

ULG Faculté de médecine

Pathologies pédiatriques
Douleur et inconfort
Hématologie

Professeur Oreste Battisti
Docteur Marie-Françoise Dresse

Sommaire

Reconnaissance et appréciation de la douleur aiguë, répétée ou persistante	11
Classification des méthodes utilisables	12
1. Analgésie médicamenteuse	15
PROPOFOL	16
2 mg/kg IVL à répéter 10' après si nécessaire	16
Ictères à bilirubine non conjuguée du nouveau-né	74
Objectifs	74
Anémies du nourrisson et du grand enfant	81
Maladie hémorragique du nouveau-né	106
1 Rappel de la situation hémostatique du nouveau-né	106
2 Diagnostic positif de la maladie hémorragique du nouveau-né	106
2.1 Signes cliniques : manifestations hémorragiques	106
2.2 Signes biologiques	107
3 Traitement	108
3.1 Traitement préventif	108
3.2 Traitement curatif	108
4 Diagnostic différentiel	108
4.1 Autres déficits en facteurs vitamine K dépendants	108
4.2 Thrombopénies	108
4.3 Déficits congénitaux	109
Conclusion	110
Hémophilie	111
1 Incidence de l'hémophilie	111
2 Hérité de l'hémophilie	111
3 Manifestations de l'hémophilie	112
4 Diagnostic différentiel	114
5 Traitement	114
Hémorragies	117
Interventions chirurgicales	117
Hémorragies	118
Degré d'hémorragie	118
Activité	118
Interventions chirurgicales	118
Purpuras	129
1 Diagnostic positif et conduite à tenir	129
2 Diagnostic différentiel	130
3 Diagnostic étiologique	131
1 Diagnostic positif	139
2 Diagnostic différentiel	140
3 Evolution et traitement	140
PTI AIGU en abrégé	142
• Urines (hématurie ?)	142
FORMES ACQUISES	143
FORMES HÉRÉDITAIRES	143
ÉPREUVES À RÉALISER EN CAS D'HYPERCOAGULABILITÉ	146
TYPES DE DESORDRES	147
BESOIN DE MONITORING ?	151
EFFETS SECONDAIRES	151

Les neutropénies.....	153
Le cancer de l'enfant.....	162
2 Conduite à tenir	164
3 Possibilités thérapeutiques	166
4 Etude des cas particuliers	170
Les problèmes humains communs aux cancers de l'enfant.....	172

« the more you know, the more you see ; and the more you see, the more you know... » Prof Frank Oski



La recherche fondamentale et la recherche clinique deviennent pleinement utiles et justifiées lorsque leurs fruits sont apportés à la clinique « de tous les jours ».

Qu'il est agréable et utile pour les enseignants et les étudiants de pouvoir bénéficier du partage des connaissances.

Introduction

L'enseignement de la pédiatrie de base comprend 2 parties : une partie globale et une partie focalisée, termes qui doivent être préférés à « pédiatrie générale » et « pédiatrie spécialisée » (F Oski).



Figure Prof F Oski

La partie « globale » représente 70 à 80 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que le médecin amené à rencontrer et soigner des enfants ait de bonnes connaissances dans ce domaine.

Elle comprend notamment les points suivants :

- l'anamnèse et l'examen clinique
- les périodes périnatale et néonatale
- le développement psycho-moteur et affectif
- la croissance et la puberté
- les soins, les investigations et les surveillances les plus courants
- la nutrition
- la génétique
- l'infection et l'immunité
- l'environnement
- les urgences
- le patient chronique
- les contraintes administratives
- les valeurs normatives

La partie « focalisée » représente 20 à 30 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que :

- d'une part chaque médecin ait des connaissances dans les différentes focalités suffisantes que pour bien gérer les phases de rencontres avec ces patients,
- et d'autre part que les médecins sous-spécialisés dans un domaine donné se rappellent constamment la base de l'enfant et aient le souci de fournir au **médecin coordinateur** les éléments afin de bien gérer la permanence de la prise-en-charge.

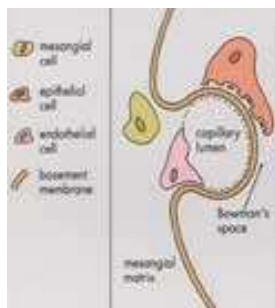
La partie focalisée comprend les différentes spécialités qu'elles soient liées :

- à une **fonction ou organe** (neurologie, pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie, ORL, néphro-urologie, ophtalmologie, dermatologie, orthopédie, chirurgies diverses, revalidation),
- à un **aspect psycho-affectif**
- ou à **une atteinte multiple** (infirmité motrice, mucoviscidose, anorexie, obésité, diabète, malformations multiples).

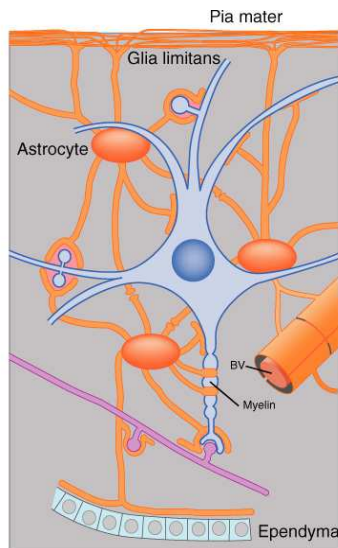
Deux métaphores à propos de l'enseignement :

→ « la filtration glomérulaire » : avec une bonne tension (attention), le contenu (sanguin ; de l'enseignement) est bien filtré pour autant que les molécules (données et matières) ne soient pas trop complexes ; les cellules tubulaires (les étudiants), de manière proximale et distale sont alors capables :

- de réabsorber et retenir ce qui est utile, grâce notamment à des échanges énergétiques et à un pouvoir de concentration ;
- excréter ou sécréter ce qui peut être « laissé », après métabolisation des matières. Ce processus se développe progressivement.



