immunogénicité. Il s'agit des facteurs :

### 1) Liés au vaccin

- Type de vaccins
- Dose et mode d'administration
- Condition de conservation et péremption

### 2) Liés au vacciné

- Âge
- Facteurs génétiques

### 3) Liés à l'existence d'un état pathologique ou à un traitement associé

- Déficit immunitaire
- État infectieux intercurrent

## **CHAPITRE 2 : TYPES DE VACCINS**

### **Objectifs pédagogiques**

- Définir les différents types de vaccins
- Expliquer la composition des vaccins

### **1. COMPOSITION D'UN VACCIN**

#### **1.1. La partie immunisante**

Chaque vaccin est constitué d'une partie immunisante identique ou proche de l'antigène caractéristique d'un agent infectieux. En fonction de la partie immunisante, nous aurons différents vaccins.

#### **1. 2. Les additifs**

Un vaccin a besoin de plusieurs produits indispensables à son fonctionnement en plus de la partie immunisante. Parmi eux, nous trouvons, les inactivateurs, les adjuvants et les conservateurs.

##### **1.2.1. Les inactivateurs**

Ils sont indispensables si l'agent pathogène doit être inactivé par voie chimique. Les plus couramment utilisés sont le formaldéhyde et le  $\beta$ -propiolactone.

##### **1.2.2. Les adjuvants**

Ils sont utilisés pour stimuler le système immunitaire. Ce sont eux en effet qui vont déclencher dans un premier temps l'immunité innée. L'intérêt des adjuvants est de réduire la quantité d'antigène nécessaire à une bonne immunisation. Il en existe de très nombreux :

- l'aluminium sous forme d'hydroxyde ou de phosphate.
- ASO3 (trioxyde de diarsenic) et MF59 qui sont des émulsions aqueuses de squalène stabilisé par un surfactant tensio-actif, le polysorbate.
- ASO4 qui est un mélange d'hydroxyde d'aluminium et d'un dérivé de toxine bactérienne le MPL (monophosphoryl lipid)

##### **1.2.3. Les Conservateurs**

Le rôle est d'éviter la prolifération bactérienne ainsi que celle des moisissures tant au cours de la fabrication du vaccin que dans le produit final. Les plus couramment employés sont le thiomersal, le borax, le phénoxyéthanol et divers antibiotiques.

## 2. VACCINS CLASSIQUES

### 2.1. Vaccins vivants atténués

Ils sont constitués par des agents infectieux entiers (virus, bactéries) dont la virulence est réduite après mutation. Ils génèrent une protection durable, et ce le plus souvent après une seule injection. Ils génèrent une réponse immunitaire complète et efficace (cellulaire et humorale). Ces vaccins, induisent une véritable infection sans manifestation pathologique.

### 2.2. Vaccins tués ou inactivés

Ils sont faits à base d'agents infectieux entiers inaptes à la multiplication du fait d'un traitement physique ou chimique. Ils induisent une réponse humorale satisfaisante et protectrice. Certains types de vaccins inactivés sont établis, à partir d'anatoxines correspondant à des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou à la chaleur.

### 2.3. Vaccins sous-unités

Ce sont des vaccins acellulaires composés d'un nombre restreint d'antigènes isolés et purifiés à partir des constituants de surface des micro-organismes (polysaccharidiques ou protéiques) et qui constituent les cibles des anticorps.

Exemples : anatoxines diphtérique et tétanique, polysides (polysaccharides) capsulaires des pneumocoques, méningocoques et d' *Haemophilus influenzae* b, antigènes divers et purifiés des vaccins coquelucheux acellulaires, hépatite B ..

### 2.4. Les vaccins associés

\*Les vaccins combinés sont constitués par 2 ou plusieurs produits sont combinés en un. Ils sont soit prêts à l'emploi dans un même contenant «combo» (ex. RR/ROR/DTC/DTChépBhib/...) ou soit extemporanées (mais à éviter le plus souvent). On citerait notamment :

- **Les vaccins hexavalents** : Infanrix hexa® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, haemophilus type b, hépatite B)
- **Les vaccins pentavalents** : Infanrix penta®, Pentavac® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, haemophilus type b)
- **Les vaccins tétravalents** : Infanrix tetra®, Tetravac acellulaire®, Repevax®, Boostrix tetra® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire)

- Les **vaccins trivalents** : Revaxis® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite), MMR , Vax pro®, Priorix® (Rougeole oreillons, rubéole)
- Les **vaccins bivalents** : DT Vax® (Diphtérie, tétanos), Twinrix® (Hépatite A et B).

\* Les vaccins simultanés : ce sont des vaccins qui s'administrent en 2 ou plusieurs injections, par voies ou sites identiques ou différents

### **3. LES VACCINS DE NOUVELLES TECHNOLOGIES**

#### **3.1. Vaccins produits par génie génétique**

Les pathogènes qui se cultivent difficilement en laboratoire posent problème pour le développement de vaccins (HVB, HVC, M.lèprae, H.Pylori, P.Falciparum)

Les vaccins recombinants sont obtenus en cultivant des cellules dont le patrimoine génétique a été modifié. Ces cellules sont «programmées» pour fabriquer des protéines identiques à celles qui sont présentes dans le virus ou la bactérie responsable de l'infection. Ce procédé permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes [antigènes] hautement purifiées.

Un autre avantage réside dans la sécurité apportée par ce mode de préparation car aucun germe infectant n'est utilisé dans la préparation du vaccin, donc le risque théorique d'une contamination par un vaccin mal stérilisé est nul

#### **3.2. Vaccins à ADN**

Il s'agit d'introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien.

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale.

#### **3.3. Vecteurs vivants recombinants**

C'est une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été

modifiés génétiquement afin qu'ils puissent être utilisés comme vecteurs de vaccination. Parmi eux on peut citer, les adénovirus, les virus adéno-associés [AAV], les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxiviridae.

### **3.4. Pseudo-particules virales ou « VLP »**

Les VLP « virus-like particle » sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière reproduisant fidèlement la structure des particules virales. EX:vaccin de l'hépatite B et HPV

### **3.5. Les plasmovLP**

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP

### **3.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques**

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques. Elles sont développées en vaccination anti-infectieuse [VIH, malaria] ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

### **3.7. Vaccins cellulaires**

Les vaccins cellulaires sont plus spécifiquement destinés aux immunothérapies anti-tumorales. Ils sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses cellulaires. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux

## **4. VACCINS VIRAUX**

### **1°) Vaccins à virus vivants atténués**

- le vaccin antivariolique
- le vaccin antipoliomyélitique atténué
- le vaccin contre la rubéole
- le vaccin anti-amaril

- le vaccin contre la rougeole
- le vaccin contre les oreillons

## **2°) Vaccins à virus tués ou inactivés**

Dans ce groupe de vaccins, on peut citer :

- le vaccin antipoliomyélitique injectable
- le vaccin antigrippal
- le vaccin antirabique
- le vaccin antihépatite A
- le vaccin antihépatite B (antigène HBs purifié)

## **5. VACCINS BACTERIENS**

### **a) vaccins classiques**

- le BCG (le seul vaccin bactérien vivant atténué)
- le vaccin coquelucheux à germes entiers

### **b) anatoxines**

- le vaccin antidiphtérique
- le vaccin antitétanique

### **c) vaccins polysaccharidiques**

- le vaccin antipneumococcique 23 valences, conjugué C
- le vaccin antiméningococcique A, C, W135, Y,
- le vaccin antiméningococcique conjugué C
- le vaccin Haemophilus influenzae b
- le vaccin anti typhoïdique Vi

## CHAPITRE 3 : PEV DU BURUNDI

### Objectifs pédagogiques

- Déterminer les caractéristiques des vaccins du PEV
- Etablir le calendrier vaccinal en vigueur au BURUNDI

### 1. LES VACCINS

#### 1°) BCG

- **Nature:** vaccin vivant atténué, Bacille Calmette et Guérin
- **Présentation:** poudre lyophilisée +solvant
- **Conservation :** entre 2et 8°C plus près du freezer, sur les étagères supérieures de l'appareil, très sensible à la lumière
- **Mode d'administration:** < 1 an = 0.05ml ou >1 an= 0.1ml en intradermique stricte face postérieure bras gauche
- Indication : à la naissance (dans le 1<sup>er</sup> mois de vie) ou dès la reprise pondérale chez le prématuré. Contrôle IDR à 6 à 8 semaines ou 2 à 3 mois si possible
- **Contre indication :** VIH symptomatique
- **Calendrier vaccinal:** à la naissance (dans le 1<sup>er</sup> mois de vie) ou dès la reprise pondérale chez le prématuré
- **Durée de protection:** 4 à 5 ans. Contrôle IDR à 6 à 8 semaines ou 2 à 3 mois
- **MAPI:** BCGite (adénite +périadénite)

#### 2°) POLIO ORAL

- **Nature:** vaccin vivant atténué
- **Présentation:** flacon unidose de 0.5ml + capuchon compte-gouttes
- **Conservation :** entre 2et 8°C plus près du freezer sur les étagères supérieures de l'appareil, plus sensible à la chaleur
- **Indications :** à la naissance, puis à 6, 10,14 semaines
- **Contre-indications :** Déficit immunitaire congénitaux et acquis, maladies malignes et grossesse
- **Mode d'administration:** 2 gouttes sur la langue en maintenant la bouche ouverte.
- **Calendrier vaccinal:** à la naissance, puis à 6, 10,14 semaines
- **Durée de protection:** 5 ans
- **MAPI:** exceptionnellement quelques PFA

### 3°) DTC: Diphtérie –Tétanos – Coqueluche

- **Nature:** anatoxine diphtérique atténué, tétanique; bordetella pertussis tué;
- **Présentation:** poudre lyophilisée +solvant
- **Mode d'administration:** 0.5 ml en S/C (bras) ou IM (cuisse)
- **Calendrier vaccinal:** à la naissance, puis à 6, 10,14 Sem
- **Durée de protection:** 1<sup>er</sup> rappel 1 an après la 1<sup>ère</sup> dose puis tous les 5 ans
- **Indications:** à 6, 10,14 semaines
- **Contre-indications :** aucune
- **MAPI:** fièvre et algies diverses, rougeur et induration au point d'injection (coqueluche), convulsions mort subite, encéphalopathie, cris persistants (coqueluche à germes entiers), abcès stérile (VAT)

### 4°) Hépatite B

- **Nature:** vaccin combiné, purifié inactivé
- **Présentation:** poudre lyophilisée +solvant
- **Mode d'administration:** 0.5 ml en IM
- **Calendrier vaccinal:** à la naissance si mère porteuse d'Ag HBs (+) puis à 6, 10,14 semaines (protocoles)
- **Durée de protection:** immunogénéicité forte après 3 doses de primo vaccination, protection de 5ans
- **Indications:** à 6, 10,14 semaines
- **Contre-indications :** aucune
- **MAPI:** fièvre, céphalées, douleur au point d'injection

### 5°) Hib

- **Nature:** vaccin conjugué
- **Présentation:** poudre lyophilisée +solvant
- **Mode d'administration:** 0.5 ml en IM
- **Calendrier vaccinal:** à 6, 10,14 semaines
- **Durée de protection:** Protège toute la vie
- **Indications:** à 6, 10,14 semaines
- **Contre-indications :** fièvre
- **MAPI:** fièvre, douleur au point d'injection

### 6°) Rougeole

- **Nature:** vaccin vivant atténué
- **Présentation:** poudre lyophilisée +solvant
- **Mode d'administration:** 0.5 ml en S/C (bras)
- **Calendrier vaccinal:** à 9 mois
- **Durée de protection:** Rappel à 18 mois. Protège toute la vie

- **MAPI:** fièvre, éruptions, convulsions, encéphalite

## **2. LE CALENDRIER VACCINAL**

- Naissance : BCG + polio oral 0
- 6 semaines: pentavalent 1 + polio oral 1+ Rotarix (Varota) 1+PCV<sub>13</sub> 1
- 10 semaines: pentavalent 2 + polio oral 2+ Rotarix (Varota) 2+ PCV<sub>13</sub> 2
- 14 semaines : pentavalent 3 + polio oral 3 + PCV<sub>13</sub> 3+VPI
- 9 mois : rougeole-rubéole (RR)
- 18mois : rougeole-rubéole + DTC4
- A 8ans (filles) : vaccin contre HPV (non encore administré maintenant)

Pentavalent : DTC/Hép B/Hib

VPI : Vaccin antipoliomyélitique injectable

## CHAPITRE 4 : VACCINATION DES GROUPES SPECIFIQUES

### Objectifs pédagogiques

- Déterminer les indications et les contre-indications des vaccins chez des groupes ayant des particularités immunologiques
- Prescrire la vaccination aux personnes exposées aux maladies évitables par la vaccination

### 1. VACCINATION DES PERSONNES IMMUNOCOMPROMISES

Les enfants immunodéprimés, que ce soit en raison d'une immunodéficience congénitale, d'une maladie immunosuppressive ou d'un traitement immunosuppresseur, sont plus vulnérables à de graves maladies causées par de nombreuses infections évitables par la vaccination. L'immunisation d'un enfant immunodéprimé vise à maximiser la protection tout en minimisant les méfaits

Les résultats de la Vaccination dépendent de la nature de la déficience (cellule B, cellule T,...) et la sévérité de l'immunodéficience. La qualité et l'efficacité des réponses vaccinales est variable. En cas d'immunodépression, on note une augmentation du risque potentiel de survenue d'effets indésirables. La réponse est insuffisante pour assurer **l'induction de l'immunité** et assurer **le maintien de l'immunité**. La réponse est insuffisante pour **prévenir des effets indésirables** quelques années plus tard, au moment de l'immunodéficience (dissémination du BCG).

En cas d'Infections VIH asymptomatiques connues ou suspectes, tous les vaccins PEV sont recommandés tôt dans la vie si possible. Il existe un risque de rougeole sévère, donc il est recommandé de donner la Dose standard à 6 mois et la 2<sup>ème</sup> dose après 9 mois.

En cas d'infection Infection VIH symptomatique, il est recommandé de donner tous les vaccins du PEV excepté: le BCG et Fièvre Jaune.

#### 1.1. Vaccins inactivés et immunisation passive

Des vaccins inactivés peuvent être administrés à des sujets immunodéprimés s'il y a lieu, car les antigènes contenus dans le vaccin ne peuvent pas se répliquer et le risque d'événements indésirables liés au vaccin n'augmente pas. Cependant, la portée et la durée de l'immunité acquise par une telle vaccination sont souvent réduites, ainsi l'administration d'une dose plus forte ou d'un plus grand nombre de doses peut être indiquée (p. ex., vaccin contre l'hépatite B, vaccin conjugué contre le pneumocoque). La capacité de développer une réponse correcte dépend

du type et de la date de survenue de l'immunodépression. Le dosage des anticorps sériques protecteurs peut être proposé 4 à 6 semaines après la vaccination.

Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire redevient correcte entre 3 mois et 1 an après l'arrêt du traitement. Les vaccinations contre les infections invasives à pneumocoque, à méningocoques et à Hib avant l'âge de 5 ans sont fortement recommandées. Le vaccin antigrippal inactivé doit être administré chaque année à partir de 6 mois et avant chaque saison de la grippe.

### **1.2. Vaccins vivants atténués**

En général, les personnes gravement immunodéprimées ou dont l'état immunitaire est incertain ne devraient pas recevoir de vaccins vivants, viraux ou bactérien en raison du risque de maladie causée par les souches vaccinales.

Chez des sujets qui sont moins gravement immunodéprimés, les avantages de la vaccination avec des vaccins vivants couramment recommandés peuvent l'emporter sur les risques

### **1.3. La vaccination du prématuré**

Le prématuré a une sensibilité accrue aux infections bactériennes et virales dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination. La vaccination doit débuter à 2 mois d'âge chronologique quel que soit le degré initial de prématurité. Le prématuré a une compétence immunitaire inférieure à celle du nouveau né à terme mais il est capable de répondre aux vaccins dès l'âge de 8 semaines

## **2. VACCINATION DU PERSONNEL SOIGNANT**

L'obligation vaccinale des professionnels de santé a deux objectifs indissociables :

- Protéger les soignants
- Protéger les patients d'une contamination par le soignant

Actuellement, l'obligation vaccinale des professionnels de santé ne s'applique qu'à la prévention d'une maladie grave avec :

- Un risque élevé d'exposition pour le professionnel,
- Un risque de transmission à la personne prise en charge,
- L'existence d'un vaccin efficace et bien toléré, dont le rapport bénéfices/risques est largement en faveur du vaccin

**Les vaccinations obligatoires:** hépatite B, BCG, DTP, fièvre typhoïde dans les Pays en Développement ou pour les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale

Vaccins recommandés :

- grippe,
- **Coqueluche:** recommandé en priorité pour les personnels en contact avec des nourrissons de moins de 6 mois et ceux de la petite enfance
- Varicelle : est indiquée pour le personnel soignant non immunisé et contre-indique le contact avec un immunodéprimé si rash post-vaccinal
- Rougeole-oreillons-rubéole : recommandé pour le personnel soignant non immun
- Polio oral, variole sont strictement contre-indiqués dans l'entourage des patients immunodéprimés

### **3. VACCINATIONS DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOSUPPRESSEURS**

Il existe très peu de données pour ce groupe de patients. En cas de corticothérapie, il ya une contre-indication des vaccins viraux vivants sauf si :

- corticothérapie < 2 semaines,
- dose <20mg/j
- corticothérapie locale ou inhalée
- injection articulaire

Il faut attendre au moins 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie pour vacciner. Il existe une contre-indication des vaccins viraux vivants en cas de chimiothérapie, radiothérapie et de traitement par des immunosuppresseurs. La vaccination possible au moins 2 semaines avant début du traitement immunosuppresseur et 3 mois après fin du traitement. Il faudra prévoir de revacciner en cas de besoin après traitement par immunosuppresseur.

### **4. VACCINATION ET GROSSESSE**

Alors que pendant longtemps on évitait de vacciner une femme enceinte, hormis contre le tétanos en l'absence de primovaccination, certaines vaccinations sont maintenant recommandées justement pendant la grossesse. C'est le cas pour la coqueluche et la grippe, avec comme objectif d'éviter des complications tant chez le fœtus et la future mère pendant la grossesse que chez le nouveau-né et la mère après la naissance.

La crainte des vaccins administrés pendant la grossesse remonte aux temps de la vaccination contre la variole. En effet, celle-ci a été associée à une augmentation des malformations congénitales, bien que le risque ait probablement été surestimé à l'époque.

Par analogie, les autres vaccins vivants étaient également contre-indiqués, en raison d'une réplication active chez la femme enceinte et donc une possible virémie chez le fœtus, bien qu'il n'y ait aucune donnée à ce jour en faveur de fœtopathie causée par ces autres vaccins

Pour les vaccins non vivants, on procédait selon le principe de précaution comme avec tout médicament : s'il n'était pas nécessaire de l'administrer pendant la grossesse, mieux valait le donner après. Mais l'introduction de la vaccination contre le tétanos chez la femme enceinte dans les années soixante a eu un impact majeur sur réduction de la mortalité maternelle et néonatale dans le monde.

Le vaccin contre la grippe est recommandé chez la femme enceinte ainsi que celui de la coqueluche. Les études ont démontré que les nouveau-nés de femmes vaccinées pendant la grossesse étaient protégés contre la grippe les premiers mois pendant lesquels ils sont le plus vulnérables. La grippe expose la femme enceinte au risque de fausse couche, de mort fœtale (risque multiplié par 2 en cas de grippe) et d'accouchement prématuré.

Vacciner la femme enceinte à chaque grossesse permet à la maman vaccinée de « booster » son taux d'anticorps anti-coqueluche : on augmente ainsi la quantité d'anticorps transférée au fœtus et on améliore la protection passive du nouveau-né. A sa naissance, celui-ci va garder des taux d'anticorps protecteurs plusieurs mois.