→ « l'alliance neuro-gliale » :



L'interrelation entre les neurones (la matière grise), les cellules gliales et la microcirculation : l'apport des métabolites au neurones(les connaissances aux étudiants) se fait via les astrocytes et les oligodendrocytes (tous les intervenants et moments pédagogiques) ; les différentes matières seront principalement stockées dans des aires cognitives, mais ce découpage artificiel doit être relié pour pouvoir reconstruire globalement l'image du patient. Ici aussi, les intervenants et moments pédagogiques, grâce à de bonnes communications et échanges (les dendrites, les axones, les synapses, les fibres projectives) permettront une performance optimale du réseau.

La particularité de la pédiatrie est basée sur différents aspects :

1. Il s'agit d'un être en construction et en développement : ces termes désignent des points qui ne sont pas identiques. Les deux concernent toutefois l'aspect physique et émotif.
2. Il s'agit aussi d'un être social, chéri et aimé, mais qui peut aussi connaître l'adversité (liée au hasard, ou l'imprudence, ou la négligence) voire l'agression ; ces événements peuvent, chez l'enfant et sa famille, tantôt renforcer, tantôt affaiblir, parfois laisser des traces.
3. Les concepts d'attachement et de détachement, parfois d'abandon, viennent de suite à l'esprit. La construction (et son maintien) de la personnalité est un processus qui mûrit, de manière consciente et inconsciente, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.
4. Cette enveloppe composée d'éléments physiques et émotifs, propres à lui et aussi des êtres aimés qui lui ont donné vie et qui partagent sa vie, est un des garants du maintien de sa personnalité physique et psychique.

5. Vient s'ajouter à cela le besoin de maintenir ces tâches que sont la construction et le développement, besoin que l'on retrouve aussi chez l'adulte.
6. La construction fera appel surtout (mais pas uniquement) à la notion d'une augmentation en grandeur et en complexité de l'anthropométrie, des fonctions motrices, sensorielles et cognitives. L'être social deviendra alors de plus en plus capable « de le faire tout seul » ou « de pouvoir aider l'autre », dans le respect de l'autre (on l'espère).
7. L'intervention ou l'appel des parents, à côté de ce qui est exprimé par l'enfant, est incontournable ; d'autant plus (moins) que l'être est petit, fragile et dépendant (grand, solide et autonome).
8. L'aspect physique est manifeste. Il s'agit de la croissance au sens large, mesurable pour certains paramètres qui varient selon l'âge, le sexe, l'influence de certains moments particuliers : la vie intra-utérine, la puberté, la survenue d'un problème de santé aigu ou chronique, ou celle d'un problème émotif aigu ou prolongé.

- La situation présentée au clinicien fait appel à une démarche d'abord globale regroupée sur l'item « anamnèse et examen clinique ».
- Les éléments recueillis construisent, chez le clinicien, avec l'intervention du savoir théorique, une hypothèse de diagnostic qui peut se présenter sous une des 4 formes (F Oski) :
 1. La forme immédiate car « déjà vue et bien ancrée » : « il s'agit d'une varicelle ; voyez les lésions caractéristiques ... »
 2. La forme supputative demandant quelques éléments supplémentaires pour asseoir le diagnostic : « il pourrait s'agir d'une maladie de Kawasaki ; certains des éléments sont présents, mais d'autres manquent. J'ai besoin d'exams complémentaires et un peu de recul dans le temps... »
 3. La forme faisant appel à un algorithme car le point de départ ouvre plusieurs voies, à priori équivalentes ; il faut alors rechercher des indicateurs pour repérer la direction à suivre : « un bébé en dessous de 3 mois se présente avec une température rectale élevée (> 39°). L'examen clinique n'apporte pas d'éléments explicatifs. Comment procéder à la suite des investigations... »
 4. La forme faisant appel à des interventions « essais - contrôles », soit dans

le cadre d'un algorithme décisionnel, soit dans le cadre d'une étude randomisée : « cet enfant de 8 mois se présentent avec de crises convulsives, une température, une baisse de la diurèse, des oedèmes et un examen d'urines anormal compatible avec une atteinte glomérulaire... »

- cette démarche, d'abord globale, aboutira à une prise en charge globale de l'enfant, en passant éventuellement par une attention et prise en charge focalisée.
- Au bout du compte, les parents et l'enfant doivent :
 - comprendre ce qui se passe,
 - repérer le ligand physiopathologique,
 - connaître et nommer le médecin coordinateur de la situation.

Partie 1

Prise en charge de la douleur chez l'enfant et le nouveau-né

I. La douleur, l'inconfort, l'angoisse et la mémoire du nouveau-né

Il est logique de regrouper ces concepts, car en dehors de **la boucle neurologique**, les structures neurologiques prenant en charge la douleur, l'inconfort, l'angoisse et la mémoire présentent des relations et interrelations structurelles communes.

La boucle neurologique primaire concernée est suffisamment terminée à 23 semaines de la vie intra-utérine.

La boucle neurologique classique a un fonctionnement composé de voies, de synapses et de neurotransmetteurs agissant sur des récepteurs:

Récepteur périphérique → fibre nerveuse → voie spinale → tronc cérébral → ganglions de la base → cortex sensitif → cortex anciens divers : ... → cortex moteur → « descente » en sens inverse .

Le « signalement » de la perception douloureuse se fait dans les parties 1 et 2 de l'aire corticale sensorielle ;

La « perception » douloureuse se fait au niveau de l'insula ;

La signification et sa réponse se font aux niveaux du gyrus cingulatus, de la substance réticulée du tronc cérébral, du locus coeruleus et de la moëlle.

Interviennent notamment les récepteurs et des neurotransmetteurs suivants: mu, delta, kappa, COX 1, 2 et 3, CYP2D6, GABA, sérotonine, ITF, c-fos, le NMDA, noradrénaline,...

En dehors de la partie classique d'une boucle neurologique, d'autres structures vont être considérées et évoluer avec le temps. Des effets observés en phase actuelle peuvent être retrouvés des années après, voire être persistants chez l'adulte ! Ces structures sont celles de la mémoire « ancienne », celles du sommeil, celles du système nerveux autonome y compris la composante endocrinienne, celles du réglage de la réaction inflammatoire intra cérébrale (par exemple le complexe CREBS). Ainsi, on peut voir des répercussions sur le contrôle du stress, de la glycémie, de la tension artérielle, des fréquences respiratoires et cardiaque, sur le sommeil, sur la mort cellulaire.

De même, en cas de répétition de l'événement, la mémoire de « l'expérience vécue » peut amplifier ou réduire les différentes réactions.

Reconnaissance et appréciation de la douleur aiguë, répétée ou persistante

Il existe plusieurs **échelles** permettant d'apprécier la douleur, l'inconfort du nouveau-né :

toutes ne sont pas « numériques »

on peut citer l'échelle Amiel-Tison, la DAN (douleur aiguë du nné), la NIP (neonatal infant pain), la PIPP(premature infant pain profile), la EDIN (échelle de douleur et d'inconfort néonatal) , la CRIES (crying requiring oxygen), la NFCS (neonatal facial coding system), la COMFORT, la LNNP (leuvense neonatal pain scale) ;

pour les échelles numériques, on peut tirer des points communs. Par rapport au maximum de la cote, on estime ne pas devoir agir en dessous d'un total allant de 25 à 30 %, de devoir agir avec des moyens intermédiaires pour un total allant de 25 à 57 %, et utiliser des méthodes fortes au-delà de 50 à 57 %.

La réponse de l'enfant pouvant vite varier, il faut répéter cette échelle : en phase ascendante: à chaque paliers de 20 ` ; en phase de plateau : toutes les 3 heures ; en phase descendante, toutes les 4 heures .

Dans toutes les situations :

On retrouve des signes :

- comportementaux (expression du visage, de la mimique, des pleurs, de la consolabilité, de l'excitabilité, du retrait, de la sociabilité,...),
- des signes moteurs (en flexion ou en extension suivant les masse musculaires prépondérantes),
- des signes de l'atteinte du système nerveux autonomes (FC, FR, tension artérielle, éveil sommeil),
- du système endocrine (cortisol, insuline, catécholamines).

Les formes et les concepts de soins du développement apportent des mesures ou disposition corporelle et environnementales réduisant l'inconfort, l'angoisse et la douleur.

La bonne connaissance de l'enfant et de la physiopathologie sous-jacente permettront de faire le choix optimal parmi les méthodes à disposition.

La bonne connaissance des méthodes, médicamenteuses ou non, permettront leur utilisation optimale.

Classification des méthodes utilisables

Méthodes non médicamenteuses

Rappelons les effets indéniables des soins de développement ;
La succion lente de glucose > 20% ou de sucrose > 12 %, 2-3 minutes avant ;
Le peau-à-peau > 10 minutes avant ;
Le lait maternel 5 minutes avant.

Ces méthodes permettent un degré d'analgésie

Méthodes médicamenteuses

Remarques préliminaires :

Peu de médicaments sont actuellement bien ou complètement documentés chez le nouveau-né.

On reprend ci-après, de manière synthétique, les différentes molécules. A noter que parfois est associée l'atropine (10 microg/kg), soit pour contrecarrer les réactions vagales, soit pour réduire l'hypersécrétion des muqueuses respiratoires. L'effet prolongé doit être mis en balance, car des effets secondaires (mydriase ou globe vésical) peuvent embêter l'état ou l'examen clinique.

La codéine et l'ibuprofène ne doivent pas être utilisés dans ce cadre.

Le MEOPA (Kalinox R) est peu documenté en période néonatale.

Les opiacés possèdent un antidote (naloxone = Narcan 10 microg/kg), et les benzodiazépines aussi (flumazenil = Anexate 10 microg/kg).

Les Analgésiques par voie générale ou ANAGE (iv en 20 à 30 `):

Degré I.

Le paracetamol (anti COX3). Charge : 20 mg/kg ; entretien : 10 mg/kg/6h.

Degré II.

Les récepteurs opioïdes ont la faculté de s'habituer : la répétition de l'administration des opiacés peut faire observer le besoin d'augmenter les doses. L'ennui, c'est que les effets extra-centraux vont eux suivre une ligne linéaire → effets secondaires potentialisés.

Morphine (récepteurs opiacés). 50 microg/kg/6h (globe vésical, parésie intestinale, rigidité musculaire, baisse de la TA) ;

Fentanyl (idem) charge 1 microg/kg ; en continu 0.25 microg/kg/h (rigidité musculaire, baisse de la tension artérielle, parésie intestinale, globe vésical) ;

Sufentanyl (idem) charge 0.2 microg/kg ; en continu 0.05 microg/kg/h (cfr supra) ;

Tramadol (idem + CYP2D6, ce qui explique la variabilité dans la tolérance (cfr supra, notamment dans la sphère digestive) : charge 1mg/kg IV puis 0.14 à 25 semaines, 0.17 à 35 semaines, 0.19 à 50 semaine en mg/kg/h.

Les Analgésiques par voie locale ou ANALO:

EMLA (transcutanée) 1h avant ;

Xylocaïne (liquide, gel, spray : transcutanée , ou bloc digital ou muqueuse) 5 ` avant. Par exemple 0.25 cc/kg de xylocaïne 1% à répandre sur le ½ cm² de l'endroit à ponctionner.

Les Anesthésique et barbituriques par voie générale ou ANEG (iv bolus) :

Les molécules ci-après respectent le centre respiratoire de l'enfant.

Propofol ou Diprivan 2.5 mg ou 0.2 cc /kg avec atropine (dépression hémodynamique, rarement observée avant l'âge de 2 ans) ;

Ethomidate ou Hypnomidate 0.5 mg ou 0.25 cc/kg avec atropine (secousses musculaires des membres) ;

Ketamine 2 mg ou 0.04 cc/kg IV ou 10 mg ou 0.2 cc/kg IM, avec atropine.

A noter que l'utilisation du pentotal est abandonnée par la plupart des praticiens.

Les Anxiolytiques, sédatifs ou SEDA:

Midazolam 0.1 mg/kg IV ; 0.4 mg/kg IR

Diazepam 0.3 mg/kg IV ; 0.5 mg/kg IR

Lorazepam 0.2mg/kg IV

Hydrate de chloral 50 mg/kg po (en général par sonde gastrique).

Protocoles proposés pour soulager le nouveau-né confronté à la douleur et ou l'angoisse

Le succès d'un traitement dépend notamment d'une bonne connaissance de la physiopathologie sous-jacente, d'une bonne connaissance de la molécule utilisée (mode d'action, voie et vitesse d'administration, effets secondaires potentiels, présence d'un antidote), et également de la prise en charge de la fréquente contraction des muscles strié et lisses qui accompagnent ces symptômes.