Les études montrent que la vaccination pendant la grossesse évite 91-93% des cas de coqueluche du nouveau-né. Elles ont montré également l'innocuité du vaccin contre la coqueluche pendant la grossesse

## **5. PATIENTS CIRRHOTIQUES**

La cirrhose s'accompagne d'un risque accru d'infection en raison d'altérations intrinsèques du système immunitaire et d'une clairance bactérienne diminuée du fait d'un shunt porto-systémique. L'immunogénicité de la vaccination, encore bonne au début de la maladie, diminue lorsque cette dernière progresse. Une hépatite virale aiguë qui se surajoute à une hépatopathie chronique s'accompagne d'une morbi-mortalité importante par augmentation du risque

d'hépatite fulminante et accélération de la progression vers l'hépatocarcinome. C'est pourquoi, il est recommandé de vacciner ces patients contre les hépatites A et B, s'ils sont séronégatifs.

Il n'y a pas de contre-indication vaccinale mais il faut discuter bénéfice/risque des Vaccins Vivants Atténués. Il faut prévoir une vaccination si possible en début de prise en charge.

Les vaccinations recommandées sont : vaccinations du calendrier vaccinal, pneumocoque, grippe, hépatite A et B.

## **6. VACCINATION DES DIABÉTIQUES ET DES DREPANOCYTAIRES**

Les études ont démontré que les diabétiques, en particulier en présence de comorbidités cardiaques ou rénales, ont un risque accru de complications, d'hospitalisation et de décès lors d'infection grippale ou pneumococcique. Il est recommandé chez les enfants drépanocytaires la protection vaccinale prévue selon le calendrier vaccinal mais elle doit être remise à jour chaque année. Il n'y a pas de contre-indication vaccinale pour ces 2 pathologies. Les vaccinations recommandées sont en plus de ceux du calendrier vaccinal, le pneumocoque, la grippe, l'hépatite B, le Hib s'il n'a pas été administré dans l'enfance.

## **7. VACCINATIONS ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**

L'insuffisance rénale conduit à des défauts immunitaires qui augmentent le risque infectieux et altèrent la réponse à la vaccination. Tout patient souffrant d'une insuffisance rénale chronique doit être vacciné précocement contre l'hépatite B en raison du risque d'infection lié à une éventuelle hémodialyse future. L'immunogénicité du vaccin est altérée, c'est pourquoi les injections sont administrées selon des schémas spéciaux: quatre injections doublement dosées sont en général indiquées (40 microg à 0-1-2-6 mois) en particulier pour les patients dialysés. Il faudra contrôler la réponse sérologique afin d'administrer jusqu'à trois doses supplémentaires si la réponse est insuffisante (anti-HBs 1 <100 UI/l).

-Il n'existe pas de contre-indication vaccinale. Mais il faut prévoir une vaccination si possible en début de prise en charge.

Les vaccinations recommandées sont: vaccinations du calendrier vaccinal, pneumocoque, grippe, hépatite B.

## **8. VACCINATION DES ADOLESCENTS (10-19 ans)**

### **8.1. Principes de base**

Il existe une nécessité de prévention d'un risque spécifique de l'adolescence ou de l'adulte si c'est possible (p.ex vaccin IST). Il est nécessaire d'administrer un rappel (dû à la diminution des taux d'anticorps dans le temps, (p.ex. tétanos).

Il faut vérifier et compléter les vaccinations manquées ou incomplètes dans l'enfance et il existe un risque persistant d'infection dans l'adolescence et/ou l'âge adulte pour certaines infections (p.ex. Hépatite B)

### **8.2. Vaccinations potentielles**

#### **1°) Séries initiales**

- HPV (3 doses, pour les filles)
- HSV et HIV quand des vaccins efficaces deviendront disponibles
- Rubéole (pour les filles)

#### **2°) Rappels**

- Tétanos (T), tétanos/diphtérie (Td) (tétanos/diphtérie/coqueluche – Tdca)
- Polio
- Fièvre jaune
- Vaccin méningo AC

#### **3°) Vaccination de rattrapage**

- Hépatite B
- Polio
- Rougeole; Rougeole/Rubéole; Rougeole/Rubéole/Oreillons
- Autres ...

## **9. PATIENTS AVEC ASPLÉNIE**

L'infection est une des principales complications de l'asplénie fonctionnelle ou anatomique et conduit fréquemment au décès par septicémie rapide. L'asplénie provoque en effet des défauts de phagocytose des bactéries opsonisées, d'activation du complément et de synthèse des anticorps antipolysaccharidiques, ce qui altère la défense contre les germes encapsulés en particulier (pneumocoque, méningocoque, Haemophilus influenzae).

Il est donc important de vacciner le patient asplénique contre le pneumocoque (PPV-23 avec un rappel à cinq ans) et le méningocoque (vaccin conjugué

monovalent contre le sérotype C suivi de deux doses du vaccin polysaccharidique quadrivalent à six mois et cinq ans).

La vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est controversée chez l'adolescent et l'adulte asplénique. La vaccination antigrippale est indiquée en raison du risque de surinfection par le pneumocoque notamment.

### III<sup>ème</sup> PARTIE : GENETIQUE

## CHAPITRE 1 : ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES CONSTITUTIONNELLES

### Objectifs pédagogiques

- Expliquer le mécanisme de survenue des aberrations chromosomiques
- Diagnostiquer une aberration chromosomique
- Planifier la prise en charge en cas d'aberration chromosomique

### 1. INTRODUCTION

Une naissance sur 150 est associée à l'aberration chromosomique. Sur 10 malformations présentes à la naissance, une est d'origine chromosomique. 60% des fausses couches sont dues à des aberrations chromosomiques.

Grâce à la génétique moléculaire, on peut étudier ces microremaniements.

#### 1.1. Définitions

1°) **Les aberrations chromosomiques** sont de remaniements chromosomiques qui peuvent survenir au moment de la gamétogenèse, au moment de la fécondation ou lors des toutes premières divisions de l'œuf fécondé. Ceci aboutissant à la formation d'un embryon plus ou moins viable.

#### 2°) Le caryotype

Le terme caryotype désigne l'analyse numérique et structurale de l'ensemble des chromosomes d'une cellule ou d'un individu . Il est spécifique d'une espèce donnée

#### 3°) La formule chromosomique

Elle indique successivement, le nombre total de chromosomes, suivi d'une virgule, les chromosomes sexuels; une autre virgule et l'anomalie chromosomique quand elle existe.

Exemple:

- Caryotype masculin normal : 46,XY c'ad 46 chromosomes/cellule dont un chromosome X et un chromosome Y.
- Trisomie 21 :47,XY,+21 cad 47 chromosomes /cellule dont un chromosome X et un chromosome Y,plus un chromosome 21 surnuméraire.

- Translocation:46,XX,t(1;18) cad 46 chromosomes /cellule dont deux chromosomes X et une translocation entre le chromosome 1 et le chromosome 18.

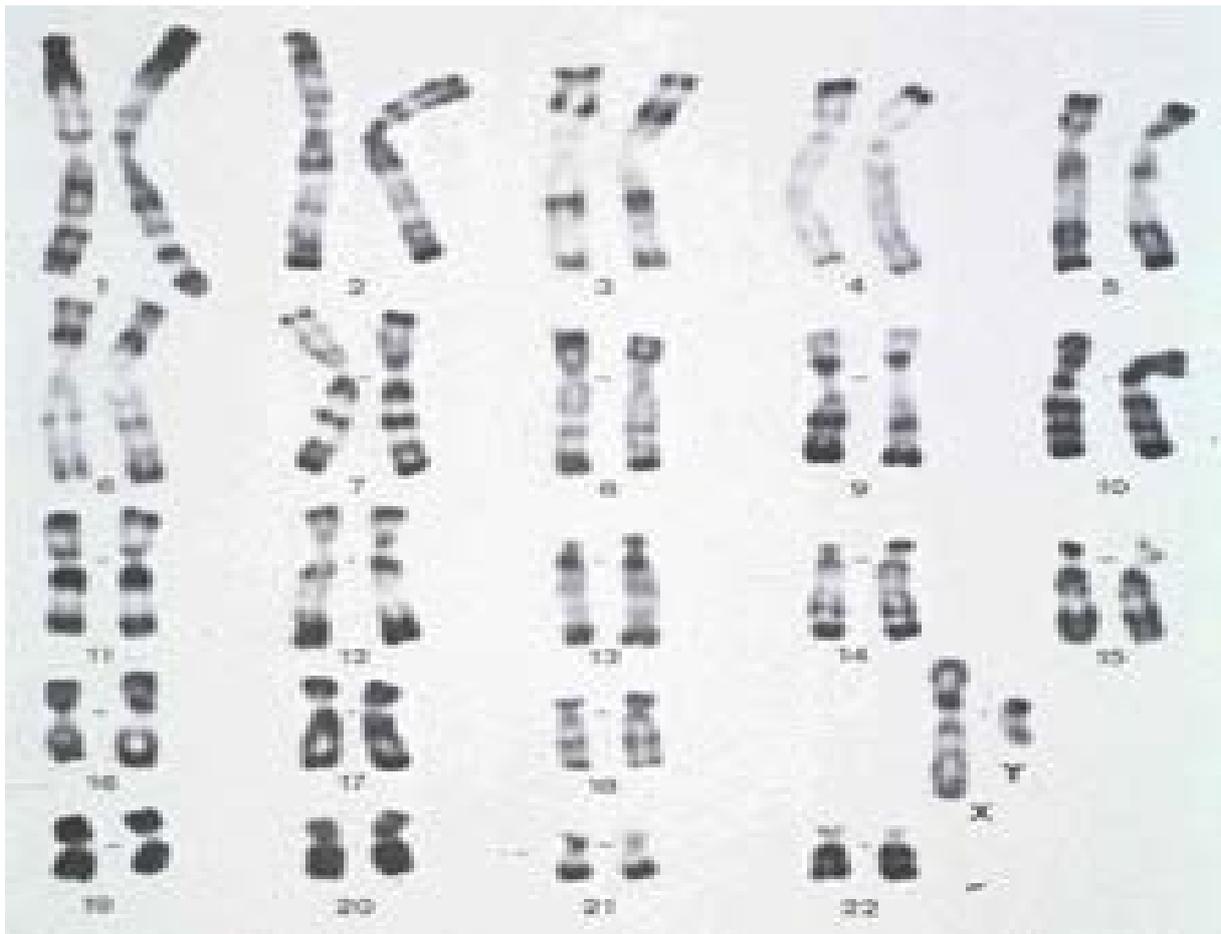
## 2. LE CARYOTYPE HUMAIN NORMAL

Il s'écrit avec 46, XX ou 46, XY, c'est-à-dire 23 paires de chromosomes, 23 chromosomes d'origine maternelle et 23 autres d'origine paternelle dont 22 paires autosomes (numérotées 1 à 22) et une paire de chromosome sexuel.

Chaque chromosome a la forme d'un bâtonnet composé de 3 parties (bras court, centromère et bras long)

On distingue 3 types de chromosomes :

- les chromosomes métacentriques
- les chromosomes submétacentrique
- -les chromosomes acrocentriques



L'analyse du caryotype en pratique se fait sur le chromosome des leucocytes. Le chromosome 21 est le plus petit.

Le caryotype est obtenu au terme d'un examen long et coûteux. Son indication en pédiatrie est l'association d'un syndrome polymalformatif et un retard psychomoteur et/ ou mental.

### 3. MECANISMES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

#### 3.1. Anomalie du nombre

##### 3.1.1 Les aneuploidies

Elles se traduisent par une modification du nombre total des chromosomes. Elles résultent par une malségrégation méiotique. Il peut s'agir d'un **excès d'1 ou plusieurs génomes**, polyploidies, survenant pendant la fécondation

Les plus fréquentes sont :

##### a) Les trisomies

Ce sont les anomalies chromosomiques les plus communes dans l'espèce humaine.

- Elles sont définies par la présence d'un chromosome en trois exemplaires, le caryotype comporte alors 47 chromosomes.
- Tous les chromosomes peuvent être touchés et la plus part des trisomies occasionnent des avortements précoces, néanmoins, les porteurs de trisomie gonosomique (47, XXX; 47,XXY; 47,XYY) ou de trisomie 21 sont viables à long terme.

##### b) Les monosomies

Absence d'un chromosome

La seule monosomie viable est la **monosomie X** ou **syndrome de Turner**

##### 3.1.2. Les polyploidies

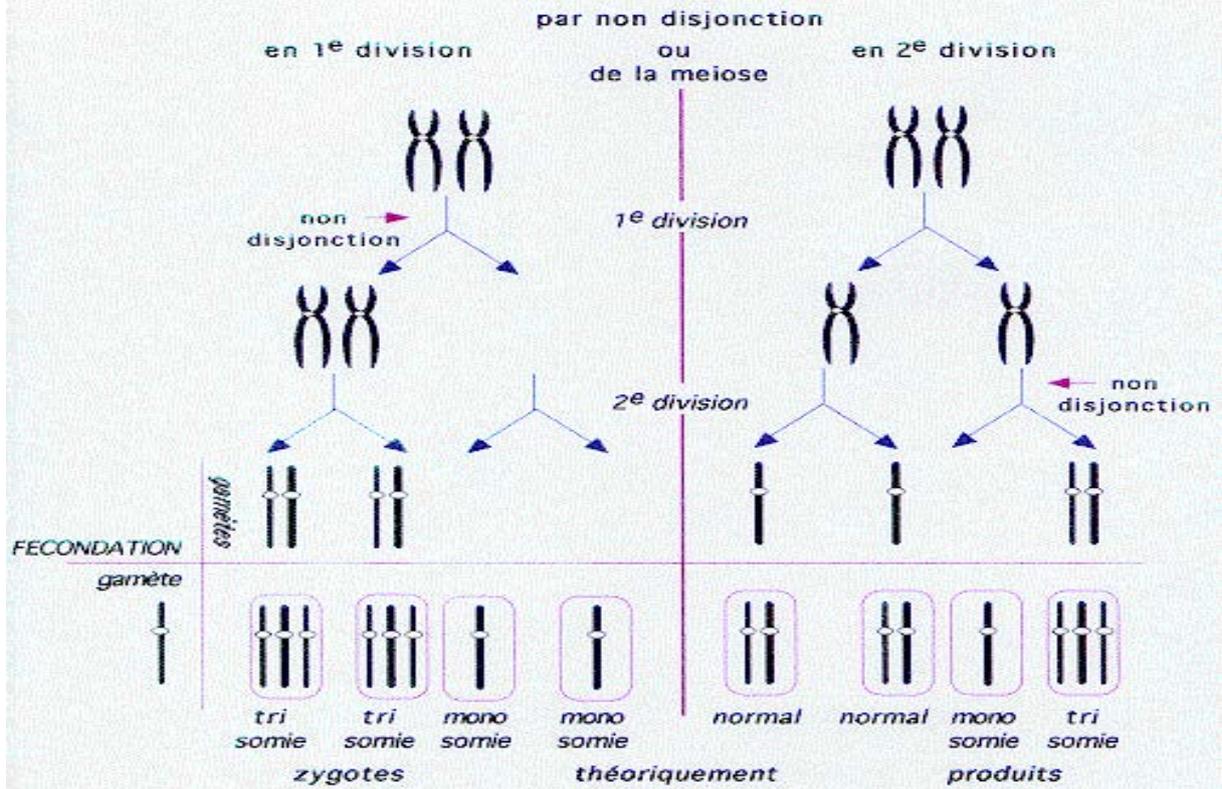
Le nombre de chromosomes est un multiple du lot haploïde (23):

3x lot haploïde=69 chromosomes =**Triploidie**.

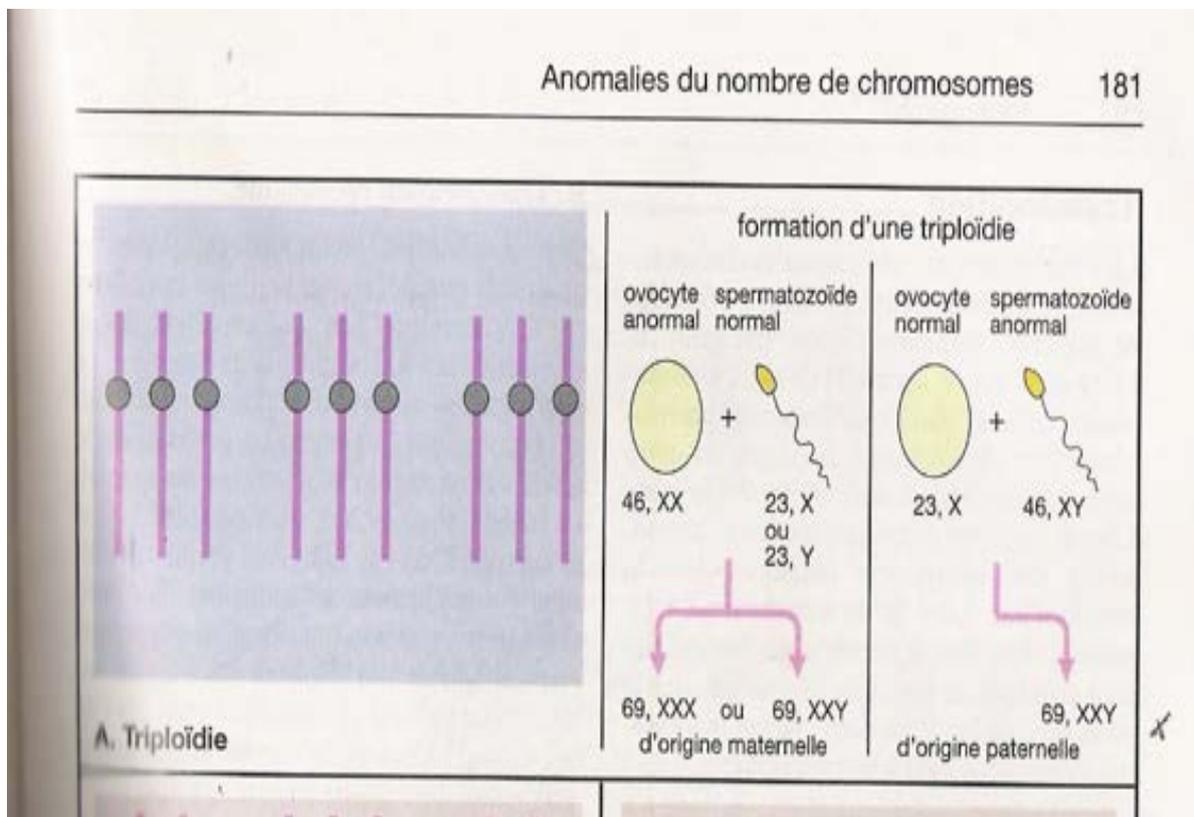
4x lot haploïde=92 chromosomes=**Tétraploidie**

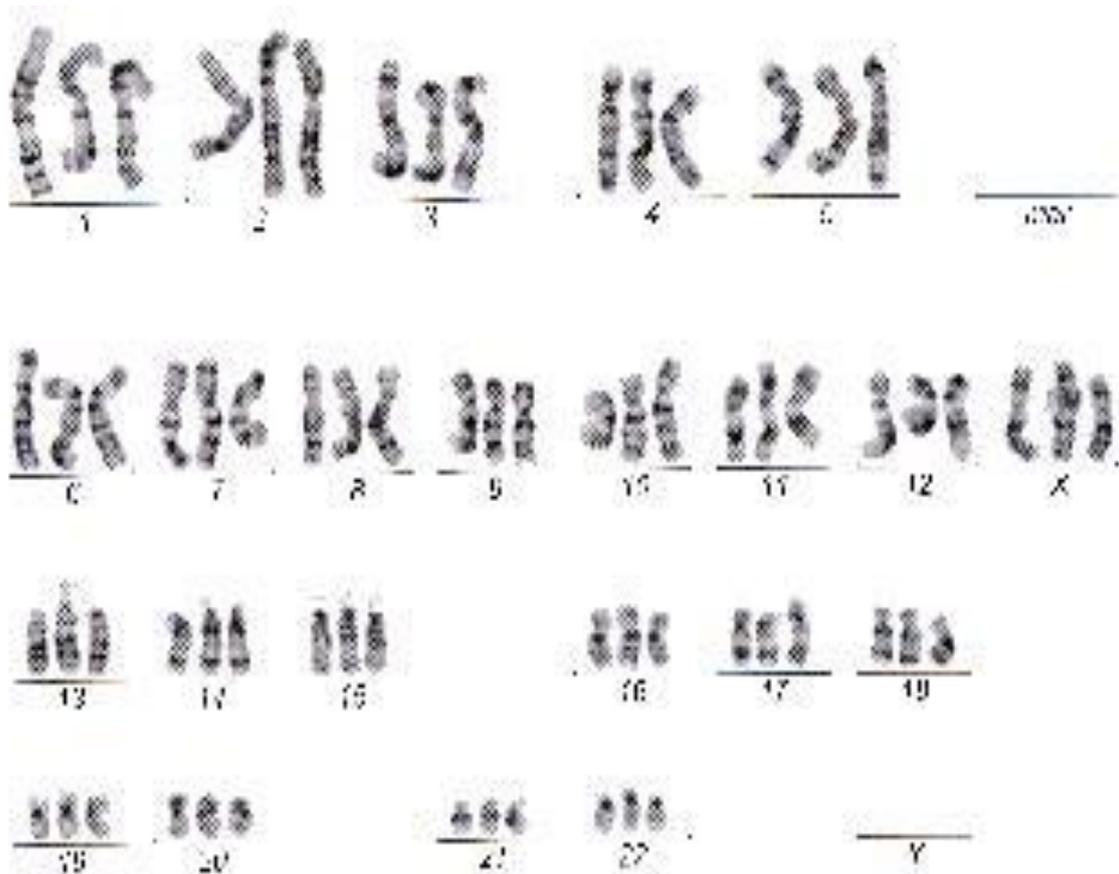
Dans l'espèce humaine, ces anomalies sont rarement viables et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses. Il s'agit d'une **formation de mosaïques**, survenant lors des toutes premières divisions de l'œuf fécondé, par perte d'un chromosome ou non disjonction mitotique des chromosomes,