Quels sont les parts de :

l'inconfort ? (items corporels : voir la position et la posture ; items environnementaux : bruit, lumière, température) ;
l'angoisse ? primaire (sensation de suffocation : soins de nez, intubation ; sensation de surprise : sensation de douleur, sonde gastrique, sonde rectale, déshabillage, pricks test, baisse rapide de la température, de la glycémie, de la tension artérielle, d'un effet médicamenteux : dans les cas de sevrage et de pharmacodépendance.) ; secondaire : sensation de douleur,... après une expérience déjà vécue.

La douleur ?

La **répétition de la douleur** crée une condition toute particulière. Cependant, la notion de répétition est mal connue et documentée ; la recherche clinique pourrait amener des informations. Elle semble être toxique (apoptique) pour le tissu cérébral et myocardique.

→ La 1^o douleur (= la 1^o sensation après stimulation du nocicepteur) suit la voie spinale par les couches I et V ;

→ La 2^o douleur (= les sensations qui suivent la phase immédiate après l'atteinte du nocicepteur, et qui justement peuvent être différentes suivant qu'il s'agit de la 1^o expérience ou des répétitions de l'expérience) suit aussi la voie des fibres C, qui prennent en charge la réaction inflammatoire.

A noter que la sérotonine augmente les sensations de douleur dans la voie afférente, et diminue celles-ci dans la voie efférente de la boucle neurologique.

Toute procédure de soins doit être évaluée comme potentiellement douloureuse et/ou stressante

Groupe 1 : ponction veineuse, ponctions au talon, ponctions artérielles, mise en place de cathéter veineux et/ou artériel ombilical, mise en place de sonde gastrique

Groupe 2 : mise en place de perfusion veineuse périphérique, épicutanéocave, artérielle, ponction lombaire, ponction vésicale, injection intramusculaire

Groupe 3 : mise en place et retrait d'un drain pleural

Groupe 4 : intubation non-urgente, aspiration endo trachéales

Divers : mobilisation d'un enfant

Contre-indications :

Remarque générale : en cas d'urgence vitale, la priorité est, bien sûr, donnée à la réanimation de l'enfant. Mais dès que possible, la prise en charge de la douleur sera effectuée.

CI au Glucose 30% : cfr ce protocole

En cas d'hypotension, de risque d'apnées

Attention particulière : prématuré de 27 sem ou moins : risque d'hypotension sous M+ ou en cas d'association.

Emla et paracétamol inutiles dans la douleur lors de ponctions au talon (pression douloureuse)

Timing :

- Pour l'Emla : 1h avant le geste
- Aucune administration en bolus IV : augmente le risque d'effets délétères : rigidité thoracique (morphiniques), dépression respiratoire (Propofol), hypotension (morphiniques +/- benzodiazépine).

Technique : Douceur et asepsie

- Groupe 1 : Positionnement correct (cfr score)
Succion non nutritive
Glucose 30%
Eventuellement : contact peau à peau , mise au sein
- Groupe 2 : idem + EMLA
- Groupe 3 : idem + infiltration ss cutanée de Xylocaïne 1%
Morphinique
- Groupe 4 : soit Midazolam (+atropine) : intubation « simple »
Soit Midazolam + Morphinique (+ atropine)
Soit Propofol (+atropine) : INSURE
Curare à la discrétion du médecin en charge

Divers : selon score de douleur : Paracétamol ou Morphine

1. Analgésie médicamenteuse

MORPHINE : 10-30 microgr/kg en 18 min
IVC : 10 microgr/kg /H jusqu'à 20
Pas d'avantage de l'IVC (relargage)
Grande variation individuelle, absence de

relation effet/dose

Effets secondaires

liés à la dose, à l'AG, à pathologie : IRA, hépatique, maladie neuromusculaire = histamino-libérateur : hypotension (<27 sem), bronchospasme, diminue la motilité intestinale

FENTANYL : 0.5- 3 microgr/kg en 18 min (action très rapide en 3-5 min)

IVC : 0.5 - 4 microgr/kg/h

Effets secondaires :

Respiratoire : apnée, DR, rigidité thoracique
Digestif : diminue motilité intestinale , moins que la morphine
Hypotension (attention si association avec le midazolam)
Diminution des résistances vasculaires, HTAP

Relargage tissulaire

Augmente la pression intracrânienne

Tolérance

Effets plus fréquents si AG <34 sem, atteinte hépatique ou diminution du flux sanguin hépatique (chirurgie)

MIDAZOLAM:

aigu: 0.1 mg/ kg en 18min : action très rapide en 2 à 5 min

IVC: 0.02-0.08 mg/kg/h (pas de validation)

Effets secondaires : hypotension, Dépression respiratoire, Myoclonies bénignes

PROPOFOL

2 mg/kg IVL à répéter 10' après si nécessaire

Peu de données...L'hypotension n'est pas décrite chez le tout petit.

PARACETAMOL

charge 20mg/kg si >36W

10mg /kg/6 h>36W

/8 h 31-36 SEM

/12 h < 31 SEM

analgésie additive aux morphiniques ou dans douleurs continues modérées à légères. ***Inefficace dans les douleurs procédurales.***

Evaluation :

a. Comportement de l'enfant

La documentation sur la feuille journalière du score de douleur pour chaque acte permettra de juger de l'effet du traitement appliqué et éventuellement d'adapter les traitements lors d'autres actes douloureux.

b. Transmissions sur la feuille journalière , pour chaque acte, noter le score de douleur et effets secondaires des traitements administrés.

**Voici quelques articles relativement approfondis
concernant
L'Approche de la douleur:
Nouveau-né et enfant**

I. Le nouveau-né:

1.Sémiologie de la douleur chez le nouveau-ne

(V Zupan , P Andre , Debillon et MA Fleury)

Introduction

La reconnaissance de la douleur chez le nouveau-né représente un certain défi pour le clinicien pour plusieurs raisons. Tout d'abord, aucun signe, qu'il soit comportemental physique ou biologique n'est spécifique de la douleur. La reconnaissance ne pourra donc se faire qu'à partir d'un regroupement de symptômes afin de contourner cette première difficulté. Ensuite, chez le nouveau-né, l'évaluation est obligatoirement une hétéro-évaluation qui, *à priori*, risque toujours d'être dépendante de l'examineur.