ANOMALIE de NOMBRE HOMOGENE: MECANISMES de SURVENUE



Anomalies du nombre de chromosomes 181





### 3.2. Anomalies de structure

Elles peuvent survenir par différents mécanismes :

- Translocations
- La duplication
- Délétions, inversions, insertions

Pour les délétions : c'est la **perte** d'un fragment de chromosome. L'expression phénotypique dépend de la taille et de la richesse en gènes du segment deleté

## 4. QUELQUES TYPES D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

### 4.1. TRISOMIE 21

Appelé aussi « Down syndrom », c'est la 1<sup>ère</sup> aberration chromosomique découverte dans l'espèce humaine (Lejeune, 1959). Elle st la plus fréquente des aberrations chromosomiques soit 1/700 à 1/800 naissances vivantes. Le Sex-ratio est de 4 garçon/1 Fille. Sa fréquence augmente avec l'âge maternel, on note 1/2000 chez les mères âgées de moins de 30 ans et 1/50 à 1/25 à 45 ans

#### 4.1.1. Le phénotype de trisomie 21

On peut regrouper les anomalies en 3 niveaux :

## 1°) Syndrome dysmorphique

- **Tronc:** abdomen distendu, avec paroi hypotonique, diastasis des grands droits, hernie ombilicale
- **Extrémités:** membres courts et trapus, pli palmaire transverse, clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt, écart entre 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> orteil
- **Peau** marbrée, anomalies **oculaires** (nystagmus, strabisme, obstruction du canal lacrymal, troubles de la réfraction)
- **Malformations squelettiques:** luxations, affaissement voûte plantaire
- **Malformations viscérales**
  - Cardiaques: CAVC, CIA, CIV
  - Digestives: sténose ou atrésie duodénales, malrotation, mégacolon, atrésie anale,...
  - Urinaires et génitales (micropénis)

## 2°) Syndrome neurologique

- Hypotonie,
- Hyperlaxité ligamentaire
- Retard mental constant : Le QI moyen est de 50 (30- 80)

### 4.1.2. Evolution

Les enfants trisomiques ont un retard statural et la taille finale à l'âge adulte est inférieur à 1m 50 On note une obésité chez la fille. Le QI est diminué. D'autres anomalies sont constatées :

- Fréquence des leucémies (20 fois plus que les autres personnes normales)
- Sensibilité accrue aux infections
- Constipation habituelle
- Fréquence du diabète et de dysfonctionnement thyroïdien
- Sensibilité à l'atropine
- Libido diminuée

La puberté est normale mais la ménopause est précoce

La létalité est plus élevée, on note 80% de survie à 10ans, 50% à 50

### 4.1.3. Cytogénétique

On note 3types :

- Trisomie 21 libre et homogène: 3 chromosomes 21 séparés et présents dans toutes les cellules: 95%
- Trisomie 21 par translocation: 3%

- Trisomie 21 en mosaïque: 2%

## **4.2. TRISOMIE 18**

Appelée aussi maladie d'Edwards, sa fréquence est de 1/8000. Le sex ratio est de 4 filles / 1 garçon. Il existe un effet maternel. Concernant l'évolution: la survie moyenne est de 6 mois

### **4.2.1. Phénotype**

- Dymorphie crânio-faciale: dolichocéphalie, oreilles faunesques
- Extrémités: attitude de suppliant, luxation congénitale de la hanche, pieds en piolet
- Malformations viscérales constantes, surtout cardio-vasculaires
- Hypertonie avec retard psychomoteur

### **4.2.2. Caryotype**

La trisomie 18 est libre dans 80%

## **4.3. TRISOMIE 13**

Elle est appelée aussi « Maladie de Patau ». Sa fréquence est de 1/10000. Il n'y a pas de prédominance de sexe. La survie moyenne est de 3 mois. Il existe un effet maternel

### **4.3.1. Phénotype**

- Hypotrophie
- Dymorphie cranio faciale: aplasie du vertex, gueule de loup, microphthalmie
- Extrémités: polydactylie
- Malformations viscérales sévères
- Abolition des réflexes archaïques

### **4.3.2. Caryotype**

La trisomie 13 est libre dans 80%

## **4.4. MALADIE DU CRI DU CHAT**

Il s'agit d'une anomalie structurale, une délétion du bras court du 5: 5p-. Elle est très rare: 1/50000. Il n'y a pas d'effet maternel. La survie est possible jusqu'à l'âge adulte.

#### **4.4.1. Phénotype**

- Dymorphie crânio-faciale: microcéphalie, hypertélorisme avec épicanthus
- Malformations viscérales sont rares
- Cri évoquant le miaulement du chat. Il existe une hypoplasie du larynx
- Retard mental très sévère: QI moyen de 20

#### **4.4.2. Caryotype:**

5p- homogène

Il faut demander un caryotype des parents

### **4.5. SYNDROME DE TURNER**

- Fréquence: 0,4% des filles (sélection naturelle+++)
- Dysgénésie gonadique

#### **4.5.1. Cytogénétique:**

- chromatine de barr négative,
- Caryotype: 45, XO, ou mosaïques ou anomalies structurales

#### **4.5.2. Phénotype**

- Syndrome dysmorphique: petite taille ( < 1m.50), pterygium coli, thorax large, implantation basse des cheveux sur la nuque
- Syndrome de Bonnevie Ullrich: lymphoedeme congénital
- Malformations viscérales: coarctation de l'aorte, rein en fer à cheval
- Anomalies génitales: aménorrhée, stérilité
- Neuropsychisme: QI normal, baisse de l'acuité visuelle

### **4.6. SYNDROME DE KLINEFELTER**

#### **4.6.1. Phénotype**

- 1,2 pour milles garçons
- Dysgénésie gonadique
- Syndrome dysmorphique discret
- Anomalies génitales: gynécomastie, stérilité

Psychisme: irritabilité, instabilité

#### **4.6.2. Cytogénétique:**

Le caryotype sera de type 47, XXY et la chromatine de barr est positive

### **5. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ABERRATION CHROMOSOMIQUE**

- Description complète du phénotype
- Faire un bilan des malformations associées
- Demander un caryotype
- Traitement palliatif des malformations associées si enfant viable
- Prise en charge psychosociale (scolarisation)
- Dépistage et prise en charge des complications: cardiaques, sensorielles

## CHAPITRE 2 : CONSEIL GENETIQUE

### Objectifs pédagogiques

- Expliquer un conseil génétique
- Déterminer les étapes d'un conseil génétique

### II.1. Données générales

Les maladies héréditaires ne sont pas rares, 3 à 4 % des nouveau-nés vivants sont porteurs d'une maladie liée à l'hérédité, qu'elle soit malformative ou non. Il y'a pour les parents de ces enfants un risque héréditaire supérieur à celui de la population générale, qui mérite d'être mesuré. Tel est l'objet du conseil génétique.

### II.2. Les circonstances de découverte

- Un couple qui s'interroge après avoir eu un enfant malade, cette interrogation pouvant être spontanée ou guidée. Le conseil génétique va apporter une réponse à cette interrogation.
- Des sujets eux-mêmes porteurs d'une telle anomalie et qui s'interrogent sur le sort de leur descendance éventuelle
- Des personnes préoccupées de savoir quel risque certains antécédents familiaux impliquent pour leurs enfants.
- Parfois, il s'agit de dire si un projet de mariage est dangereux, soit en raison d'antécédents familiaux ou personnels ou ethniques, soit en considération de liens de parenté (consanguinité).

### II.3. Définition du conseil génétique

Donner un conseil génétique, c'est évaluer à priori la probabilité qu'une maladie se manifeste à nouveau dans une famille.

Il s'agit **d'un acte médical** particulier qui engage de ce fait la responsabilité du médecin au même titre que le diagnostic et /ou le traitement d'une affection médicale ou chirurgicale. . Cependant, il ne concerne pas un patient, mais **s'adresse à 2 personnes au moins** ; il n'intéresse pas leur santé, mais celle d'un tiers et il **se situe dans le domaine de l'éventualité**. Il va au-delà de l'information génétique et de la simple enquête généalogique et **accompagne la personne ou le couple dans la décision à prendre**.

Le conseil génétique doit être accessible à tout couple qui en a besoin même s'il n'est pas requis par un patient, et il appartient au médecin d'attirer l'attention sur un éventuel risque héréditaire: y manquer constitue une faute professionnelle.

## **II.4. Le conseil génétique**

Il vise à éviter la naissance d'un enfant malade. Il repose sur un diagnostic précis. Il implique le recueil d'informations sur la famille. Il doit être pré-conceptionnel

### **II.4.2. Etape du conseil génétique**

- Diagnostic précis du cas index qui se fait en collaboration multidisciplinaire
- Prise correcte de la généalogie
- Revue de la littérature et examens complémentaires
- Calcul du risque génétique et formulation du conseil génétique

### **II.4.3. Arbres généalogiques**

Il faut construire un arbre généalogique lors du conseil génétique en procédant ainsi :

- être précis
- garder une discrétion : secret de famille, secret et déontologie professionnels
- contrôler les assertions
- faire un examen des autres membres de la famille
- utiliser les symboles internationaux conventionnels

# CHAPITRE 3 : RISQUE GENETIQUE ET MALADIES MONOGENIQUES

## Objectifs pédagogiques

- Déterminer le risque de survenue d'une maladie génétique
- Définir les maladies génétiques selon leur mode de transmission

## 1. LOIS DE MENDEL

### 1.1. Maladie dominante autosomique

Dans ce groupe de pathologies, l'hérédité est de type vertical. Le couple des parents habituel est fait par un parent hétérozygote et un autre normal. Le risque de récurrence de l'anomalie est de  $\frac{1}{2}$ . Les 2 sexes peuvent être atteints. Il n'y a pas de risque pour la descendance des enfants sains

Exemples : achondroplasie, rétinoblastome bilatéral, chorée de Huntington, ...

Il existe des cas particuliers où la manifestation est irrégulière (pénétrance, expressivité), une mutation de novo peut survenir (test génétique possible), il peut y avoir une anticipation

### 1.2. Maladie récessive autosomique

Dans cette catégorie, l'hérédité est de type horizontal. Le couple des parents habituel est celui d'un parent hétérozygote avec un autre hétérozygote. Le risque de récurrence de la maladie est de  $\frac{1}{4}$  et les 2 sexes peuvent être atteints. Le risque est négligeable pour la descendance des enfants atteints et des germains sains. Mais il existe une possibilité d'hétérogénéité génétique (ex : surdité). La consanguinité augmente la probabilité des maladies récessives autosomiques

Exemples : mucoviscidose, drépanocytose, phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, etc.

### 1.3. Maladie récessive liée à l'X

Pour les maladies récessives liées à l'X, l'hérédité est de type vertical. Le couple des parents habituel est constitué par une femme hétérozygote et un homme normal. Le risque de récurrence de la maladie est de  $\frac{1}{4}$  (1 garçon sur 2). Il y a possibilité de survenue de la maladie si l'homme est atteint et la femme indemne et aussi une possibilité de néo-mutation dans l'ovule. On note une absence de transmission du père au fils. La détection des hétérozygotes est parfois possible

Exemples : hémophilie A, myopathie de Duchenne, syndrome de Morritz (testicule féminisant), etc.

### **1.3. Maladie dominante liée à l’X**

La maladie survient dans les 2 sexes, mais elle est plus modérée chez la fille (inactivation de l’X). La transmission est différente selon les parents : une femme hétérozygote pourra donner une fois/2 naissances à un fils sévèrement atteint et une fois/2 à une fille modérément atteinte. Pour l’homme malade, toutes les filles seront nécessairement atteintes et tous les garçons épargnés

Exemple : rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique

### **1.4. Hétérogénéité génétique**

Ce sont des maladies pouvant être transmises selon des modes différents (exemples : albinisme, Hydrocéphalie,...)

## **2. FACTEURS POUVANT MODIFIER LE PHENOTYPE**

**1°) La pénétrance:** il est variable, ici le génotype peut être présent et ne pas s’exprimer. Il y aura un saut de génération. Ex : neurofibromatose de type 1

**2°) Expressivité:** C’est l’effet de dosage au niveau du phénotype; ex: syndrome de Marfan

**3°) Anticipation:** La pathologie génétique va se manifester de plus en plus tôt et plus sévèrement d’une génération à une autre. Ex: chorée de Huntington (répétition de certains triplets)

**4°) Mutation de novo:** La pathologie génétique fait sa 1<sup>ère</sup> apparition dans la famille. Elle s’exprime par un cas sporadique

**5°) Disomie parentale,** maternelle ou paternelle : Il s’agit de chromosomes homologues provenant du même parent. Ex. un individu souffrant de mucoviscidose homozygote dont un seul des parents était porteur de la mutation connue avait reçu deux chromosomes 7 du même parent porteur de la mutation et aucun de l’autre. Les disomies sont rares et leur pathogénie est encore mal connue.

**6°) Empreinte parentale :** Au cours du développement les génomes d’origine maternelle et paternelle ne sont pas équivalents mais complémentaires et la fonction d’un gène peut varier selon qu’il est d’origine maternelle ou paternelle.

Ex : délétion sur le chromosome 15 (15q11-13) va donner le syndrome d'Angelman si le chromosome est d'origine maternelle.

### **3. RISQUE GENETIQUE ET MALADIES MULTIFACTORIELLES**

#### **3.1. Hérité de type quantitative**

Ces maladies sont liées à des facteurs génétiques et environnementaux. Le risque de récurrence est variable selon les familles, le nombre de sujets déjà atteints, la présence ou non d'une consanguinité, etc. Il existe un risque empirique

Exemples : Diabète sucré, Arriération mentale, Hypertension artérielle

#### **3.2. Risque génétique et maladies monogéniques**

##### **1°) Hétérogénéité génétique**

Il s'agit des maladies pouvant être transmises selon des modes différents liées à des mutations sur des gènes différents ou à des mutations différentes d'un même gène. Ici, il existe une possibilité d'avoir plusieurs modes de transmission pour une même maladie.

Exemples : Albinisme, Hydrocéphalie, Surdité,...

### **4. RISQUE GENETIQUE ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES**

#### **4.1. Aberrations numériques**

Elles sont accidentelles le plus souvent (exemple : Trisomie 21; le risque de récurrence est de  $\frac{1}{2}$  mais risque réel est négligeable.

#### **4.2. Aberrations structurelles**

Elles sont accidentelles. Elles sont héritées d'un des parents porteurs d'une translocation équilibrée. Son risque théorique est de  $\frac{1}{3}$ . Mais le risque réel plus faible est de  $\frac{1}{50}$  si le père porteur de la translocation,  $\frac{1}{5}$  si c'est la mère porteuse de la translocation.

### **5. FORMULATION DU CONSEIL GENETIQUE**

Le conseil génétique doit être formulé avec tact par un personnel qualifié. Il pose, aussi bien pour les personnes qui le donnent que pour celles qui le

reçoivent, des problèmes de conduite et de comportement. Pour pouvoir formuler un conseil génétique, il faut :

- faire une estimation objective du risque
- faire en sorte que le conseil soit personnalisé
- l'adapter au contexte social
- être rassurant
- pouvoir donner des informations claires

A l'issue de cette consultation, le couple aura un choix à faire : décider d'avoir ou non un enfant en fonction du risque encouru, la notion de risque restant une notion abstraite. Pour prendre sa décision, il tiendra compte d'éléments divers : importance du risque, caractère plus ou moins invalidant de la maladie, taille de la famille, nombre d'enfants atteints.

**N.B.** Le conseiller doit rester un conseiller, **la décision finale revenant au seul couple.**

## **IV<sup>ème</sup> PARTIE : HEMATOLOGIE**

### **CHAPITRE 1 : ANEMIES FERRIPRIVES**

#### **Objectifs pédagogiques**

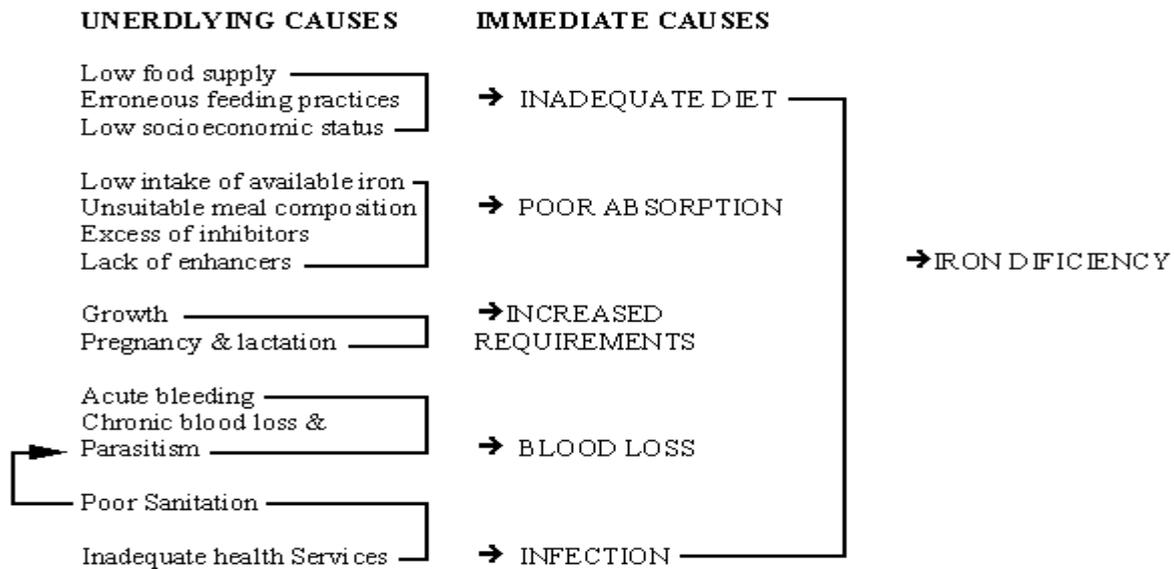
- Diagnostiquer une anémie ferriprive
- Conduire le traitement en cas d'anémie ferriprive

#### **1. INTRODUCTION**

Les anémies ferriprives réalisent des anémies hypochromes hyposidérémiques. On distingue les carences d'apport et les carences par hémorragie. La carence en fer constitue, selon l'O.M.S, le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde, environ 15% de la population mondiale. La prévalence est élevée et en particulier dans les pays en développement où plusieurs facteurs peuvent être intriqués. Les femmes en âge de procréer, notamment les femmes enceintes et les enfants, surtout en période de croissance rapide (les deux premières années et au cours de l'adolescence) sont les groupes à plus haut risque de carence martiale. La carence en fer est fréquente et souvent nutritionnelle surtout entre 6 mois et 2 ans. Sa découverte dans la seconde enfance impose de rechercher une hémorragie. Plusieurs facteurs peuvent être intriqués.