L'utilisation des grilles d'évaluation, imposant au clinicien d'utiliser uniquement des signes préalablement sélectionnés, doit permettre de remédier à ce problème. Enfin, les données obtenues à partir de la recherche fondamentale, démontrent que la sémiologie chez le nouveau-né varie selon différents facteurs. Un des exemples le plus caricatural est celui de la motricité faciale de l'enfant douloureux. Celle-ci varie selon l'âge gestationnel et certains signes, utiles pour la reconnaissance de la douleur du nouveau-né à terme, le seront moins pour l'extrême prématuré. Du fait de ces connaissances, une grille d'évaluation de la douleur aiguë a été récemment élaborée en tenant compte de l'âge gestationnel pour le calcul du score de douleur.

A partir de ces principales difficultés nous rappellerons, dans cet article, la sémiologie de la douleur, aiguë et prolongée, les principales grilles d'évaluation actuellement publiées et les différents facteurs de variation de la sémiologie chez le nouveau-né.

La sémiologie

Sémiologie de la douleur aiguë.

C'est certainement ce type de douleur qui a été le plus étudié. Plusieurs études descriptives, sur le comportement des nouveau-nés lors d'une ponction veineuse ont été publiées, permettant d'énoncer une catégorie de signes. Ils peuvent être classés en signes physiques comportementaux et

biologiques. Les signes physiques sont la variation de la fréquence cardiaque avec le plus souvent une tachycardie, du rythme respiratoire avec une polypnée, une chute de la pression partielle en oxygène ou de la saturation de l'hémoglobine. L'élévation de la pression artérielle a également été décrit. La principale caractéristique est la rapidité d'apparition de ces signes par rapport au début du geste douloureux, aboutissant à une modification brutale du comportement de l'enfant. Ces signes ont l'avantage d'être objectifs et quantifiables mais ils sont non spécifiques. Les signes comportementaux sont, eux aussi d'apparition soudaine. Il s'agit de la modification de l'expression faciale, détaillée avec précision par Grunau et Craig .

Ces auteurs ont observé la crispation du front, des paupières, les mouvements du sillon naso-labial, de la bouche et de la langue, décrivant ainsi une sémiologie très fine, mais difficile à utiliser en pratique quotidienne. La motricité corporelle, avec accès d'hypertonie des membres ou de l'axe, du tronc sont aussi observés lors d'une douleur aiguë avec des mouvements désordonnés, d'alternance de flexion extension. L'enfant cherche alors à se dégager, s'éloigner de la région du corps douloureuse . Enfin le cri a fait l'objet de nombreuses études afin de rechercher, par analyse spectrale, les caractéristiques du cri " de douleur ". Même si ces travaux ont abouti à des conclusions intéressantes, ce type d'analyse reste non adapté à la pratique clinique, dans les services de néonatalogie. De même, les valeurs de certains paramètres biologiques ont été étudiées lors des douleurs aiguës: élévation des catecholamines circulantes lors d'une séance de kinésithérapie respiratoire ou lors d'une intubation, élévation du cortisol et de la bendorphine lors de l'intubation .

Ces travaux sont surtout utilisés pour démontrer l'efficacité d'un traitement antalgique en comparant la biologie entre deux groupes d'enfants, l'un traité et l'autre non. En revanche, l'utilisation de ces travaux pour la reconnaissance de la douleur, au lit du malade, ne semble pas appropriée.

Sémiologie de la douleur prolongée.

En plus des signes pré-cités lors des douleurs aiguës, d'autres sont plus particulièrement décrits lors des douleurs prolongées. La motricité anarchique et incessante peut être remplacée par un tableau très différent, soit un enfant immobile, figé, avec une motricité spontanée quasi-inexistante. Ce comportement est particulièrement décrit lors des entérocolites ulcéro-nécrosantes ou lors d'un traitement par prostaglandines dans les cardiopathies ducto-dépendantes.

Il peut être trompeur car l'enfant paraît calme et le clinicien n'évoque pas obligatoirement le diagnostic de douleur prolongée. Lors des soins, l'enfant se crispe, résiste à toute tentative de mobilisation préférant conserver une position probablement antalgique. L'observation du sommeil est également

un autre signe utile pour discerner un enfant douloureux. La difficulté d'endormissement, l'enfant s'éveillant à la moindre stimulation, l'agitation motrice pendant le sommeil ainsi que la durée de celui-ci sont des signes à repérer par les soignants. Enfin, la qualité de la relation établie avec l'examineur, constitue un autre registre de signes témoignant du bien-être ou non de l'enfant.

Ce sont essentiellement les infirmières, s'occupant du même enfant pendant plusieurs heures qui témoignent du comportement de l'enfant: certains ne supportent plus les soins, s'agitant à toute approche du soignant, en dehors de toute stimulation douloureuse. Les tentatives de réconfort par le toucher, la paroles sont vaines et ne font qu'amplifier la réaction motrice.

La succion proposée pour calmer, est violente, " désespérée ". Certains nouveau-nés sont par contre sensibles aux méthodes de consolation et la durée du retour au calme peut être utile pour la quantification du mal être. Anands a aussi étudié la biologie lors des douleurs prolongées, essentiellement pendant et après la chirurgie cardiaque néonatale. Là aussi, les catecholamines, le cortisol, la glycémie, les acides (lactate et pyruvate) présentent des modifications, qui sont atténuées par la seule introduction d'une analgésie morphinique. Si ces travaux ont largement contribué à sensibiliser l'opinion médicale à la douleur néonatale, leur application pour la reconnaissance de la douleur se heurte à deux difficultés: l'information recueillie ne peut être analysée que rétrospectivement, et, elle manque de spécificité.

Les grilles d'évaluation.

Le principal avantage de la grille d'évaluation est de limiter, autant que possible, la subjectivité de l'examineur. Les items la composant comportent des signes préalablement sélectionnés, afin de constituer un " langage commun " entre tous les examinateurs. Les cliniciens évalueront alors la douleur à partir des mêmes symptômes et non pas à partir de leur registre personnel de signes. Ceci souligne toute l'importance dans la sélection des items au cours de la construction de la grille.