Le diagnostic est en règle facile. Il est le plus souvent évoqué devant une anémie microcytaire découverte lors d'un examen systématique, en raison de la bonne tolérance clinique. Le traitement martial per os est efficace. Il doit être donné suffisamment longtemps pour restaurer les réserves. A cela s'ajoute bien sûr le traitement d'une éventuelle hémorragie. Nous insistons sur la nécessité d'une alimentation diversifiée.

Schéma 1 : d'après R. FLORENTINO (in 1)



## 2 RAPPEL SUR LE METABOLISME DU FER

### 2.1 Répartition du fer dans l'organisme

Les composés contenant du fer se groupent en deux catégories : le fer servant aux fonctions enzymatiques et métaboliques et le fer de stockage et de transport.

Chez l'enfant, le fer se répartit comme suit :

- fer hémoglobinique : 75%,
- fer de stockage (ferritine + hémosidérine) : 20%,
- myoglobine : 4%,
- enzymes + transferrine : 1%.

Chez le nouveau-né normal la quantité totale de fer est de 75 mg/kg. Chez le prématuré elle est de 70 mg/kg. Après l'âge de 6 mois, elle est de 50 mg/kg. La teneur en fer est proportionnelle au poids du corps et à la masse hémoglobinique (la ligature précoce du cordon peut diminuer le capital en fer de 15% à 30%).

La plus grande partie du fer est contenue dans l'hémoglobine. C'est un atome actif des groupes prosthétiques héminiques de nombreux enzymes. Dans le plasma, la transferrine (sidérophiline) transporte le fer des sites d'absorption et de stockage vers la moëlle érythropoïétique. A l'état normal, elle n'est jamais saturée. Son taux augmente quand la sidérémie diminue. Le taux normal du fer sérique est de 12,5 à 25  $\mu\text{mol/l}$ .

Le fer de réserve se trouve sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Le fer de la ferritine est facilement échangeable avec la transferrine. Elle peut être dosée et son taux est proportionnel aux réserves. L'hémosidérine est une autre forme de stockage du fer. Le stockage a lieu dans le foie, dans les cellules du système réticuloendothélial et dans les précurseurs érythrocytaires de la moëlle. A la naissance, le taux de ferritine est élevé, 100 à 200 ng/ml. A l'âge de 15 ans, le taux est de 30 ng/ml. En moyenne, 1 ng/ml de ferritine sérique correspond à 10 mg de fer de réserve sous forme de ferritine.

## **2.2 Absorption du fer**

Elle dépend de la quantité et de la forme de fer présent dans les aliments, des interactions avec les autres composants alimentaires et de la régulation de l'absorption au niveau de la muqueuse. Elle se fait au niveau du duodénum et la partie haute de l'iléon ; elle est proportionnelle aux besoins. Une augmentation de l'érythropoïèse (anémie hémolytique chronique, érythropoïèse inefficace) ou une baisse des réserves de fer favorisant l'absorption intestinale. Le fer héminique de la viande est mieux absorbé que le fer végétal ou le fer ferritinique du foie et du poisson. La viande animale a un effet facilitant de l'absorption du fer par un mécanisme inconnu. Il existe une excellente biodisponibilité du fer du lait maternel (45 à 75%) comparée à celle du lait de vache (10%). La vitamine C augmente l'absorption et d'autres facteurs la diminuent (thé, son, phytates et argile).

## **2.3 Besoins en fer**

Les besoins en fer sont importants lors de la croissance et en particulier les deux premières années et lors de l'adolescence. Le capital martial d'un nouveau-né est voisin de 250 mg de la naissance à 4 mois et de 500 mg à l'âge d'un an soit une augmentation de 250 mg en 8 mois soit environ 1 mg/j. Entre 6 mois et 10 ans, les besoins sont de l'ordre de 1 mg de fer absorbé par jour, ce qui suppose un apport alimentaire moyen de fer de 10 mg/jour, compte-tenu d'une absorption de 10%.

## **3. ETIOLOGIES**

### **3.1 Besoins physiologiques augmentés :**

- Chez le prématuré : la prévention doit être systématique
- En période de croissance rapide : les deux premières années et la période pubertaire.

### **3.2. Carences d'apport et diminution de l'assimilation :**

- En cas de régime pauvre en fer notamment dans les erreurs de régimes.

- En cas de malabsorption : syndrome cœliaque, chirurgie gastrique, pica, entéropathie au lait de vache.

### 3.3 Les hémorragies

Il s'agit souvent d'hémorragies chroniques (2 ml de sang éliminent 1 mg de fer) :

- hémorragies survenant chez le fœtus avant la naissance, pendant l'accouchement ou en période néonatale,
- œsophagite, maladie chronique de l'intestin, ulcère, polypes, angiomes,
- parasitoses intestinales : ankylostomes, schistosomes,
- facteurs de saignement : médicaments, troubles chroniques de l'hémostase, varices œsophagiennes, épistaxis et hématuries récidivantes, règles abondantes,
- iatrogènes : prélèvements itératifs, en particulier chez les petits enfants.

**Au total** : lorsqu'une carence d'apport peut être éliminée, il faut absolument rechercher une hémorragie. Il faut tout d'abord rechercher un saignement digestif. La recherche de sang dans les selles n'est pas un examen très pertinent. Aussi, il ne faut pas hésiter à faire une fibroscopie digestive, une colonoscopie ou une rectoscopie

## 4 DIAGNOSTIC CLINIQUE

### TDD : forme typique des carences martiales du nourrisson

On est amené à découvrir une carence martiale soit lors d'un examen biologique systématique, soit devant des manifestations cliniques d'intensité variable.

#### 4.1. L'interrogatoire

Précise les antécédents concernant le déroulement de la grossesse, l'état à la naissance et les conditions de vie et d'alimentation.

#### 4.2. Les signes cliniques

- la pâleur est un signe habituel, isolée dans les formes modérées ou associée à d'autres symptômes dans les formes plus graves.
- altération de l'état général : asthénie, anorexie, tristesse, apathie ou irritabilité, perte de poids,
- tachycardie, souffle systolique, lipothymies, vertiges, dyspnée d'effort en cas d'anémie sévère,
- fièvre liée à des infections traînantes et répétées, notamment pulmonaires et ORL,

- troubles gastro-intestinaux en rapport avec une entéropathie exsudative et des défauts de sécrétion des enzymes digestifs,
- hépatomégalie et splénomégalie : modérées et inconstantes, -ongles fins et cassants : atrophie des papilles de la langue ; inflammations des gencives, de l'anus et du vagin. Ceci est exceptionnel chez l'enfant et souvent le fait de polycarences en vitamines ou oligoéléments, d'apport ou d'absorption.

### 4.3. Les signes biologiques

Pour affirmer le diagnostic, il faut tenir compte des variations des paramètres érythrocytaires en fonction de l'âge (tableaux II et III)

Tableau II : Valeurs normales de la numération des globules rouges en fonction de l'âge.

	Nouveau-né	3 mois	1 an	3-6 ans	10-12 ans
<b>Globule rouges</b> (millions/mm <sup>3</sup> )	5,2 ± 1	4 ± 0,8	4,4 ± 0,8	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,7
<b>Hémoglobine</b> (g/100 ml)	17,2 ± 2,5	11,5 ± 1,5	12 ± 1	13 ± 1	13 ± 1,5
Hématocrite (%)	54 ± 8	38 ± 6	39 ± 6	40 ± 4	41 ± 4
<b>VGM</b> (m <sup>3</sup> )	102 ± 10	96 ± 5	78 ± 8	81 ± 8	84 ± 7
<b>TCMH</b> (Picogrammes)	33 ± 4	29 ± 5	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 3
<b>CCMH</b> (%)	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2	33 ± 2

Tableau III : Valeurs normales et pathologiques de la ferritine et du fer sérique

	Normale 6 mois - 2 ans	Carence prélatente	Carence latente	Carence manifeste
Ferritine (ng/ml)	30	20	10	< 10
Capacité totale de la fixation de la sidérophiline (g/100 ml)	330 ± 70	360	390	410
Saturation de la sidérophiline (%)	35 ± 15	30	< 15	< 10
Fer sérique (g/100 ml)	95 ± 30	95	< 60	< 40
Globules rouges	normaux	normaux	normaux	microcytose puis anémie

### 1°) Hémogramme :

**Il s'agit d'une anémie microcytaire et hypochrome.** Le taux des érythrocytes est normal ou diminué. Les éléments caractéristiques sont : une diminution de l'hémoglobine inférieure à 11 g/dl, une diminution de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine inférieure à 24 pg avant 2 ans et à 25 ensuite, un volume globulaire inférieur à 70 fl avant 1 an et inférieur à 74 fl ensuite. La concentration en hémoglobine a peu d'intérêt. Sur lames, les érythrocytes ont une taille réduite à centre pâle avec un mince anneau d'hémoglobine (annulocyte). Par ailleurs, les leucocytes sont normaux, les plaquettes un peu augmentées. Les réticulocytes sont normaux ou légèrement élevés.

### 2°) Diminution du fer sérique :

La sidéremie est basse, inférieure à 10 µmol/l. La capacité totale de fixation de la transferrine est augmentée et le coefficient de saturation est diminué parallèlement au fer sérique.

### **3°) Ferritine sérique :**

La ferritine est une protéine qui reflète l'état des stocks tissulaires en fer. Sa diminution est le témoin le plus précoce d'une carence martiale et son taux normal entre 6 mois et 2 ans, est de l'ordre de 30 ng/ml. Une ferritine inférieure à 12 µgrammes/l (ou ng/ml) indique une déplétion du stock de fer. Ceci étant, lors des syndromes inflammatoires, il peut y avoir une élévation de la ferritine pouvant persister plusieurs semaines après la période symptomatique et il en est de même avec les atteintes hépatiques.

Aussi, lors des syndromes des maladies inflammatoires, lorsque la ferritine est inférieure à 50 µgrammes/l, on peut craindre un déficit en fer.

### **4°) Dosages de la protoporphyrine érythrocytaire.**

Il y a une accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges lorsqu'il y a insuffisamment de fer pour former l'hème. Il existe des accumulations de protoporphyrine lors des intoxications par le plomb et lors des déficits en fer. La limite supérieure de la protoporphyrine érythrocytaire est d'environ 3 µgrammes/g d'hémoglobine.

Ces examens biologiques permettront de classer les étapes d'un déficit en fer :  
**Première étape** : diminution de la ferritine seule qui correspond à une diminution des réserves. Une coloration d'un étalement médullaire pourrait montrer une telle déplétion. Les sidéroblastes sont diminués.

**Seconde étape** : diminution du transport du fer. Cette étape est transitoire, caractérisée par une diminution du fer sérique et une augmentation de la capacité de fixation du fer.

**Troisième étape** : diminution de la production d'hémoglobine avec élévation de la protoporphyrine érythrocytaire et apparition d'une anémie et d'une microcytose.

## **5. Formes cliniques**

### **5.1 Carences martiales du nourrisson.**

#### **5.1.1 Formes frustes**

Elles sont très fréquentes. L'anémie est modérée et parfois seule l'hyposidérémie est notée.

### **5.1.2 Cardiopathies congénitales cyanogènes**

En raison d'une augmentation de l'hémoglobinosynthèse, une supplémentation martiale est justifiée.

### **5.1.3 Syndrome de Von Jaksch Luzet**

Ce syndrome correspond non seulement à une carence martiale sévère mais à une polycarence en vitamines et en oligoéléments. Le tableau associe tous les signes de carence martiale et de rachitisme. Le bilan biologique montre un effondrement du fer sérique, une myélémie et une moelle pauvre. Ce syndrome est le résultat de trois phénomènes : hyperhémolyse corpusculaire, une insuffisance médullaire, une érythropoïèse hépatosplénique de compensation.

### **5.1.4 Anémie hypochrome associée à une hypocupréinie.**

## **5.2 Carences martiales de la deuxième enfance**

Après l'âge de 3 ans : la carence martiale est exceptionnelle. Cela survient dans les cas de carence martiale du 1er âge non traités ou d'une anorexie. Dans les autres cas, il faut toujours rechercher une hémorragie.

Période pré et pubertaire : outre les causes précédentes, il faut penser à l'augmentation des besoins chez les filles.

## **6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Le diagnostic se pose essentiellement avec des anémies microcytaires et hypochromes. Le diagnostic positif d'une carence martiale est en règle, facile, en tenant compte de l'interrogatoire avec en particulier les antécédents obstétricaux, les conditions d'alimentation, l'examen clinique et le tableau biologique. Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Les anémies inflammatoires
- Thalassémie mineure
- Intoxications au plomb
- Déficit nutritionnel combiné comme soit en cas de déficit protéino-calorique, soit en déficit en folates. Chacun de ces déficits peut être responsable d'anémie et compliquer le diagnostic de carence martiale.

## **7. TRAITEMENT DES CARENCES MARTIALES**

### **7.1. Traitement préventif**

- durant la grossesse, la mère doit avoir un apport de fer suffisant,
- ne pas ligaturer trop tôt le cordon,
- recommander l'allaitement maternel,

- supplémenter les nouveau-nés à risque à partir du 2ème mois et pendant 3 mois, 2mg/kg/jour, de fer élément.
- diversifier précocement l'alimentation avec des légumes variés et de la viande ; utiliser des laits, des farines et des céréales enrichies en fer,
- éviter les pertes excessives de fer : traiter les maladies parasitaires, hémorragies lors d'une gastro-entérite.

## **7.2. Traitement curatif**

### **7.2.1 Les produits utilisés :**

La voie parentérale (I.M ou I.V) est à proscrire en raison du risque de choc pouvant être mortel. La voie orale est la voie habituelle et on peut utiliser différents sels de fer (Gluconate, Fumarate, Ascorbate, sulfate,...).

### **I.7.2.2. La conduite du traitement :**

Prescription de fer per os

- Traitement d'attaque : 5 à 10 mg/kg/j. de fer élément en 2 à 3 prises à distance des repas (vérifier la proportion de fer métal contenue dans la spécialité prescrite). Les selles sont colorées en noir. En cas de posologie élevée, des signes d'intolérance peuvent apparaître (vomissements, diarrhée, constipation). Ce traitement est en règle poursuivi pendant 2 mois.
- Traitement de consolidation : il est recommandé de faire un relais (3 à 5 mg/kg/j. de fer élément) pendant 2 à 3 mois pour reconstituer le stock de fer.

La transfusion sanguine réservée aux anémies sévères (hémoglobine < à 5g/dl).

### **7.2.3. Evolution sous traitement**

- amélioration clinique avec reprise de l'appétit, recoloration cutanée et meilleur caractère,
- crise réticulocytaire entre 5è et 10è jour puis remontée de l'hémoglobine.
- la ferritine permet d'évaluer la reconstitution du stock martial. Un échec du traitement est presque toujours lié à une mauvaise compliance thérapeutique ou un traitement insuffisant.

## **7.3. Traitement étiologique est envisagé si une étiologie a été retrouvée**

## CHAPITRE 2 : DREPANOCYTOSE

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer la drépanocytose
- Planifier la prise en charge en cas de drépanocytose

### 1. DEFINITION

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une anomalie qualitative de l'hémoglobine et des chaînes de la  $\delta$  globine. Elle est due à une anomalie de structure de l'hémoglobine normale A (HbA) remplacée par l'hémoglobine anormale S (HbS) pathognomonique de la drépanocytose. Les formes majeures (les homozygotes SS et les doubles hétérozygoties SC, SD, S $\delta^+$  thalassémie ou S $\delta^0$  thalassémie) se caractérisent par trois grandes catégories de manifestations cliniques liées :

- A l'anémie hémolytique chronique
- Aux phénomènes vaso-occlusifs
- A la susceptibilité aux infections

### 2. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La drépanocytose est très répandue dans la région africaine de l'OMS où l'on enregistre, dans 40 pays au moins des taux de prévalence du gène  $\beta^S$  variant entre 2% et 30%. La prévalence de la drépanocytose dépend de celle du trait drépanocytaire. Lorsque le taux de prévalence du trait drépanocytaire est supérieur à 20%, le taux de prévalence de la drépanocytose est estimé à au moins 2%. Le gène  $\beta^S$  constitue une menace pour les populations d'au moins 40 pays de la région, et dans environ 23 pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, la prévalence du trait drépanocytaire varie entre 20% et 30%, et atteint même 45% dans certaines régions isolées de l'ouest de l'Ouganda.

### 3. MODE DE TRANSMISSION

La drépanocytose est une maladie héréditaire due à une anomalie qualitative structurale de l'hémoglobine. Elle est due à une mutation ponctuelle de l'adénine du 6<sup>ème</sup> codon et son remplacement par la thymine dans la chaîne  $\delta$  codant pour la globine. Cette mutation de l'ADN se caractérise par la substitution d'un acide aminé, l'acide glutamique par la valine, en position 6 de la chaîne  $\delta$ . L'anomalie se situe au niveau du chromosome 11. [5]

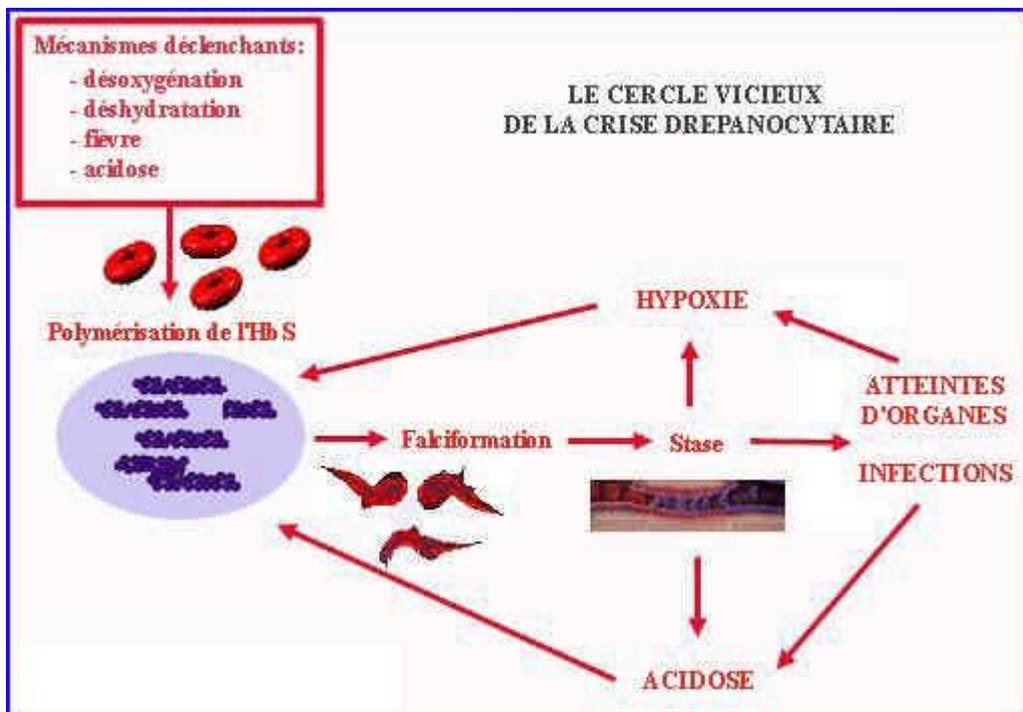
La transmission génétique est autosomique récessive, c'est-à-dire indépendante du sexe et s'exprimant lorsque les deux chromosomes transmis par les parents sont porteurs du gène de la maladie. Lorsqu' un seul chromosome est porteur du gène de l'HbS (transmis par la mère ou par le père), le sujet est dit hétérozygote et le porteur est sain. Cependant, lorsque les deux chromosomes sont porteurs du gène (transmis par la mère et par le père), le sujet est dit homozygote et le porteur est malade.

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE

Certaines circonstances comme l'hypoxie, la déshydratation entraînent une modification des propriétés physico-chimiques de l'hémoglobine S : baisse de solubilité, instabilité mécanique, et polymérisation.

La polymérisation de l'hémoglobine S entraîne la formation d'un gel qui, en cristallisant, donne au globule rouge la forme de faucille (**drépanocyte**), d'où le nom d'anémie falciforme donné à la drépanocytose. La membrane des hématies perd alors sa souplesse, son élasticité, sa déformabilité et devient rigide. Ce mécanisme explique les phénomènes d'hémolyse et de vaso-occlusion qui ont pour conséquence une susceptibilité particulière aux infections.