Cette étape doit être menée avec rigueur et une analyse factorielle est conseillée permettant d'éliminer les signes inutiles, peu spécifiques.

Beaucoup de grilles sont actuellement disponibles mais l'étape de leur élaboration n'a pas, le plus souvent, suivi cette procédure.

Les grilles publiées concernent surtout la douleur aiguë et peu sont consacrées à la douleur prolongée. C'est pourtant cette dernière qui est la plus difficile à reconnaître: savoir si l'enfant, sur un intervalle de temps de 8 ou 12 heures, est douloureux ou non n'est pas facile à repérer. Ces grilles peuvent être séparées en deux groupes. Les premières sont des outils de recherche comportementale. Elles sont très détaillées, le plus souvent validées, mais peu applicable en pratique clinique quotidienne.

L'exemple le plus illustratif est le Neonatal Facial Coding System élaboré par Grunau et Craig. Les secondes sont des outils utiles pour la pratique clinique mais elles n'ont pas toutes été validées. Cette validation est un travail difficile: outre le travail de sélection déjà cité ci-dessus, la vérification des critères de validité ainsi que des qualités métriques sont une deuxième et troisième étape nécessaire.

La validité de structure est probablement le critère le plus difficile à étudier. Il s'agit de vérifier que la grille évalue le phénomène étudié et lui seul. S'il existe un " gold standart ", soit une référence validée pour ce qui est étudié, la méthode est simple. Il suffit de rechercher une corrélation entre les résultats donnés par l'outil à valider et ceux obtenus par le gold standart. En l'absence de référence, la grille doit alors être testée dans différents groupes, présentant ou non le phénomène étudié, afin d'apprécier la capacité de discrimination de l'échelle.

C'est alors une méthodologie plus longue et plus difficile. Les qualités métriques sont la sensibilité, soit la capacité de la grille à mettre en évidence des variations inter et intra-individuelles. Existe ensuite la fiabilité qui correspond à plusieurs propriétés: la concordance des scores entre deux observateurs différents, la concordance des scores effectués par un même observateur à des temps différents (test et re-test) et la consistance interne soit la vérification que chaque item a sa place pour l'évaluation du phénomène étudié.

Les grilles de douleur aiguë.

Parmi celles publiées récemment, deux doivent être citées.

La première est l'échelle DAN (douleur aiguë du nouveau-né), conçue pour le nouveau-né à terme et prématuré. L'originalité de cette grille est d'avoir conservé uniquement des items comportementaux pour évaluer la douleur aiguë alors qu'habituellement, les signes physiques ont une place importante pour cette évaluation. C'est une grille de 3 items avec 4 à 5 possibilités de réponse pour chacun d'entre eux. Les items retenus sont la motricité faciale, les mouvements des membres ainsi que l'expression vocale de la douleur. Cette grille n'est que partiellement validée; elle présente cependant une bonne sensibilité intra et inter-individuelle ainsi qu'une concordance entre examinateurs acceptable.

La seconde est le PIPP (Premature Infant Pain Profile), grille associant des signes physiques et comportementaux. Son originalité est d'introduire deux facteurs, l'âge gestationnel et l'état de veille/sommeil de l'enfant, pour pondérer le score final. Cet outil fait partie de ceux pour lesquels la validation a été la plus complète. Sa construction a suivi une procédure d'analyse en composante principale afin de retenir les items les plus pertinents. La validité de structure est actuellement suggérée et les qualités métriques validées.

Les grilles de douleur prolongée

Le score d'Amiel-Tison, construit pour évaluer la douleur post-opératoire chez le nourrisson de 0 à 3 mois peut être utilisé. Trente minutes d'observation de l'enfant sont nécessaires et l'examineur doit coter 10 items comportementaux dont la motricité faciale et corporelle, la succion et le cri mais aussi la consolabilité et la qualité de la relation avec le soignant (sociabilité). La validation de structure est acquise, mais, par contre la sélection des items n'a pas suivi d'analyse factorielle et les qualités métriques n'ont pas été étudiées.

Plus adaptée au nouveau-né prématuré, la grille EDIN (échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né) est spécifiquement conçue pour évaluer la douleur prolongée. C'est également une grille comportementale de 5 items, dont 2 concernent la relation que l'enfant établit avec l'examineur. La sélection des items n'a pas été faite par analyse factorielle mais à partir d'un travail d'observation par un groupe référent composé d'infirmières, de médecins, d'auxiliaires de puériculture, de psychologues et de kinésithérapeutes. Grâce à cette approche multidisciplinaire, la liste des signes sélectionnés est restée exhaustive. La validité de structure est argumentée ainsi que les qualités métriques, permettant de recommander cet outil.

Les facteurs de variation de la sémiologie

L'analyse de ces facteurs apporte des données nouvelles quant au comportement de l'enfant prématuré.

Selon l'âge gestationnel, les signes physiques lors d'une douleur aiguë se modifieront différemment. Par exemple, lors d'une ponction veineuse, la variation de la fréquence cardiaque chez les prématurés de 34-36 semaines d'aménorrhée n'est pas identique à celle du nouveau-né à terme. De même la motricité faciale ainsi que l'agitation corporelle seraient moins nettes chez le grand prématuré de moins de 32 semaines que chez le nouveau-né à terme.

Ces nouvelles connaissances viennent modifier le concept, initialement décrit à partir du réflexe du triple retrait, que le nouveau-né prématuré présentait une réaction motrice plus intense que le nouveau-né à terme à une même stimulation. Elles compliquent l'évaluation et surtout la quantification de la douleur car, un même signe, selon les âges gestationnels, n'a pas la même place pour l'expression de la douleur.

L'âge post natal est également un facteur à prendre en compte. Johnston a ainsi comparé le comportement, lors d'une douleur aiguë, de prématurés d'un âge gestationnel de 32 semaines d'aménorrhée à des enfants nés à 28 semaines et atteignant 4 semaines de vie. Pour ce deuxième groupe, pour une même douleur, l'expression faciale est moindre que pour le premier groupe.