#### Schéma récapitulatif de la physiopathologie



#### **4.1. Anémie hémolytique**

La polymérisation de l'hémoglobine est un phénomène qui peut être réversible. Les drépanocytes irréversibles sont détruits par les macrophages de la rate : c'est l'hémolyse. L'anémie est permanente chez le sujet drépanocytaire (taux d'Hb entre 6 et 9 g/dl) du fait de l'insuffisance de compensation par la moelle osseuse. Elle apparaît tôt, dès l'âge de 6 mois.

L'hémolyse chronique a comme autres conséquences :

- la splénomégalie (liée à l'augmentation de l'activité de la rate.)
- l'ictère (due à l'accumulation dans le sang de la bilirubine libre provenant de la lyse des globules rouges).

#### **4.2. Crises vaso-occlusives**

Les globules rouges falciformés s'agglutinent dans les petits vaisseaux et bloquent la microcirculation : c'est la thrombose vasculaire. Ces microthromboses entraînent des phénomènes inflammatoires douloureux ou crises vaso-occlusives. Ce sont des crises douloureuses paroxystiques, parfois fébriles, spontanées ou provoquées par les facteurs exogènes haut-cités.

Elles demeurent les complications les plus invalidantes de la drépanocytose, par l'intensité de la douleur et leurs conséquences sur la vie des patients. Elles peuvent toucher tous les organes, mais le plus souvent elles sont osseuses (os longs, rachis, bassin), moins souvent thoraciques ou abdominales. Elles peuvent survenir à tous les âges.

#### **4.3. Complications infectieuses**

Chez l'enfant drépanocytaire, l'asplénie fonctionnelle, liée à l'infarcissement splénique diminue fortement la capacité du système immunitaire à lutter contre les bactéries circulantes. En outre, des anomalies du système du complément, des immunoglobulines, de la fonction leucocytaire et de l'immunité à médiation cellulaire ont été suggérées.

Les dégâts tissulaires dont la nécrose osseuse sont aussi probablement des facteurs aggravant le risque de colonisation bactérienne. Toutes ces anomalies concourent à accroître le risque infectieux pour les germes encapsulés comme le *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, ou pour d'autres germes comme *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp* et *Escherichia coli*.

## 5. DIAGNOSTIC CLINIQUE

### 5.1. Drépanocytose homozygote SS

Les manifestations cliniques de la drépanocytose revêtent une grande richesse symptomatologique. Les signes varient en fonction de l'âge de l'enfant. Plusieurs symptômes cliniques apparaissent dès le deuxième ou troisième trimestre de vie, car c'est à partir de l'âge de 6 mois que l'hémoglobine fœtale (HbF) est progressivement remplacée par l'hémoglobine HbS qui devient prédominante. Le tableau clinique comporte *trois sortes de situations* : **la phase stationnaire, les complications aiguës et les complications chroniques.**

#### 1°) La phase stationnaire :

L'anémie: elle est liée à l'hémolyse chronique et se traduit cliniquement par une *fatigue excessive* et une *sensation de faiblesse*. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut avoir des difficultés à respirer (*essoufflement*) et une accélération des battements du cœur (*tachycardie*). Les personnes atteintes sont anémiques en permanence mais s'y adaptent généralement assez bien. Parfois, les seuls signes visibles sont la *fatigabilité* et une couleur jaune des yeux ou de la peau, appelée *jaunisse* (ou *ictère*), et une *coloration foncée des urines*. Ces manifestations sont, en elles-mêmes, sans conséquences médicales graves.

Les manifestations de la séquestration splénique sont :

- des douleurs abdominales ;
- une *splénomégalie* modérée et une *hépatomégalie* chez le jeune enfant;
- une *pâleur* marquée est, une aggravation de toutes les manifestations de l'anémie.
- le *retard staturo-pondéral* est souvent modéré.

#### 2°) Les complications aiguës :

Les principales complications aiguës de la drépanocytose homozygote sont : l'*anémie sévère*, les *crises vaso-occlusives algiques*, les *infections*, les *accidents occlusifs* au niveau de la micro-circulation cérébrale pouvant entraîner des *troubles cognitifs*.

##### a) L'anémie aigue

La sévérité de l'anémie varie au cours du temps. Elle peut s'aggraver brutalement en cas d'*hyperséquestration splénique*, ou en cas d'infections à l'origine de *crises dites aplasiques* : se caractérisent par des manifestations telles

que de la *fièvre*, des *céphalées*, des *douleurs abdominales*, une *perte d'appétit* ou des *vomissements*. Ces manifestations sont transitoires.

#### **b) Les crises douloureuses ou vaso-occlusives**

Les hématies falciformées et agglutinées provoquent, dans les petits vaisseaux, une vaso-occlusion, avec une stase et l'ischémie; se manifestant cliniquement par des douleurs vives et brutales qui varient dans leur durée, leur intensité, leur localisation et la périodicité entre les crises. Ces douleurs sont les manifestations les plus fréquentes de la maladie.

#### **c) *Le syndrome pieds-mains* ou « *hand-foot syndrome* » :**

Il est parfois le premier symptôme trouvé chez le nourrisson et le jeune enfant entre 6 et 18 mois. On observe ainsi une tuméfaction très douloureuse et chaude du dos des pieds et des mains, pouvant atteindre la première phalange ; une impotence fonctionnelle à cause des douleurs très vives, à la simple pression.

L'enfant refuse de marcher ou de saisir un objet. La crise dure de 5 à 7 jours, puis diminue progressivement. Les récurrences sont fréquentes.

#### **d) Les crises ostéo-articulaires de l'enfant**

Les douleurs concernent surtout la métaphyse des os longs, plus rarement l'épiphyse des petits os des extrémités. La douleur est constante, la fièvre habituelle, la tuméfaction est rare. La surinfection bactérienne est fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants provoquant essentiellement les ostéomyélites.

L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (plus rarement tibiale), se rencontre surtout chez le grand enfant. Au début, elle se manifeste par une douleur très vive avec impotence fonctionnelle. Elle a pour séquelle une boiterie.

#### **e) Les crises douloureuses abdominales :**

Elles sont causées par les micro-thromboses viscérales mésentériques, hépatiques, spléniques. Elles sont relativement fréquentes, d'intensité variable, isolées ou associées aux crises douloureuses ostéo-articulaires. Les vomissements sont fréquents, ainsi que l'iléus-paralytique. Les douleurs s'estompent et disparaissent en quelques jours, spontanément.

#### **f) Syndrome thoracique aigu (acute chest syndrom)**

Ce syndrome se manifeste par une fièvre, une gêne ou des difficultés respiratoires (dyspnée), une respiration rapide, une toux, et des douleurs dans la poitrine. La radiographie des poumons montre la présence anormale de taches blanches (infiltrats pulmonaires).

#### **g) Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou « attaques cérébrales» :**

Les manifestations sont très variables : pertes de sensibilité ou de force dans un bras, une jambe, la moitié du visage, ou tout le côté du corps, une hémiplégie, céphalées, aphasie, troubles de l'équilibre, convulsions, parfois coma.

Ces AVC concernent le plus souvent les enfants (surtout entre quatre et six ans), même s'ils touchent aussi les adultes. L'enfant peut s'en sortir indemne mais, dans de nombreux cas, l'AVC provoque des dommages au cerveau laissant des séquelles motrices et/ou intellectuelles.

#### **h) Les infections**

Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, sont très sensibles aux infections bactériennes qui peuvent se développer de manière fulgurante et doivent donc être traitées rapidement. Ils (enfants) sont plus spécialement sensibles aux pneumonies, à la grippe, mais aussi aux hépatites, aux méningites, aux infections urinaires et aux septicémies.

Les ostéomyélites sont aussi fréquentes. Le risque d'infection est donc une conséquence très sévère de la drépanocytose, cela reste une cause de mortalité dans l'enfance. Il est maximal chez les enfants de moins de cinq ans, mais il perdure toute la vie. Heureusement, les traitements préventifs permettent généralement d'éviter les infections graves.

#### **3°) Les complications chroniques :**

Les complications chroniques peuvent survenir à tout âge mais touchent surtout les adolescents et les adultes. Un dépistage et une prévention permettent de diminuer leur risque d'apparition et leur aggravation.

**a) Atteintes ostéo-articulaires :** On peut retrouver une arthrose se traduisant par des douleurs répétées, lancinantes, aggravées par les mouvements et la marche et se calmant généralement au repos. L'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales est plus fréquente vers l'âge de douze ans (en moyenne).

L'ostéonécrose aseptique des têtes humérales, arthrites aseptiques au niveau des genoux et l'ostéonécrose aseptique des vertèbres peuvent être retrouvées. L'ostéoporose est plus fréquente.

**b) Atteinte pulmonaire :** Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peut apparaître. La manifestation principale est une dyspnée à l'effort pouvant être associée à des lésions au niveau des poumons.

**c) Atteinte cardiaque :** Une cardiomégalie liée à l'anémie chronique peut s'installer.

**d) Atteinte rénale :** Une insuffisance rénale chronique peut s'installer avec une albuminurie positive et apparition des œdèmes (chevilles & paupières) pouvant être généralisés. Parfois, une hématurie souvent microscopique est objectivable. Une hématurie macroscopique avec coloration rouge brun aux urines peut aussi être retrouvée. Il peut également exister une hyposthinurie. Chez certains enfants, une énurésie peut être retrouvée et persistée parfois jusqu'à l'adolescence.

**e) Atteinte des yeux :** Des hémorragies intraoculaires peuvent survenir chez les enfants de plus de 15 généralement. On peut retrouver une rétinopathie pré-proliférative ou proliférative se manifestant par une douleur oculaire, une perception de taches noires, une chute brutale de l'acuité visuelle.

**f) Troubles de l'érection :** Priapisme qui est défini comme une érection douloureuse, prolongée et indépendante de tout désir, est une complication reconnue de la drépanocytose. C'est une manifestation de vaso-occlusion qui entraîne un obstacle au drainage veineux du pénis .

**g) Ulcère des jambes :** Certaines personnes peuvent avoir des plaies plus ou moins profondes (ulcères) sur le bas des jambes et le dessus des pieds. Les ulcères surviennent plus souvent chez les hommes que les femmes, entre 10 et 50 ans.

**h) Calculs dans la vésicule biliaire :** Plus de la moitié des malades en sont atteints, présentant une lithiase biliaire après l'âge de 20 ans. Le plus souvent, ces calculs ne sont pas gênants.

**i) Dysfonctionnement du foie :** L'hépatomégalie est en général indolore parfois présente dès l'enfance, mais peut entraîner une gêne abdominale, ressemblant à un « poids » dans le ventre. Une insuffisance hépatique peut s'installer par la suite.

**j) Retard de croissance :** Souvent, dans les pays où la prise en charge est bonne, les enfants ont seulement un léger retard de croissance et leur puberté peut être retardée en raison de l'anémie. Les adultes sont souvent minces, mais rarement plus petits que la moyenne.

**k)** On retrouve une **hypoacousie**.

## **6. DIAGNOSTIC POSITIF**

Le diagnostic de la drépanocytose est à la fois clinique et biologique. Mais le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine S par l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin ou focalisation isoélectrique. C'est le test de confirmation.

D'autres tests peuvent être réalisés :

- le test de falciformation ou test d'Emmel qui permet d'observer les hématies falciformisées sur frottis. Il s'agit d'un test d'orientation.
- test de solubilité ou test d'ITANO qui consiste en une précipitation de l'HbS en présence de dithionite de sodium en tampon phosphate
- les examens biologiques : ils servent à surveiller l'état basal. Les examens qui sont demandés sont : la numération de la formule sanguine et réticulocytes, l'hématocrite (qui est bas 25%).

A l'électrophorèse de l'hémoglobine, chez les drépanocytaires homozygotes, on découvre 90 à 97% d'HbS et 3 à 10% d'HbF, et pas d'HbA. Outre l'hémoglobine S, cet examen permet de poser parfois le diagnostic d'autres formes d'hémoglobinoses.

## **7. TRAITEMENT**

Dans la drépanocytose nous n'avons que des traitements palliatifs. L'essentiel du traitement consiste en la prise en charge des symptômes résultants des crises. Le malade drépanocytaire a besoin de repos, d'une bonne oxygénothérapie dans les cas de syndromes thoraciques, d'une bonne hydratation en période de chaleur, d'une prise d'antalgiques en cas de douleurs.

La prise d'acide folique à vie stimule la régénération de la moelle osseuse. La transfusion d'urgence reste le seul traitement en cas d'anémie profonde.

La greffe de moelle est réservée au cas les plus graves. L'allogreffe médullaire est la seule thérapie curative de la drépanocytose, qui nécessite un donneur de la fratrie, hétérozygote ou indemne de trait drépanocytaire. Le taux de mortalité lié

à la greffe est de l'ordre de 10%, son coût très élevé, et la sélection des patients est à discuter.

L'antibiothérapie utilisée en cas d'infection est à large spectre et est fonction du germe en cause. Lorsque la fréquence et la durée des crises vaso-motrices sont élevées, on a souvent recourt à la réactivation de la synthèse de l'hémoglobine fœtale par l'usage de l'hydroxyurée

## **8. PREVENTION**

### **8.1. Prévention primaire**

Vu la gravité de la maladie et de la prise en charge difficile, une prévention par l'instauration systématique d'une électrophorèse de l'hémoglobine comme examen prénuptial pour chaque couple à risque est nécessaire. Il est important de faire un conseil génétique pour les couples à risques et de déconseiller le mariage entre sujet à risque c.à.d. entre AS x AS, AS x SS, SS x SS.

### **8.2. Prévention secondaire**

Le dépistage de la maladie qui peut se réaliser en période néonatale, préscolaire et scolaire, prénuptiale ou de masse et la mise en place de mesures prophylactiques au cours du suivi de patient drépanocytaire afin d'éviter les crises vaso-occlusives ou hémolytiques et leurs complications constituent le volet important de cette prévention.

#### **1°) Prévention des crises drépanocytaires:**

Elle consiste à prendre les boissons abondantes et à éviter :

- les variations trop rapides de température
- de prendre des boissons glacées
- les efforts violents ou soutenus (aller même jusqu'à dispenser l'EPS aux élèves drépanocytaires)
- les voyages en avions non pressurisés
- le séjour en atmosphère confinée

Il faut arriver à créer chez l'enfant l'habitude de boire fréquemment de l'eau et autres boissons sucrées, et chez l'adulte environ 3 litres/jour.

#### **2°) Prévention de l'anémie carencielle:**

La prise d'acide folique à raison de 1 à 2mg/j ou tout simplement 5 mg/j pendant 15 à 20jours par mois à vie. Le fer ne sera prescrit qu'en cas de carence prouvée et sera pris pendant 3 mois. Des NFS de contrôle sont réalisées régulièrement lors des suivis.

### **3°) Prophylaxie infectieuse :**

- respecter le calendrier vaccinal recommandé par le PEV et pratiquer en plus une vaccination contre les germes les plus en cause dans les infections du drépanocytaire :
  - Antipneumococciques (pneumo 23 : à 24mois puis rappel tous les 5ans)
  - AntimeningoA et C
  - Antityphoidique ( typhimVi : à partir de 2ans puis rappel tous les 3ans)
- une prise de pénicilline V à raison de 50mg/kg/j jusqu'à l'âge de 5-7 ans, une bonne hygiène corporelle et dentaire et des soins dentaires en cas de besoin, un déparasitage systématique à l'albendazole ou au mébendazole tous les 3mois.

## **V<sup>ème</sup> PARTIE : CANCERS DE L'ENFANT**

### **CHAPITRE 1 : MALADIE DE HODGIKIN**

#### **Objectifs pédagogiques**

- Diagnostiquer la maladie de Hodgkin
- Planifier une prise en charge en cas de la maladie de Hodgkin

#### **1. INTRODUCTION**

La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant.

Chaque année, le nombre de nouveaux cas de maladie Hodgkin chez l'enfant de moins de 20 ans est de 12,1 par million. Elle est cependant rare chez l'enfant de moins de 15 ans (5 à 10% des cas) et reste tout à fait exceptionnelle avant l'âge de 2 ans.

Ce nombre augmente avec l'âge, de moins de 1 par million chez les enfants de moins de 5 ans à 32 par million chez les adolescents entre 15 et 19 ans. Il existe une prédominance masculine qui diminue avec l'âge. Avant l'âge de 7 ans, les filles sont rarement touchées alors qu'autour de la puberté, le nombre de filles et de garçons atteints tend à être similaire. Il s'agit d'une tumeur rare chez l'enfant. Elle est 5 à 10 fois moins fréquente que les lymphomes non hodgkiniens.

La maladie de Hodgkin est plus fréquente chez les sujets ayant des défenses immunitaires diminuées, que ceci soit génétiquement transmis ou acquis. Bien qu'exceptionnelle, des maladies de Hodgkin « secondaires » survenant après guérison d'une leucémie aiguë ou après traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe, peuvent se voir.

A ce jour, il n'y a ni cause, ni facteur favorisant de la maladie de Hodgkin clairement identifié. Le virus d'Epstein-Baar, virus de la mono-nucléose infectieuse, joue certainement un rôle important qui n'est cependant pas encore élucidé.

#### **2. DIAGNOSTIC**

##### **2.1. Interrogatoire et examen clinique**

**L'interrogatoire** recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, qui sont des indicateurs de l'importance de la maladie.

**L'examen clinique** précise les zones ganglionnaires atteintes, la taille du foie et de la rate. Si des ganglions sont suspects, il est important de vérifier s'ils comportent des cellules tumorales ou non. On réalise alors un prélèvement de cellules ou une biopsie. Certaines atteintes sont rares chez l'enfant et demandent à être confirmées, comme une atteinte des ganglions axillaires (< 15% des cas), iliaques (< 10% des cas) ou inguinaux (< 10% des cas).

L'atteinte du cavum est exceptionnelle (< 1% des cas) et seule une biopsie permet de la différencier d'une simple augmentation de volume des végétations.

### **Signes cliniques**

La maladie de Hodgkin sera essentiellement évoquée devant des ganglions suspects au niveau du cou. Ces ganglions peuvent longtemps être considérés comme banals ce d'autant plus qu'ils peuvent évoluer lentement et s'améliorer spontanément mais transitoirement. Des ganglions situés sous les bras ou dans le pli de l'aîne sont rarement révélateurs. Les ganglions du médiastin, sont le plus souvent touchés au diagnostic. Ceci est visible à la simple radiographie de thorax.

On retrouve parfois un essoufflement à l'effort, une toux. De manière exceptionnelle, on observe des signes de compression qui associent un gonflement et une coloration violacée de la peau du visage et du cou et des difficultés respiratoires.

Le diagnostic peut aussi être évoqué devant des signes généraux tels une fièvre, des sueurs nocturnes, une fatigue générale avec un amaigrissement. Ces signes témoignent de l'évolution de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic.

La maladie peut se révéler plus rarement par des signes trompeurs : une masse ganglionnaire volumineuse et palpable sous le diaphragme, des complications neurologiques, comme une compression de la moelle épinière ou celle d'un gros nerf, ou un besoin inexplicable de se gratter.

### **2.2. Diagnostic positif**

La maladie de Hodgkin est évoquée devant des adénopathies superficielles, une fièvre au long cours et des manifestations viscérales isolées. Le diagnostic est confirmé par l'Histologie qui montre des Cellules de Reed Sternberg ou ses variantes histologiques au sein d'un infiltrat polymorphe.

### **3. BILAN DE L'EXTENSION TUMORALE**

Le bilan d'extension comprend :

- Radiographie du thorax F/P
- Scanner thoracique
- Échographie abdominale
- TDM abdomino-pelvienne
- Lymphographie pédieuse
- Biopsie médullaire: systématique

Quels que soient les signes présentés initialement par l'enfant, l'extension de la maladie conditionne le choix du traitement et doit donc être soigneusement appréciée.

Le bilan de l'extension tumorale, une fois réalisé, va permettre de donner une classification de la maladie, réalisée selon celle d'Ann Arbor de 1971. Selon cette classification, on mettra en place une stratégie thérapeutique adaptée.