Selon ces auteurs, le principal facteur expliquant cette différence est le nombre d'épisodes douloureux antérieurs (quantifié par le nombre de ponctions veineuses). Enfin, le stade de veille-sommeil modifie également la réponse comportementale à une douleur aiguë. Le travail de Grunau montre que l'expression faciale est plus intense lorsque la procédure est effectuée chez un enfant éveillé que lorsqu'elle est réalisée chez un enfant endormi. Ces connaissances ont déjà une application directe sur l'élaboration des grilles. Pour le Premature Infant Pain Profile, l'extrême prématuré de moins de 28 semaines avec une expression motrice et faciale moindre, a un score de majoré de 3 points par rapport au prématuré de 36 semaines. Si l'on souhaite obtenir une évaluation la plus précise possible, c'est probablement vers ce type de grille que l'on doit maintenant s'orienter.

Conclusion

La sémiologie de la douleur reste multidimensionnelle avec une place pour les signes physiques ainsi que les signes comportementaux. En revanche, les signes biologiques n'ont probablement pas d'intérêt pour la pratique quotidienne même s'ils peuvent être proposés pour des études de recherche clinique.

C'est par cette approche multidimensionnelle que le problème de manque de spécificité des signes peut être contourné. La construction de grilles d'évaluation est soumise à une procédure précise qu'il convient de respecter afin d'éviter de sélectionner des signes peu pertinents. Des nouvelles connaissances, issues de la recherche comportementale, doivent permettre d'aider pour ce travail. La grille doit ensuite être validée. En l'absence de ce travail, l'évaluation n'est qu'une approche sans la certitude qu'elle soit fiable. C'est pourtant un préliminaire indispensable afin de mener ensuite l'étape du traitement médicamenteux.

2. Sédation et analgésie pour le nouveau né en réanimation

(Sizu , T-A. Tran et F Lastennet)

L'hospitalisation en unité de réanimation plonge le nouveau-né dans un environnement de haute technologie. De nombreux actes médicaux sont réalisés, parfois douloureux et souvent angoissants. Cet inconfort "iatrogène", auquel il faut ajouter la douleur et le stress liés à la pathologie (pneumothorax, entérocolite, détresse respiratoire...) n'est pas sans conséquence chez le nouveau-né, en particulier le prématuré. Les stimuli douloureux entraînent en effet une réponse physiologique complexe avec augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, diminution de

la saturation en oxygène, et accentuation de la variabilité de la pression intracrânienne. Les conséquences à moyen et long terme sur le développement cérébral sont discutées.

La prise en charge de la douleur et du stress n'est pas simple en raison de difficultés d'ordre diagnostique et thérapeutique: diagnostique car la douleur et l'anxiété sont difficiles à reconnaître et à quantifier, thérapeutique car la plupart des agents analgésiques et sédatifs, dont les propriétés pharmacologiques ont été peu étudiées chez le nouveau-né en particulier prématuré, ne disposent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en néonatalogie. En outre, leurs effets secondaires ne sont pas négligeables.

Définition

L'anesthésie peut être définie comme la privation générale ou partielle de la faculté de sentir. Le terme "analgésie" est plus restrictif, défini comme l'absence de sensibilité aux stimuli douloureux chez un individu conscient. La sédation est le traitement de l'anxiété (réponse psycho-physiologique à l'anticipation d'un danger réel ou imaginé) et de l'agitation (excitation motrice).

En pratique, l'analgésie et la sédation sont intriquées. En effet, certaines drogues analgésiantes ont des effets sédatifs. A l'inverse, une prise en charge efficace de l'anxiété permet de réduire l'intensité de la douleur ressentie. Enfin, l'association des drogues peut majorer les effets secondaires (benzodiazépines et morphiniques par exemple).

Objectifs

Les objectifs de l'analgésie-sédation pourraient être les suivants :

1/ Améliorer le confort du patient en rendant tolérables les différents stimuli qu'ils soient douloureux ou anxiogènes.

2/ Permettre la réalisation en toute sécurité d'actes inconfortables mais indispensables, actes diagnostiques (fibroscopie) ou thérapeutiques (ventilation mécanique, intubation, ponction veineuse ou artérielle...).

3/ Améliorer le pronostic du patient. Les travaux d'Anand et Hickey ont démontré qu'une forte analgésie améliorerait la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés subissant une chirurgie cardiaque. Cependant, l'amélioration du pronostic n'est pas l'objectif principal de l'analgésie-sédation: l'absence de modification du pronostic ne suffit pas à exclure la nécessité d'une prise en charge du confort de l'enfant. "Guérir parfois, soigner souvent, soulager toujours".

Le rôle thérapeutique spécifique de l'analgésie-sédation semble moins important en néonatalogie qu'en médecine adulte (asthme, oedème cérébral...).

Situations douloureuses en réanimation néonatale

Quatre contextes particuliers peuvent être remarqués :

la période postopératoire, nécessitant une analgésie puissante de plusieurs jours, éventuellement renforcée par une sédation.

Les gestes techniques :

pose d'un drain ou d'un cathéter, intubation, prélèvement sanguin, source de douleur aiguë, nécessitant une analgésie de courte durée. Une sédation légère est souvent utile, facilitant la réalisation de l'acte et évitant la mémorisation.

Les pathologies douloureuses :

elles sont nombreuses : pneumothorax, entérocolite, traumatisme obstétrical... L'analgésie est nécessaire mais non suffisante, le traitement de la cause de la douleur (drainage thoracique, immobilisation d'une fracture...) apparaissant essentiel.

La ventilation mécanique :

la nécessité de la sédation-analgésie dans cette indication est plus discutée (8). Plusieurs essais cliniques concernant des nouveau-nés ventilés ont mis en évidence une diminution de la réponse endocrinienne ou comportementale au stress grâce à une analgésie par opiacés sans modification sensible du pronostic. Cependant, une augmentation de la durée de ventilation ou des pressions d'insufflation a été remarquée. D'autre part, certains travaux déjà anciens sont peu exploitables en raison de la modification actuelle des stratégies ventilatoires, basées sur la ventilation synchronisée et l'extubation précoce. Aucune étude concernant les modalités d'analgésie pour l'intubation des extrêmes prématurés n'est disponible.