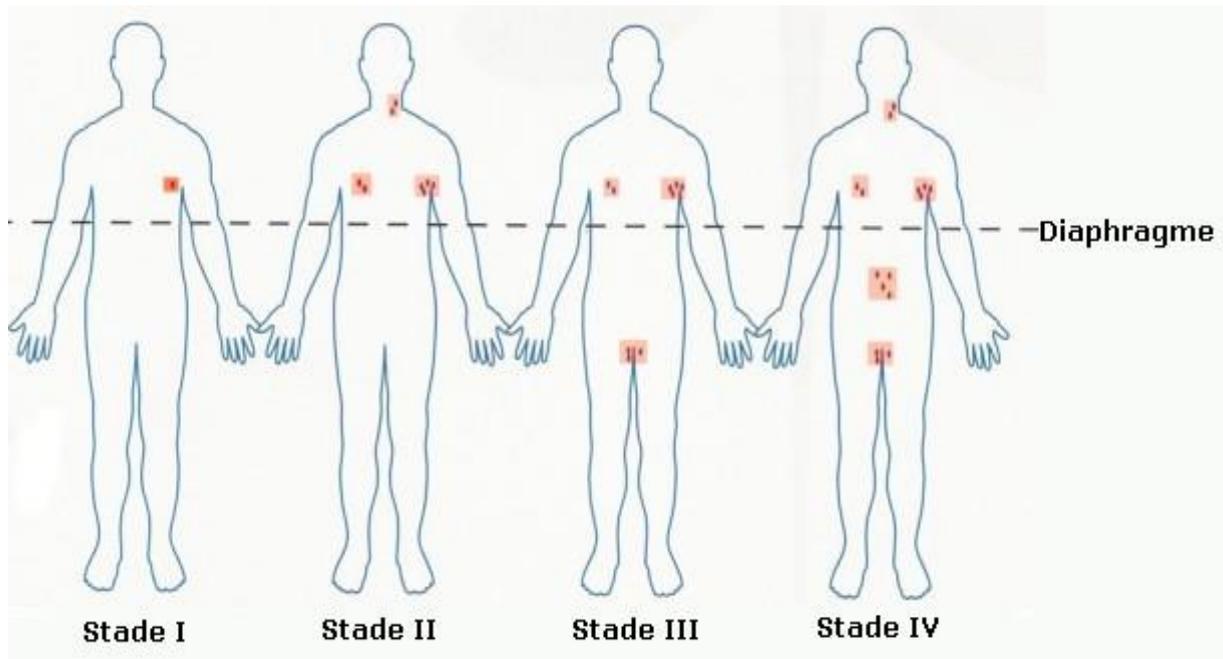
#### **Classification d'Ann Arbor**

- Stade I: Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
- Stade II: 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme
- Stade III: 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
- Stade IV: Atteinte viscérale

#### **Sous classification:**

- fièvre ou amaigrissement ou sueurs abondant: A (absent) ou B (présent)
- Signes inflammatoires d'évolutivité: a (absent) ou b (présent)
- Atteinte splénique: (s)
- Atteinte par extension (E)

La rate est considérée comme un ganglion. les viscères comprennent les poumons, le foie, les os,...



#### 4. BILAN BIOLOGIQUE

Le bilan biologique doit comporter une numération des cellules sanguines qui peut montrer une augmentation des globules blancs, en particulier des globules blanc dits éosinophiles, une diminution des lymphocytes et des plaquettes. La présence d'une anémie peut être le signe d'une atteinte de la moelle osseuse mais peut aussi s'observer en cas d'augmentation importante du volume de la rate.

La vitesse de sédimentation est d'autant plus élevée qu'il existe une extension de la maladie et des signes généraux d'évolution.

#### 5. TRAITEMENT

##### 1) Buts:

- Eradiquer les cellules tumorales
- Eviter les rechutes et les complications

##### 2) Moyens:

- Poly chimiothérapie
  - MOPP (Méthotrexate, Oncovin, Procarbazine ; Prednisolone)
  - ABVD (Adriamycine ;Bléomycine ;Vincristine ; Doxorubicine)
  - Autres protocoles (**ABVP** (Adiamycine, Bléomycine et VP16), **OPPA** (Oncovin, Procarbazine, Prednisone, Adriamycine), **COPP** (Cyclophosphamide , Oncovin ; Procarbazine ; Prednisolone) )
- Radiothérapie: 5 séances de 2 Grays/semaine pendant 4 semaines

- Une greffe des cellules souches(ou greffe de la moelle osseuse)?

### **3) Indications**

- Stade IA et IIA: 3cures de chimiothérapie +bilan+radiothérapie sur les territoires atteints
- Stade III: radiothérapie en 2 ou 3 temps (au dessus et au dessous de l'aire)
- Stade IV: si après 3cures de chimio, pas de rémission complète changer le protocole
- Stade IV médullaire: radiothérapie si moelle complètement nettoyée par chimiothérapie
- si échec chimiothérapie, passer à une chimio lourde.

### **6. EVOLUTION ET SUIVI**

Le suivi thérapeutique va comprendre, pendant les deux premières années, la recherche, bien que rare, d'une éventuelle récurrence. La surveillance ultérieure comprend la recherche d'une atteinte de la thyroïde, liée à une irradiation cervicale, d'une atteinte cardiaque ou pulmonaire liée à la chimiothérapie. Bien qu'exceptionnelle, une seconde tumeur, solide ou hématopoïétique, doit être recherchée.

## CHAPITRE 2 : LYMPHOME DE BURKITT DE L'ENFANT

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer le lymphome de Burkitt chez l'enfant
- Planifier la prise en charge de la maladie de Burkitt

### 1. INTRODUCTION

Il a été décrit en 1958 par Burkitt en Ouganda. C'est la forme la plus fréquente des lymphomes de l'enfant et 5% de l'ensemble des lymphomes (adultes et enfants)

### 2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

#### 2.1. Circonstances de découverte

Le malade peut consulter pour :

- Tumeur extraganglionnaire du massif facial (40%)
- Tumeur abdominale révélatrice (40%)
- des présentations extraganglionnaire et abdominale (20%)

#### 2.2. Phase d'état

A l'examen clinique on retrouve :

- Une altération de l'état général,
- une anémie clinique, une tumeur du massif facial au niveau maxillaire supérieur donnant une image de « grosse joue », volumineuse, monstrueuse, qui déforme la face avec une *exophthalmie* uni ou bilatérale et une chute des dents
- Une localisation mandibulaire avec un aspect de tumeur gingivale avec déchaussement dentaire
- Une atteinte abdominale : Masse abdominale unique ou multiple de volume variable avec des signes d'ascite parfois de compression; souvent vomissements, nausées, hémorragie intestinale (melaena, rectorragie)
- Un tableau d'invagination intestinale aiguë ou péritonite
- Des atteintes périphériques à type ADP cervicales et parfois signes ORL
- Les autres appareils normaux.

### **3. EXAMENS PARACLINIQUES**

#### **1) Biologie**

- Dosages de LDH (lactate déshydrogénase) et bêta-2 microglobuline sériques, reflet de la prolifération de la masse tumorale ;
- Dosage de l'uricémie augmentée en cas de prolifération tumorale rapide
- Dosage de la calcémie augmenté en cas d'atteinte osseuse
- Hémogramme à la recherche d'une anémie microcytaire d'origine inflammatoire
- Bilan hépatique et rénal

#### **2) Imagerie**

- Radiographie de la face met en évidence une ostéolyse maxillaire ou mandibulaire
- Echographie abdominale montre des adénopathies et des tumeurs intra-abdominales (mésentériques ou rétropéritonéales, tumeurs rénale ou ovarienne)
- Scanner abdominale/IRM précise les limites et les localisations tumorales

#### **3) Cytohistologie:**

Des études cytologiques, histologiques et immunophénotypage sont réalisées sur pièce de biopsie ganglionnaire ou du tissu tumoral extraganglionnaire superficiel ou profond (coelioscopie ou laparotomie exploratrice)

#### **4) Myélogramme**

### **4. EVOLUTION ET PRONOSTIC**

En l'absence de traitement adapté, l'évolution se fait vers la mort à court terme. Sous chimiothérapie, l'évolution est favorable avec rémission complète allant jusqu'à 80-82% dans les stades précoces. Le pronostic est mauvais en cas d'atteinte médullaire initiale, d'extension intra abdominale multifocale et de taux de LDH > 1000 UI/l

### **5. FORMES CLINIQUES**

- Lymphome de Burkitt « Européen » ou lymphome de Burkitt sporadique non endémique. C'est le type qu'on retrouve en Europe et en Amérique du Nord. Il se manifeste par une tumeur abdominale exclusive avec

atteinte ganglionnaire périphérique dans 70 à 90% des cas. Son pronostic est identique au Burkitt « Africain »

- Lymphome lymphoblastique : c'est un lymphome de haut grade de malignité avec prolifération des cellules lymphoblastiques T. Il est initialement médiastinal avec un potentiel de dissémination rapide médullaire et méningé. La réponse à la chimiothérapie est spectaculaire, la tumeur « fond comme du beurre au soleil ». Il existe des adénopathies cervicales dans 50% des cas
- Autres LMNH :
  - LMNH selon le grade de malignité: faible malignité (A, B et C) et malignité intermédiaire (D, E, F et G) rares chez l'enfant
  - Selon la localisation: extraganglionnaire qui rstrévélatrice dans 1/3 des cas; lymphomes digestif, lymphomes de la tête et du cou, lymphomes pulmonaires, des gonades, osseux,... Exceptionnels chez l'enfant.

## **6. DIAGNOSTIC POSITIF**

Le LMNH est évoqué devant les tumeurs ganglionnaires ou extraganglionnaires accessibles La confirmation de la maladie se fait à l'examen cytohistologique.

## **7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **1) Devant une tumeur ganglionnaire médiastinale ou périphérique :**

- Maladie de Hodgkin (l'histologie fera la différence)
- Tuberculose ganglionnaire
- Sarcoïdose
- Maladie de Destombes

### **2) Devant une tumeur abdominale**

- Néphroblastome
- Sympathoblastome
- Tuberculose abdominale

### **3) A la biologie :**

- LAL : cellule de type lymphoblastique dans le sang ou myelogramme
- Leucémie aiguë de type Burkitt : prolifération de cellules lymphocytaires B matures. Atteintes gingivales et neurologiques sont fréquentes avec atteinte des paires crâniennes.

## 8. DIAGNOSTIC D'EXTENSION

L'inventaire exhaustif des territoires atteints n'est pas indispensable, le haut degré de malignité impose l'instauration rapide du traitement. Un bilan d'extension doit être réalisé :

- Echographie Abdominale et/ou Scanner thoraco-abdominale: extension sous diaphragmatique
- Radiographie pulmonaire et du cavum
- Scanner cérébral: atteinte céphalique
- Biopsie médullaire
- Ponction lombaire

## 9. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Déficiences immunitaires congénitales ou acquises
- Facteurs étiologiques liés à l'environnement (radiation ionisante, exposition au benzène)
- Facteurs infectieux (Le virus EBV est retrouvé constamment dans le Burkitt africain ; le Rétrovirus HTLV1 et HTLV2 a été incriminé au Japon)

## 10. TRAITEMENT

### 1) Buts

- Eradiquer la tumeur et le clone tumoral
- Eviter les récurrences et les complications

### 2) Moyens

Polychimiothérapie: protocoles très variés en fonction du type de lymphome et de sa localisation :

- COP: Cyclophosphamide (endoxan)+ Oncovin (Vincristine)+ Prednisone (cortancyl) : *Abandonné car peu efficace*
- CHOP: COP+ (Hydroxydaunomycin) Adréamycine peu utilisé

MBACOD:Cyclophosphamide+Oncovin+Adreamycine+Méthotrexate+Bléomycine+Dexaméthasone

- COPAD (*le plus utilisé*)
- Cyclophosphamide 12mg/kg/j IVD de J1 à J4
- Oncovin 1,5 mg/m<sup>2</sup> en IVD de J1 à J7
- Prednisone 2mg/kg/j per os de J1 à J30
- Adréamycine 60 mg/m<sup>2</sup> à J2

- Méthotrexate en prophylaxie méningée en intrarachidien 15mg/m<sup>2</sup>/dose.

Après rémission complète les cures sont mensuellement répétées parfois jusqu'à 6 fois en fonction de l'évolution

La Radiothérapie n'est pas standardisée et systématique

Elle est associée à la chimiothérapie comme adjuvant en cas de tumeurs ganglionnaires localisées et en cas de préparation à la greffe de moelle à type d'irradiation corporelle totale

La Greffe de moelle osseuse n'a pas de place définie dans LMNH. Elle est utilisée dans les hauts grades de malignité

### **3) Indications**

- Lymphomes de Burkitt: COPAD + Prophylaxie méningée
- Lymphomes lymphoblastiques: - Polychimiothérapie des LAL avec Cyclophosphamide-Endoxan-Prednisone-Vincristine + Prophylaxie méningée (Méthotrexate ou aracyti
- Lymphomes à malignité intermédiaire :
  - Formes localisées : CHOP+Radiothérapie
  - Formes diffuses : MBACOD
- Lymphomes de faible degré de malignité : Abstention thérapeutique
- Tumeurs extraganglionnaires localisées :
  - Chimiothérapie + Radiothérapie + Prophylaxie méningée (Lymphome digestif)
  - Chimiothérapie + Radiothérapie pour les lymphomes thyroïdiens, osseux et les lymphomes testiculaires)

## **CHAPITRE 3 : LEUCEMIES**

### **Objectifs pédagogiques**

- Diagnostiquer une leucémie chez l'enfant
- Planifier une prise en charge en cas de leucémie

### **1. DEFINITION**

Il s'agit d'une prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes envahissant la moelle osseuse et d'autres organes

**Le Synonyme** de leucémie est leucose aiguë

### **2. PHYSIOPATHOLOGIE**

Une prolifération excessive de cellules immatures se produit dans les organes hématopoïétiques et va se traduire cliniquement par un syndrome tumoral (douleurs osseuses, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, autres tumeurs).

Cette prolifération de cellules jeunes va étouffer les lignées normales de la moelle osseuse. La conséquence sera l'installation d'un syndrome d'insuffisance médullaire (anémie arégénérative, hémorragies par thrombopénie, infections par leucopénie).

### **3. DIAGNOSTIC**

#### **3.1. Diagnostic positif**

##### **3.1.1. Signes cliniques**

Une leucémie aigue va se manifester par des signes d'envahissement médullaire et des signes osseux ou viscérales traduisant une infiltration tumorale de différents organes.

##### **1) Syndrome d'insuffisance médullaire :**

- syndrome infectieux (fièvre au long cours, altération de l'état général, angine ulcéro-nécrotique),
- syndrome anémique,
- syndrome hémorragique (purpura, pétéchies, gingivorragies, épistaxis...)

## **2) Syndrome d'infiltration tumorale**

- Douleurs osseuses métaphysaires
- Adénopathies superficielles non inflammatoires
- Splénomégalie qui est quasiment constante
- Hépatomégalie
- Autres tumeurs (cutanées, oculaires...)

### **3.1.2. Signes biologiques**

#### **1) Hémogramme** va montrer :

- Une anémie normochrome normocytaire arégénérative,
- Une hyperleucocytose majeure avec présence de blastes mais parfois une leucopénie
- Une thrombopénie

#### **2) Myélogramme**

Il est indispensable au diagnostic. Il va mettre en évidence une infiltration massive de la moelle par des cellules hématopoïétiques jeunes (au moins 20% de blastes), de nature variable selon le type de leucémie aiguë ainsi qu'une raréfaction des lignées cellulaires normales

**3) D'autres examens** sont nécessaires pour pouvoir préciser le type de leucémie et effectuer une classification. Il s'agit de :

- Coloration cytochimique
- Immunophénotypage
- Caryotype médullaire: anomalies chromosomiques acquises associées (translocations, cassures, anomalies de nombre, etc..)

## **3.2. Diagnostic de retentissement**

### **Bilan des localisations**

Dès que le diagnostic de leucémie est posé un bilan des localisations de la maladie doit être réalisé. Il faudra rechercher :

- Une atteinte méningée: par analyse de la cytologie du LCR
- Des atteintes ganglionnaires profondes par échographie abdominale et Rx thorax
- Une atteinte testiculaire par l'examen clinique et l'échographie testiculaire.
- Une hyperuricémie par un bilan métabolique (dosage de l'acide urique)

- Une CIVD est recherché en réalisant un bilan d'hémostase
- Une infection doit être recherché par l'examen clinique et des prélèvements bactériologiques

### 3.3. Diagnostic étiologique :

Plusieurs facteurs étiologiques sont incriminés :

- **Facteurs environnementaux** (exposition aux radiations, exposition aux déchets toxiques)
- Chimiothérapie d'autres cancers
- **Facteurs individuels** (Trisomie 21, Maladie de Bloom, Maladie de Fanconi, Syndromes myélodysplasiques)

## 4. CLASSIFICATION DES LEUCEMIES

**La classification OMS (2008)** a remplacé la classification franco-américano-britannique (FAB) et elle repose sur l'analyse du myélogramme : cytologie, coloration cytochimique, immunophénotypage et cytogénétique. Elle distingue 2 entités :

- 1) Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) : 80 –85 % des LA de l'enfant
  - Leucémies aiguës lymphoblastiques/ lymphomes lymphoblastiquesB
  - Leucémies aiguës lymphoblastiques/ lymphomes lymphoblastiquesT
- 2) Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :
  - Avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
    - LAM avec t (8;21)
    - LAM avec t (15;17)
    - LAM avec éosinophiles médullaires anormaux et anomalies sur le chromosome 16 (inversion ou translocation)
    - LAM avec anomalie chromosomique 11q23
  - LAM avec dysplasie multi lignées :
    - Secondaire à un syndrome myélodysplasique
    - Sans antécédent de myélodysplasie
  - LAM post chimiothérapie
    - Akylants
    - VP 16
    - autres
  - LAM sans catégorisation particulière
    - LAM avec différenciation minime

- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique ou monocytaire
- LA érythroïde
- LA mégacaryoblastique
- LAM à composante basophile
- LA avec myélofibrose
- Sarcome granulocyttaire

## 5. EVOLUTION ET PRONOSTIC

### 5.1. Evolution

Elle est irrémédiablement fatale en l'absence de traitement. Mais peut guérir sous traitement bien conduit: guérison de 80% des LAL et de 50% des LAM

**5.2. Facteurs de mauvais pronostic:** les LAL sont globalement de meilleur pronostic que les LAM

## 6. TRAITEMENT

### 1) Buts

- Eradiquer le clone cellulaire anormal
- Prévenir / traiter les complications

### 2) Moyens

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Transfusion sanguine
- Antibiothérapie
- Greffe de moelle osseuse

### 3) Principes du traitement

Les protocoles thérapeutiques comportant:

1°) *Une phase d'induction* jusqu'à la rémission complète (< 5% de blastes / myélogramme)

2°) Une phase de consolidation de 12 semaines

3°) Une phase d'entretien de 2 à 3 ans

3°) *Une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon* après consolidation qui est indiqué en cas de LAM ou de récurrence de LAL.

#### 4) **Traitement de support**

- Transfusion sanguine: culot globulaire, concentrés plaquettaires
- Antibiothérapie
- Hydratation alcaline
- uricolytiques

#### 5) **Traitement des LAL**

- **Induction** : prednisone + vincristine ±adriamycine / cyclophosphamide / L-asparaginase
- **Consolidation** : vincristine + prednisone + 6 mercaptopurine (6 MP) + méthotrexate per os et IT
- **Entretien** : méthotrexate per os + 6 MP

#### 6) **Traitement des LAM**

- **Induction** : cytosine arabinoside + daunorubicine
- **Consolidation** : cytosine arabinoside ±L-asparaginase / daunorubicine
- **Entretien** : cytosine arabinoside
- **Greffe de moelle osseuse** après consolidation s'il existe un donneur

## **VI<sup>ème</sup> PARTIE : PATHOLOGIES CARDIAQUES**

### **CHAPITRE 1 : ENDOCARDITES INFECTIEUSES**

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une endocardite infectieuse
- Planifier une prise en charge en cas d'endocardite infectieuse

#### **1. DEFINITION**

C'est la greffe d'un germe (bactérie, levure, rickettsiose) sur un endocarde sain ou préalablement lésé. On distingue :

- La forme sub aigue ou endocardite maligne lente de JACOUD OSLER qui survient sur une cardiopathie ! Il s'agit de la forme dite végétante
- La forme aigue ou endocardite aigue de SENHOUSE KIRKES souvent primitive qui survient sur un cœur sain. Cette forme est dite forme ulcéro-végétante.

#### **2. PHYSIOPATHOLOGIE**

Il existe une porte d'entrée et celle-ci est souvent buccodentaire. Le germe responsable se multiplie et se trouve projeté de manière intermittente dans la circulation générale réalisant un état septicémique. Il colonise l'endocarde et les autres viscères. Cette libération intermittente d'antigènes microbiens, sollicite les systèmes immunologiques, d'où la formation d'immuns complexes circulants. Ces derniers colonisent le territoire vasculaire artériel et sont à l'origine des signes vasculaires de la maladie.

#### **3. SIGNES**

TDD : Endocardite bactérienne subaiguë à streptocoque non hémolytique greffée sur l'anneau aortique = endocardite de Jacoud Osler

Début :

- Le plus souvent insidieux et progressif sous forme d'un tableau fébrile s'installant à bas bruit
- Rarement sous forme d'un syndrome infectieux aigu ou brutal
- Parfois par des complications : embolie, insuffisance cardiaque

Phase d'état :

## Clinique

### **Le syndrome infectieux**

La fièvre est presque toujours présente. Son allure est variable. On peut retrouver soit un décalage thermique modéré 38° 38°5, soit une fièvre en plateau ou soit une fièvre oscillante, ondulante, rénitente, d'où l'obligation d'une prise pluri quotidienne de la température

Les frissons et sueurs surviennent à l'acmé de la fièvre. Le patient présente des algies diffuses avec un teint blafard et une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement)

### **Les signes cardiaques**

Ce sont les signes de la cardiopathie pré existante, avec mise en évidence d'un souffle qui permet une localisation au niveau de l'endocarde, ou modification d'un souffle pré existant immuable lors des différents examens. D'autres signes cardiaques peuvent survenir ; il s'agit notamment d'une insuffisance cardiaque, le plus souvent gauche, péricardite, une insuffisance coronarienne, des troubles du rythme

### **Les signes extra cardiaques**

-Splénomégalie ; Elle est modérée, variable dans ses dimensions, indolore

-Signes cutané-muqueuses ;

*Purpura pétéchiial* : de siège conjonctival, buccal et sur les membres inférieurs

*Faux panaris d'OSLER* : signe pathognomonique. Ce sont de petits nodules rouges ou violacés, de la taille d'une lentille siégeant à la pulpe des doigts ou des orteils, sur l'éminence thénar ou hypothénar, sur les oreilles.

*Erythème palmo-plantaire de JENEWAY* : c'est un placard érythémateux palmo-plantaire

*Stries hémorragiques verticales sous inguérales*

*Hippocratisme digital*

-Signes oculaires : *Purpura conjonctival*, *Taches de ROTH* (hémorragies et exsudats blanchâtres au FO)

**Il faut faire un examen complet à la recherche** d'une porte d'entrée dentaire, bucco-pharyngée, urinaire ou cutanée et d'une autre localisation septique méningée, pulmonaire, rénale ou articulaire

« Devant la triade clinique fortement évocatrice et associant fièvre, cardiopathie soufflante et syndrome septicémique, le diagnostic doit être évoqué, les hémocultures pratiquées et le traitement entrepris d'urgence »

-Paraclinique

### **Les signes directs**

**Les hémocultures** peuvent être négatives. Leur négativité n'élimine pas le diagnostic, il faut les faire avant toute antibiothérapie, avec une asepsie rigoureuse lors d'un pic fébrile ou d'un frisson et les répéter au moins 3 fois par 24H pendant 2 à 3 jours consécutifs pour atteindre le chiffre minimum de 10 hémocultures. L'ensemencement doit se faire sur milieu aérobie et anaérobie.

**L'écho doppler** va montrer les végétations et la cardiopathie initiale. Elle permet aussi de prédire le pronostic en appréciant les complications secondaires, le degré de mutilation valvulaire et la rupture des cordages.

### **Les signes indirects**

Biologie sanguine

La NFS montre une anémie normochrome normocytaire régénérative et une hyperleucocytose.

On note un syndrome inflammatoire : VS, CRP, fibrinémie, alpha2 et gamma sont élevés

Il existe un abaissement du taux du complément et il faut rechercher des CIC

Biologie urinaire : faire une protéinurie et un compte d'addis à la recherche d'une hématurie

4. Evolution :

Elément de surveillance

### **Clinique**

Signe pancarte, examen cardiovasculaire biquotidien, pouls

Examen neurologique, recherche d'embolie septique (dyspnée, douleur abdominale)

## **Paraclinique**

La surveillance paraclinique peut se faire par des hémocultures de contrôle, le dosage des antibiotiques dans le sang, la réalisation d'un ECG à la recherche de BAV, une radio thorax, une surveillance échocardiographique

## **Modalités évolutives**

**L'évolution peut être favorable sous traitement précoce suffisant et prolongé (6 semaines).** Elle se fait vers la guérison avec :

- apyrexie stable et prolongée (7 jours)
- disparition des signes septicémiques
- négativations des hémocultures
- diminution des végétations à l'écho
- normalisation du bilan inflammatoire

## **Des complications peuvent survenir :**

### Complications cardiaques

Mutilations valvulaires : le plus souvent il s'agit d'une insuffisance aortique qui se manifeste par un souffle diastolique intense et des signes d'IVG précoce et une altération de l'état général. La TA diastolique devient effondré à <5 mm Hg. Il ya en ce cas une nécessité d'un traitement chirurgical urgent.

Insuffisance cardiaque pouvant être mortelle soit par mutilation valvulaire ou soit par myocardite infectieuse voire toxique (il faut donner une pénicillinothérapie à forte dose)ou éventuellement ischémique (embolie des coronaires, endartérite, thrombose)

Complications coronariennes : Soit par embolie, soit par thrombose.

Trouble de la conduction et trouble du rythme par atteinte myocardique

Péricardite : séreuse, hémorragique ou purulente

### Complications neurologiques

- embolies, anévrysmes mycotiques, abcès cérébraux
- hémorragies cérébro méningés
- thrombose de la veine centrale de la rétine

## Complications vasculaires

- soit par embolie artérielle systémique
- soit par anévrisme mycotique (en particulier cérébral)

## Complications rénales

- infarctus rénal : le plus souvent asymptomatique
- liées à une surinfection bactérienne, tubulonéphrite interstitielle aiguë, néphropathie interstitielle aiguë
- par complexe immuns

Glomérulonéphrite segmentaire et focale

GNA endo capillaire de type exsudatif

GNA endo et extra capillaire diffuse

GNMP

## Complications pulmonaires

- embolie pulmonaire par phlébite
- embolie septique cardiaque droit

## Complications articulaires

- pseudo polyarthrite rhizomélique

## 5. FORMES CLINIQUES

### Formes symptomatiques

- Formes révélées par une insuffisance cardiaque, soit le plus souvent à type d'IVG, soit plus rarement à type d'insuffisance cardiaque congestive en général déterminée par une mutilation valvulaire sévère.
- Formes révélées par une valvulopathie sévère : Installation brutale d'une valvulopathie soufflante le plus souvent à type d'insuffisance aortique, mitrale, exceptionnellement tricuspидienne
- Formes neurologiques : Le plus souvent il s'agit d'un tableau d'hémiplégie fébrile
- Endocardite décapitée par une antibiothérapie préalable
- Les formes anémiques, hémorragiques, pseudo rhumatismales rénales sont plus rares.

## Formes selon le terrain

- Cardiopathie valvulaire  
Endocardite infectieuse sur cardiopathie pré existante « JACOUD OSLER »

L'endocardite survient d'avantage sur cardiopathie compensée que sur cardiopathie décompensée, sur une lésion le plus souvent rhumatismal que congénitale, à gauche, d'avantage sur l'aorte que sur la mitrale, plus sur une lésion de type fuite que sur une sténose

- Cardiopathies rhumatismales avec par ordre de fréquence de l'endocardite infectieuse sur une insuffisance aortique, une insuffisance mitrale, un rétrécissement aortique ou par un rétrécissement mitral, ou survenue sur cardiopathies congénitales le plus souvent (canal artériel, volontiers sur les CIV et exceptionnellement sur les CIA) ou sur prothèse valvulaire intra cardiaque
- Endocardite sur cœur sain : SENHOUSE KIRKES

## FORMES SELON LE GERME

- Streptocoque : TDD germe le plus fréquent
- Staphylocoque : aureus, épidermidis (cathéter)
- Bacilles gram négatifs : entérobactéries, pseudomonas
- Autres germes : pneumocoque, nessesiria, anaérobies
- Candida
- Dans 10% des cas les hémocultures sont négatives

## FORMES COMPLIQUEES

Cf. chapitre modalités évolutives - complications

## **6. DIAGNOSTIC**

### DIAGNOSTIC POSITIF

#### Terrain

Cardiopathie pré existante

#### Clinique

Souffle cardiaque

Signe systémique

Fièvre

## Paraclinique

Hémogramme

Syndrome inflammatoire non spécifique

Hémoculture écho doppler

## DIAGNOSTIC DIFFERETIEL

C'est poser le problème d'une fièvre chez un cardiaque.

- Rhumatisme cardiaque évolutif
- Thrombose intra cardiaque
- Endocardite de LIBMAN – SACKS
- Abscès cérébral
- Thrombophlébite cérébrale

## 7. TRAITEMENT

### BUTS

- Stériliser le foyer infectieux
- Eviter l'extension des lésions valvulaires
- Eviter les complications

### MOYENS

### MEDICAUX

L'antibiothérapie obéit à quatre principes :=

- précoce c'est-à-dire démarrée après les hémocultures et les prélèvements bactériologiques
- Invasives c'est-à-dire a forte dose car le germe est dans la fibrine et bactéricides
- Continue grâce aux perfusions IV
- Prolongée  $\geq 6$  semaines

Elle est à base de :

Ampicillines : 200 à 300 mg/Kg/j + Gentamicine 3 mg/Kg/j ou Pénicilline G : 200.000 à 300.000 UI/Kg/j + Gentamicine ou C3G : 100 à 150 mg/Kg/j ou Oxacilline : 100 à 150 mg/Kg/j. On peut aussi donner des Quinolones avec Aminocyclitol

Il faut toujours faire une bi antibiothérapie. Ce traitement initial est ensuite adapté aux résultats des hémocultures et antibiogramme

Le traitement adjuvant : à base de Diurétiques, digitaliques, vasodilatateurs selon les autres signes associés

Le traitement de la porte d'entrée : Soins dentaires, soins cutanés

## CHIRURGICAUX

Les valvuloplasties

Les résections d'abcès

Grefte et mise en place de prothèses mécaniques (plus traitement anticoagulant)

NB : La chirurgie cardiaque en urgence peut être envisagée :

Soit à cause de la détérioration hémodynamique

Soit devant l'impossibilité de contrôler l'infection par les antibiotiques

## INDICATIONS

### FORMES NON COMPLIQUEES

En 1<sup>ère</sup> intention, faire une association :

Péni G + Genta / Streptomycine

Ampi + genta / Streptomycine

Secondairement : adaptation à l'antibiogramme

Si germe inconnu :

Péni G + Streptomycine

Vancomycine + aminosides

### FORMES COMPLIQUEES

Chirurgie, si mutilation ou abcès septal

Traitement de l'insuffisance cardiaque et des métastases septiques

## PREVENTION

Repose sur la recherche et le traitement (couverture antibiotique) des foyers infectieux chez tout enfant porteur d'une cardiopathie a risque.

Traitement préventif avant une extraction dentaire par amoxicilline.

## **CHAPITRE 2 : PERICARDITES AIGUES**

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une péricardite aigue
- Planifier la prise en charge en cas de péricardite

### **1. DEFINITION :**

La péricardite aigue est une inflammation des feuillets péricardiques associée ou non à un épanchement liquidien.

RAPPELS ANATOMIQUES :

Le péricarde est une séreuse dont les rapports anatomiques sont :

Le diaphragme en bas

Le sternum en avant

L'œsophage, l'aorte et les vertèbres en arrière

Le péricarde est constitué de deux feuillets :

Les feuillets viscérale et pariétal qui détermine une cavité virtuelle qui normalement contient 20 à 30 CC de liquide qui et une ultrafiltration plasmatisque.

### **2. PHYSIOPATHOLOGIE :**

PHYSIOLOGIE :

Le rôle du péricarde est le suivant :

- maintien du cœur dans un espace bien précis
- protection du cœur contre les agressions et traumatisme
- rôle mécanique car évite la surdistension du cœur

PHYSIOPATHOLOGIE

Facteurs de retentissement :

L'existence d'un épanchement liquidienne péricardique entraîne un retentissement qui est fonction :

- du volume de l'épanchement
- de la rapidité de formation de l'épanchement
- des possibilités de distension du sac péricardique

Ainsi, un épanchement même abondant sera toléré s'il se constitue progressivement, par contre un épanchement modéré sera mal toléré s'il se constitue rapidement.

Conséquences :

L'épanchement entraîne un gêne au remplissage diastolique du fait de l'augmentation de la pression intra péricardique. Ce gêne entraîne :

- une augmentation des pression en amont avec augmentation de la pression dans les oreillettes ce qui entraîne une hypertension veineuse surtout au niveau du cœur droit avec augmentation de la pression de la VCS et VCI et des signes de stase veineuses.
- En aval, il y a une diminution du remplissage ventriculaire qui entraîne une diminution de l'éjection systolique donc une diminution du débit cardiaque.

Mécanismes compensateurs :

- augmentation de la pression auriculaire.
- Tachycardie pour maintenir un débit cardiaque normal.
- $Q = \text{Fréquence} \times \text{VES}$
- Vasoconstriction périphérique par augmentation des résistances.

La douleur est liée à l'irritation des feuillets nerveux

Le frottement péricardique est du à l'irrégularité des surfaces des feuillets

Les troubles de la repolarisation sont liés au fait que le péricarde est directement collé à l'épicarde.

### **3. SIGNES**

**TDD : PERICARDITE LIQUIDIENNE DE MOYENNE ABONDANCE DU JEUNE ENFANT**

CLINIQUE :

- Signes fonctionnels

La douleur :

Elle peut être de siège rétrosternale, mésocardiaque, précordial.

Elle revêt plusieurs caractéristiques dont les principaux sont :

→Majoration par l'inspiration forcée et la toux

→Calmé par l'antéflexion et la prise d'aspirine

La dyspnée :

Elle est presque constante et souvent contemporaine de la douleur ;

Parfois déclenché par l'effort et les grands mouvements respiratoires.

Autres signes :

Toux, dysphagie, hoquet, voix rauque.

Autres circonstances de découvertes :

Syndrome infectieux, cardiomégalie, a la radio, découverte d'une insuffisance cardiaque droite, signes électriques à l'ECG.

- Signes généraux :

Fièvre, pâleur, altération de l'état général.

- Signes physiques :

Au niveau du thorax : on note

Inspection : Voussure exceptionnelle de l'hémi thorax

Palpation : Diminution du choc de pointe

Percussion : Elargissement de l'aire de matité cardiaque

Auscultation : Trois signes principaux :

- Tachycardie avec FC > 100
- Assourdissement des bruits du cœur a l'apex alors qu'ils sont mieux perçu a la base
- Frottement péricardique : c'est un bruit inconstant mais pathognomonique ;

- C'est un bruit mésocardiaque, mésosystolique et mésodiastolique relisant un bruit de va et vient ;

Il est souvent superficiel dont le timbre évoque le froissement d'une pièce de soie ou du cuir neuf (bruit râpeux)

C'est un bruit persistant en apnée ce qui le différencie du frottement pleural

- o Le reste de l'examen :

Le retentissement circulatoire : évalue la TA, les pouls, le TRC

S'il y a une dépression inspiratoire du pouls, c'est le pouls paradoxal de Küssmaul qui traduit un épanchement volumineux compressif.

Les signes d'insuffisance cardiaque droite (à rechercher)

Rechercher des signes d'atteinte pleuro pulmonaire notamment épanchement pleural

PARA CLINIQUE :

- Radiologie :

- o Radioscopie :

Utile pour apprécier la cinétique cardiaque

- o Radiographie :

De face, il permet de suivre l'évolution ; on note :

Cardiomégalie ICT > 0.5

Effacement des contours du cœur

Si l'épanchement est modéré, on observe seulement une rectitude du bord gauche

Si l'épanchement est abondant, on a une image en carafe ou théier.

- Electrocardiogramme :

C'est un examen fondamental ; il y a 3 signes principaux :

- o La tachycardie sinusale

- o Le bas voltage ou micro voltage

Visible dans les complexa QRS, intéresse surtout les dérivations frontales : D1, D2, D3, AVR, AVL, AVF et parfois les dérivations précordiales V1 à V6.

- o Les anomalies de la repolarisation

Intéressent le segment ST qui sont diffuses, concordantes, évolutives (diagnostic différentiel avec l'IDM)

- Il y a 4 stades d'anomalies selon la classification de HOLZMAN  
Stade 1 : Sus décalage de ST se traduisant par une convexité inférieure.

S'il existe un épanchement, l'onde T s'aplatie devient bi phasique ou négative, puis revient à la ligne isoélectrique.

Stade 2 : retour à la ligne isoélectrique avec aplatissement de l'onde T.

Stade 3 : Négativisation de l'onde T.

Stade 4 : Retour à la normale

- Les autres anomalies de l'ECG sont rares  
Alternance électrique c'est à dire une séquence de complexes d'amplitude normale suivie par des complexes de petites amplitudes

Sous décalage de PQ

- Echocardiographie :  
Elle a un triple intérêt, diagnostique, évolutif et éventuellement thérapeutique (ponction écho guidée)

- Diagnostique :  
Il repose sur la présence d'une zone vide d'écho entre les 2 feuillets du péricarde et il en précise le siège.

Antérieur : en avant du VD

Postérieur : en arrière du VG

Apical : sous la pointe du cœur

Circonférentiel : partout

- L'échographie permet d'évaluer le retentissement de l'épanchement :  
Signes de compression du VD

Signes de stase veineuse : dilatation de la veine cave, des veines sus hépatiques

- L'échographie recherche d'autres pathologies cardiaques associées :  
Myocardiopathies

Endocardite

Atteinte valvulaire.

- Il faut aussi rechercher :  
Un épanchement pleural

Un foie cardiaque (clinique)

- Biologie :
  - Bilan inflammatoire :  
NFS, VS, CRP, fibrinémie, électrophorèse des protides, ASL O, sérologies virales,
  - Hémocultures.
  - Bilan métabolique.
  - Recherche étiologique.

4. Evolution :

Elle est très variable ; elle tient compte de l'étiologie et de la précocité du diagnostic

Evolution favorable :

- Régression de tous les signes
- Restitution ad integrum

Evolution défavorable:

***Dans l'immédiat :***

- Compression sub aigue :  
Elle se caractérise par une apparition des signes de stase en relation avec un important gêne au remplissage diastolique entraînant :

Dyspnée permanente

Hépatomégalie congestive à bord inférieur mousse avec un reflux hépato jugulaire

Turgescence des veines jugulaires

Cedème des membres inférieurs et du visage

- Tableau d'adiastolie sub aigue :  
Avec association d'un syndrome cave supérieur et inférieur

- Tamponnade aigue :  
C'est la compression aigue du cœur secondaire

Soit à l'accumulation rapide de liquide dans le sac péricardique

Soit à une accumulation massive

- C'est une urgence médical caractérise par :  
Collapsus cardiovasculaire

Signes d'insuffisance cardiaques

Conduite à tenir : ponction évacuatrice.

***A long terme : l'évolution se fait vers la chronicité avec:***

- Soit un épanchement chronique
- Soit une péricardite chronique constrictive avec fibrose et calcification par modification de la structure du péricarde entraînant un tableau d'adiastolie avec insuffisance cardiaque.

Pronostic :

Il dépend de l'étiologie

Il y a des facteurs aggravants tel que :

- retard au diagnostic
- absence de drainage précoce dans les péricardites purulentes
- association d'une myocardite ou d'une endocardite
- âge : âges extrêmes (petit et vieillard)

## 5. FORMES CLINIQUES

### 5.1. Formes symptomatiques

Ces formes varient selon la quantité de l'épanchement et son mode de constitution (rapide ou progressif)

### 5.2. Formes étiologiques

#### 5.2.1. Péricardite purulente

Germes en causes :

Staphylocoque doré, haemophilus influenzae b, streptocoque, pneumocoque, méningocoque.

Signes cliniques :

- Tableau infectieux majeur avec fièvre élevée a 39 40 degré
- Altération de l'état général, abattement, pâleur
- Dyspnée
- Douleurs précordiales chez l'enfant plus âgé

Signes para cliniques :

Radio : cardiomégalie

ECG : trouble de la repolarisation

Echo bidimensionnelle : affirme le diagnostic en montrant l'image typique d'effusion péricardique, des élément échogène dus a la présence de pus.

Bilan infectieux : NFS, VS, CRP, recherche de foyers primitifs associés, hémocultures, ECBU.

Péricardocentèse qui permettra de faire un examen cyto bactériologique et chimique du pus.

Pronostic :

Il reste redoutable malgré le traitement avec un taux de mortalité entre 15 et 30%.

Il est encore plus élevé si le germe est un staphylocoque doré et si l'âge < est 1 an

Après guérison, il existe un risque difficile a chiffrer de survenue d'une péricardite constrictive dans les années a venir

### 5.2.3. Péricardite rhumatismale

Diagnostic de certitude :

Critères de JONES

Epanchement modéré ou important

Souffle cardiaque souvent associé

BAV de 1<sup>er</sup> degré (espace PR > 20/100<sup>e</sup> sec)

Il peut s'y associer une myocardite

Biologie : inflammation non spécifique avec ASLO > 250UI

Risque : récurrence en cas de traitement mal conduit

#### 5.2.4. Péricardite tuberculeuse

Fréquente en Afrique

Repose sur la notion de contagé,

Le virage récent de la cuti réaction

Présence d'un foyer pulmonaire

Altération de l'état général

Clinique :

Epanchement souvent très abondant.

Para clinique :

Radio : cardiomégalie

ECG : stade III de la classification de Holzmans ; onde T négative

Echocardiographie : remaniement des feuillets, présence d'échos anormales intra péricardique évocateurs de fausses membranes ou de petits dépôts de fibrines.

Biologie : hyperleucocytose.

Biopsie péricardique : follicules tuberculeux.

Liquide de ponction : séro-hématique ou sérofibrineux contenant des lymphocytes

#### 5.2.5. Péricardite aiguë bénigne

Très fréquente en Europe

Etiologie allergique ou virale

Diagnostic :

Antécédents d'infection ORL

Antécédents de syndrome grippal

L'épanchement est souvent modéré

C'est une péricardite hyperalgique, mal tolérée sur le plan fonctionnel

Le frottement est habituel

Para clinique :

ECG : stade I de Holzmann

Biologie : syndrome inflammatoire non spécifique, hyper éosinophilie si allergie, sérologie virale (myxovirus, écho virus, cocksakie virus, adénovirus, virus de la varicelle, oreillons, MNI, hépatite)

#### 5.2.6. Autres formes étiologiques de péricardite

Péricardite amibienne par fistulisation d'un abcès hépatique.

Péricardite des collagénoses.

LED, Maladie de Still, Périartérite noueuse, Polyarthrite rhumatoïde, Dermatomyosite, Maladie périodique.

Péricardite post commissurotomie (sténose mitrale) ou post péricardotomie.

Elle est associée à un syndrome inflammatoire et un épanchement pleural.

Péricardite urémique (insuffisance rénale chronique)

Péricardite post transplantation

Péricardite post radiothérapie

Péricardite néoplasique provoquée par une tumeur cardiaque ou une tumeur de voisinage ou une hémopathie.

#### 5.2.7. Péricardite traumatique

Syndrome de Dressler : péricardite post IDM, IDM dû à une naissance anormale d'une artère coronaire.

Péricardite au cours des syndromes d'immunodéficience

Secondaire à des infections opportunistes surtout la tuberculose

Le VIH n'est pas directement incriminé dans la genèse de l'épanchement

#### 5.2.8. Autres causes rares :

Toxoplasmose, pancréatites aiguës, hypothyroïdie, hémopathies (Hodgkin, leucémie), péricardite idiopathique

### 5.3. Formes anatomopathologiques:

#### 5.3.1. Péricardite sèche :

Caractérisé par une inflammation des 2 feuillets qui sont congestifs avec une réaction inflammatoire et un dépôt de fibrine.

L'intégrité de la surface des 2 feuillets entraîne un frottement.

La surface évoque une langue de chat.

### 5.3.2. Péricardite liquidienne :

Caractérisé par un épanchement supérieure à 50 ml libre ou cloisonné.

### 5.4. Formes selon l'âge

La péricardite peut se rencontrer à tout âge.

### 5.5. Formes évolutives : ***PERICARDITE CHRONIQUE CONSTRICTIVE***

### 6. Evolution d'une péricardite purulente ou d'une péricardite tuberculeuse.

#### ***Clinique :***

Tableau d'insuffisance cardiaque droite avec stase veineuse périphérique = syndrome de PICK

Dyspnée

Pseudo cirrhose avec gros foie

Ascite

Syndrome cave supérieur : bouffissure du visage, turgescence jugulaire.

#### ***Para clinique :***

Augmentation de la pression veineuse centrale

Radio : diminution du volume cardiaque (petit cœur battant) contrastant avec une surcharge pulmonaire importante (grosse artère pulmonaire)

Parfois un aspect calcifié du cœur

ECG : bas voltage, aspect crocheté de l'onde T (aspect pseudo mitral)

Echo : pose le diagnostic

#### ***Traitement :***

Décortication

## **7. DIAGNOSTIC**

### **7.1. DIAGNOSTIC POSITIF**

Clinique : douleur précordiale, frottement péricardique

Paraclinique : gros cœur à la radio, micro voltage à l'ECG, épanchement à l'écho.

### **7.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Cliniquement :

Devant un frottement péricardique, tous les bruits systolo diastolique sont à éliminer ;

Il faut également éliminer une pathologie valvulaire

Une cardiopathie congénitale comme la PCA

Radiologiquement :

Devant une cardiomégalie, éliminer :

- une myocardiopathie
- Une valvulopathie
- Une cardiopathie congénitale

Electriquement : éliminer

- Les troubles ioniques : hypokaliémie, hypocalcémie, devant les anomalies du segment ST
- L'IDM qui donne des signes électriques en miroir et évolutifs

Autres diagnostics différentiels :

- Epanchement non inflammatoire : hydropéricarde
- Chylopéricarde entraînée par une anomalie du canal thoracique.

## **8. TRAITEMENT**

BUTS :

- Soulager le malade et améliorer les contractions cardiaques.
- Eviter l'évolution vers la tamponnade

MOYENS :

Repos

Drainage par ponction ou chirurgie

Traitement étiologique

Trois voies usuelles pour la ponction péricardique.

Voie épigastrique de Marfan :

Piquer perpendiculairement 1 cm sous l'appendice xiphoïde puis incliner vers le bas ; toujours progresser le vide dans la seringue.

Voie extra mammaire grande de Dieulafoy :

Piquer au 5<sup>e</sup> EICG à environ 6 cm du sternum afin d'éviter les artères mammaires

Voie para sternale grande de Delorme et Mignon :

Piquer en rasant le bord du sternum vers le 5<sup>e</sup> – 6<sup>e</sup> EICG

NB : risque de lésion de l'artère coronaire

### **CHAPITRE 3 : RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU**

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un rhumatisme articulaire aigu
- Planifier une prise en charge en cas de rhumatisme articulaire aigu

#### **1. DEFINITION**

C'est une maladie inflammatoire, succédant à une infection due au streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe A de LANCEFELD, dont les localisations électives sont les articulations et le cœur.

#### **2. PATHOGENIE**

Il s'agit d'une réaction auto immune croisée, entre le streptocoque  $\beta$  hémolytique et les tissus cibles (cœur, articulation) expliquée par la similitude des glycoprotéines, Le type de la protéine du streptocoque joue un rôle important dans le déterminisme de ces réactions. L'immunité anti-streptococcique est cumulative il faut un passé d'infection streptococcique.

#### **3. ANA TOMOPATHOLOGIE**

Le RAA entraîne des phénomènes inflammatoires prolifératifs et exsudatifs, atteignant essentiellement le tissu collagène ou sa substance fondamentale.

On distingue :

**La lésion initiale** qui est une lésion exsudative, fibrineuse non spécifique et réversible ;

**La lésion secondaire** qui est irréversible et est caractérisée par le module d'Aschoff, élément spécifique de RAA fait de nodule microscopique rond ou fusiforme dont la taille varie de 10micron à 1 mm. Elle est faite de :

- La zone centrale qui referme de la fibrine nécrosée
- La zone moyenne qui couche de cellules épithéloïdes et de réaction vasculaire (PN, lymphocyte, éosinophile)
- Une couronne de macrocytaires

**Lésion tertiaire qui est une** lésion de sclérose cicatricielle rétractile (ex : calcifications valvulaires)

#### 4. ETUDE CLINIQUE

TDD :LA MALADIE DE BOUILLAUD CHEZ UN ENFANT DE 4-6 ans .

DEBUT :

Le début survient 1 à 3 semaines après une angine, une pharyngite une scarlatine non ou mal traitée, Il peut être progressif, fait d'un état subfébrile et des douleurs erratiques, ou peut être brutal se manifestant par des frissons, une fièvre et des troubles digestifs.

PHASE D'ETAT

Phase d'état se caractérise par

**Un Syndrome articulaire** : c'est une atteinte polyarticulaire aiguë, avec une atteinte inflammatoire très importante des articulations (tuméfaction rouge chaude douloureuse à maximum péri articulaire au niveau des insertions ligamentaires et tendineuses).

Siège est préférentiellement au niveau des grosses articulations des membres (genoux, articulation tibio-tarsiennes, coudes et poignets)

Caractères des atteintes articulaires:

- mobilité capricieuse et irrégulière, c'est-à-dire plusieurs articulations sont touchées en même temps, l'une se libérant, tandis qu'une autre est touchée, chaque atteinte dure en moyenne 3 à 8 jours (fugace et mobile).
- guérison sans séquelles d'où pas de déformation, pas de lyse osseuse

### **Un Syndrome général :**

- AEG, Asthénie ;
- Fièvre constante, élevée ( $\geq 39^\circ$ ), irrégulière avec des crochets contemporains de chaque poussée articulaire. Sa persistance est un bon signe d'une résolution imparfaite de la maladie ;
- Pâleur des muqueuses

### **Manifestations extra - articulaires** qui sont inconstantes

- Douleurs abdominales avec des troubles digestifs
- Pleurésie en galette
- Signes cutanés à type de :

**-Erythème discoïde marginé en plaque de BESNIER** : ce sont des macules non prurigineuses, siégeant au niveau de la racine des membres et du tronc, respectant la face et la nuque, d'aspect rose cuivré, de coloration plus pâle au centre.

**-Nodosités sous cutanés de Meynet ou d'Aschoff** : à rechercher systématiquement.

Ce sont des éléments sous cutanés, fermes de la taille d'un grain de mil (0,1 à 1 cm de diamètre) n'adhérant pas, indolores et siégeant à la face d'extension des coudes des genoux et des poignets, sur la région occipitale et au niveau des apophyses épineuses dorsolombaires.

### **Signes biologiques :**

#### ***Infection streptococcique***

L'isolement du streptocoque dans le prélèvement pharyngé est positif une fois sur 10. il pose le problème de limite avec le portage sain ;

Dosage des AC antistreptococciques :

\*ASLO = le taux doit être  $> 300$  UI pour qu'il soit significatif, il faut 2 prélèvements à 15 jour d'intervalle pour noter une augmentation significative.

NB : (ASLO augmente 3 à 4 semaines après l'inflammation puis diminue progressivement pour se normaliser au bout de 3 à 4 mois après).

\*Autres dosages = ASK – ASD – AHD streptozyme

Le streptozyme : c'est une réaction d'hémagglutination sur lame qui étudie l'ensemble des 5 arcs antistreptococcique (plus sensible que les ASLO, rapide et facile à effectuer).

### ***Bilan inflammatoire***

- Vs accéléré
- La CRP augmentée,
- Fibrinémie (5g/l),
- Gammaglobulines sont élevées, haptoglobine sérique augmenter,
- NFS : Anémie modérée inflammatoire avec hyperleucocytose ou monocytose modérée.

## **5. EVOLUTION**

-Se fait vers la guérison sans séquelles en 2 à 3 mois si le cœur est sain,

-Plus prolongée si cardite (formes compliquées fréquentes et graves, conditionnent le pronostic, précoces (1 semaine à 15 jours du début de la maladie)

Complications cardiaques (voir formes cliniques.)

-Complications neurologiques à type de chorée de sydenham.

Elle est inconstante, souvent tardive (2 mois à plusieurs années), survient généralement chez les filles dans la période de puberté. Le début est insidieux avec des troubles du caractère et diminution des rendements intellectuels et scolaires

Elle se caractérise aussi par une ataxie avec des mouvements choréiques désordonnés des extrémités et de grande amplitude. La régression est lente et sans séquelles neurologiques

## **6. FORMES CLINIQUES**

**Formes atypiques :**

Les plus fréquentes dans nos pays :

Il s'agit de vagues arthralgies avec un syndrome post streptococcique mineur, une discrétion de l'atteinte articulaire et le nombre restreint d'articulation touché (doigts rachis).

### **Formes cardiaques :**

-la cardite rhumatismale qui est un critère majeur.

Elle règle le pronostic de la maladie soit dans l'immédiat par l'atteinte isolée ou simultanée des tuniques du cœur, soit à l'avenir du fait des séquelles définitives du cœur.

Classiquement, elles surviennent vers le 6<sup>ème</sup> -15<sup>ème</sup> jour de la crise, mais peut se voir tout au début ou 4 semaines après, elle s'installe à bas bruit. Le diagnostic repose sur la surveillance répétée de tout cœur rhumatismal,

*-Endocardite :*

Elle se manifeste par un assourdissement des bruits du cœur, souffle systolique d'IM mais difficile à interpréter et souffle diastolique d'IAo souvent. Le diagnostic est échographique.

*-La myocardite*

Elle se traduit par une tachycardie, un assourdissement des bruits du cœur, un galop pré systolique et des signes d'asystolie. Il faut donc faire un ECG devant tout tableau de myocardite.

*-Péricardite :*

Elle peut être soit sèche ou fait par un épanchement modéré . Elle se manifeste par des douleurs précordiales et un frottement péricardique. La Radio thorax montre une augmentation de l'ICT modérée et l'ECG montre un micro voltage, et des troubles de la repolarisation. C'est l'échographie cardiaque qui va affirmer le diagnostic

### **Forme selon l'âge**

Avant 5 ans forme grave car cardite fréquente

## 7. DIAGNOSTIC POSITIF

**Le diagnostic positif du RAA est basé sur les critères de JONES**

### *Critères majeurs*

Arthrite

Cardite

Chorée

Erythème marginé

Modules sous cutanés

### *Critères mineurs*

Fièvre

Arthralgies

Allongement de PR

VS (60 à la 1<sup>ère</sup> H ou CRP élevé)

Infection streptococcique prouvée  
(Isolement bactériologique, ASLO)

Antécédent de RAA, Cardite, rash  
scarlatiniforme

Diagnostic de RAA ou cardite rhumatismale : 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 mineures.

Diagnostic de RAA probable : 5 critères majeurs et 4 critères.

Diagnostic de RAA possible : moins de 4 critères mineurs

## **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Devant une polyarthrite

-Arthrite chronique juvénile

,-crise drépanocytaire,

-ostéomyélite

- Polyarthrite rhumato

- ou une atteinte virale avec manifestation articulaire (rubéole hépatite B)

## **DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

Le germe en cause est essentiellement le streptocoque bêta hémolytique 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 et 24. La porte d'entrée est représentée par une infection pharyngée et l'hôte est généralement un enfant d'âge scolaire (5 – 15 ans)

## **TRAITEMENT**

Il doit être curatif et préventif

BUTS :

- éliminer le streptocoque (antibiotiques),
- inhiber la réaction inflammatoire (corticoïdes),
- prévenir les rechutes (éducation et extencilline).

## **LE TRAITEMENT CURATIF DE LA CRISE ASSOCIE :**

-Le repos au lit indispensable et le lever est autorisé progressivement à partir de 3 semaines.

En cas d'atteinte cardiaque, il est strict et maintenu plus longtemps (car il augmente les réactions de défense et diminue le stress) ;

-Une antibiothérapie à base de la pénicilline G est le meilleur antibiotique contre le streptocoque

- Dose = forte dose 100 000 UI/kg/j Soit 1 à 3 millions UI/24 H pendant 10 jours par voie IV  
Le relais est pris par voie orale (pénicilline V)

En cas d'allergie aux pénicillines ou intolérance, donnez des macrolides (érythromycine 50 mg /kg/j).

-La corticothérapie (traitement anti-inflammatoire)

La corticothérapie est prescrite :

- Posologie = 2 mg /kg/j par la voie orale,
- Durée = 4 semaines (en pleine dose).

Si l'examen clinique et la VS sont redevenus normaux (à 2 examens successifs), la posologie est lentement diminuée, étalée sur 4 semaines.

Adjuvants des corticoïdes :

- Régime pauvre en sel, riche en protides,
- Potassium 2,5 meq de k+ pour 5 mg de prédnisone,
- Calcium par voie orale (50 mg / kg/j),
- Vitamine D (ex : stérogyl : 4 gouttes/j,
- Pansement gastrique
- Acide acétylsalicylique : certains le recommandent pour diminuer le risque de rebond à l'arrêt des corticoïdes. A raison de 50 mg /kg/j, à commencer 2 semaines avant et poursuivi 2 semaines après l'arrêt des corticoïdes.

Il faut surveiller rigoureusement le malade (effets secondaires des corticoïdes)

- T° - TA – Poids – troubles digestifs, examen cutané.
- VS (1 fois / semaine),
- Ionogramme sanguin (hyperglycémie),
- Radio du thorax au début et à la fin du traitement (TBC).

Problème de rebond à la dégression des corticoïdes

- Si vs < 80 mm à la 1<sup>ère</sup> heure reprendre la dose avant la dégression,

- Si vs > 80 mm à la 1<sup>ère</sup> heure reprendre la dose du début de traitement.

#### LE TRAITEMENT PREVENTIF :

-Prévention des rechutes consiste à administrer dès la fin des 10 jours de pénicilline. (En général a j11)

Pénicilline retard extencilline outes les 2 à 3 semaines, par voie IM:

\*600 000 UI enfant (<30kg)

\*1,200Un UI adolescent (>30 Kg)

Ou Pénicilline V (voie orale) à condition d'être assuré de la prise régulière : 100 à 200 000 UI/jour (en 2 prises)

Le traitement prophylactique doit être poursuivi au moins pendant 5 ans et de toute façon couvrir la période pubertaire.

-Eradication des foyers infectieux streptococciques.

- Amygdalectomie si les amygdales sont infectées ou en cas d'angines fréquentes,
- Soins dentaires et le traitement des sinusites,
- Antibiothérapie prophylactique, infection ORL et des voies respiratoires.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bourrillon A, Brémond-Gignac D, Brion F, Chabrol B, Chantepie A, Chouraqui J-P, Pédiatrie pour le praticien, 6è édition, 2011 Elsevier Masson SAS
2. Gassier J, De Saint Sauveur C, Le guide de puéricultrice : prendre soin de l'enfant de la naissance à l'adolescence, 2<sup>e</sup> Edition Elsevier Masson 2019
3. Armengaud D, Pédiatrie, 3è édition, 2003 Editions ESTEM, Editions MED-LINE
4. Bourrillon A. PÉDIATRIE, *Collection Abrégés Connaissances et Pratiques*. 2005, 5e édition, 880 pages.
5. **Michel A., Nicole P., Gérard P., Olivier D., Josette M.** Neurologie pédiatrique 2è édition, Edition Brigitte Peyrot, Paris, 2010,
6. Articles scientifiques