Moyens thérapeutiques

Il est classique d'opposer les moyens médicamenteux aux techniques non médicamenteuses, ces dernières étant considérées à tort comme simples adjuvants.

médicamenteux

Les analgésiques de palier I :

il s'agit essentiellement du paracétamol, l'acide acétyl-salicylique ayant trop d'effets secondaires pour être préconisé en néonatalogie. Le paracétamol est classiquement utilisé chez l'enfant à la posologie de 60mg/kg. Cependant, les données scientifiques permettant une adaptation des posologies chez le nouveau-né et plus encore chez le prématuré sont inexistantes. Le pro-

paracétamol, permettant une utilisation par voie veineuse, ne possède pas d'AMM pour le nouveau-né.

Les analgésiques de palier II.

La codéine est depuis peu disponible en France sous une forme orale, non associée au paracétamol. L'AMM est cependant donnée uniquement pour l'enfant de plus de 12 mois. La codéine expose aux mêmes risques que les autres opiacés, en particulier à la dépression respiratoire. La nalbuphine, agoniste-antagoniste de la morphine, semble séduisante par l'existence d'un effet seuil qui protège en théorie de la dépression respiratoire. Cependant son utilisation en néonatalogie sans support scientifique préalable a révélé l'existence de nombreux épisodes d'apnées, ne permettant pas son utilisation sans monitoring cardio-respiratoire.

Les analgésiques de palier III

Ce sont les opiacés, essentiellement la morphine et le fentanyl. La morphine est la molécule la plus ancienne. Sa clairance chez le nouveau-né est plus faible que chez l'enfant, et plus faible chez le prématuré ou le nouveau-né malade que chez l'enfant sain à terme. Les effets secondaires sont dominés par la dépression respiratoire, favorisée par des taux plasmatiques élevés. Le fentanyl est un opiacé synthétique 100 fois plus puissant que la morphine, intéressant par son action rapide et de plus courte durée. L'utilisation en perfusion continue expose cependant au risque d'accumulation, de dépendance et de tolérance. Son intérêt par rapport à la morphine réside dans l'absence d'effets secondaires hémodynamiques. Les autres effets secondaires en particulier respiratoires sont par contre identiques. Les variations pharmacodynamiques individuelles et le risque respiratoire chez le nouveau-né non ventilé rendent difficile l'indication des posologies optimales d'opiacés et justifient le recours à la technique de titration. Les données concernant les autres opiacés synthétiques, l'alfentanyl et le sufentanyl, sont insuffisantes pour pouvoir recommander leur utilisation en routine en réanimation néonatale.

les agents anesthésiques :

La kétamine est un agent anesthésique, permettant une analgésie satisfaisante sans dépression respiratoire, d'où son intérêt chez le nouveau-né non ventilé. Le risque d'hémorragie intracrânienne par augmentation du débit sanguin cérébral reste à démontrer. La fréquence des hallucinations au réveil chez le nouveau-né n'est pas connue.

Les données pharmaco cliniques concernant l'utilisation du propofol en période néonatale sont actuellement insuffisantes pour pouvoir préconiser son utilisation, d'autant que des accidents sévères, cardiaques et métaboliques, ont été décrits chez l'enfant lors d'utilisation prolongée.

I'anesthésie locale :

L'EMLA est une émulsion composée de prilocaïne et de lidocaïne. Elle permet, en application en couche épaisse, une anesthésie cutanée sur une profondeur de 2 à 5 mm. Son utilisation est contre-indiquée par le fabricant avant l'âge de trois mois en raison d'un risque de méthémoglobinémie ainsi qu'en association avec le paracétamol. Malgré ces restrictions, son utilisation s'est largement développée dans les unités de néonatalogie. Une méta-analyse parue en 1998 conclut, que si l'action analgésiante de l'EMLA a été démontrée pour la circoncision, cette efficacité est absente en cas de ponction au talon et insuffisamment démontrée en cas de ponction veineuse. Des recherches complémentaires sont donc recommandées avant de diffuser son utilisation en routine chez le nouveau-né.

Les agents sédatifs

Les benzodiazépines sont des molécules très utilisées en réanimation en raison de leurs propriétés hypnotiques, anxiolytiques, amnésiantes et myorelaxantes. Ils peuvent être responsables de dépression respiratoire et d'hypotension, surtout en cas d'injection rapide et d'association avec les morphiniques. La molécule la plus utilisée est le midazolam, d'une demi-vie plus courte que le diazépam (Valium). La posologie recommandée du midazolam en perfusion continue est de 0.06 mg/kg/h chez le nouveau-né à terme et de 0.03 mg/kg/h chez le nouveau-né d'âge gestationnel inférieur à 33 semaines. Le clonazépam (Rivotril) est essentiellement utilisé pour ses effets anti-convulsivants. L'hydrate de chloral est un agent sédatif plus utilisé en pédiatrie générale, pour la réalisation d'actes courts et peu douloureux comme les examens radiologiques, que dans le cadre de la réanimation. Il permet cependant d'obtenir une sédation légère sans effet hypnotique trop marqué. La posologie recommandée est de 25 à 50 mg/kg.

Moyens non médicamenteux

Stratégies de soin

La validation de la prescription des actes par un médecin senior, l'utilisation préférentielle de procédures non invasives (oxymètre de pouls, généralisation des microméthodes...), le regroupement des examens complémentaires, la pose programmée d'un cathéter en cas de prélèvements ou injections multiples, l'utilisation de la voie orale dès que possible, sont autant de méthodes visant à réduire l'agression douloureuse et le stress de l'enfant hospitalisé (10). Cette orientation nécessite une réflexion collégiale et une réorganisation des soins centrés non plus sur les soignants mais sur les patients.

Saccharose

L'administration entérale de saccharose, associée ou non à une succion, semble efficace dans la prévention de la douleur liée aux prélèvements, en particulier par ponction du talon. Selon une méta-analyse récente des différents essais thérapeutiques publiés, il semble que le saccharose entraîne une diminution de la durée du cri pendant les actes douloureux chez le nouveau-né, y compris chez l'enfant d'âge gestationnel compris entre 29 et 34s. La dose de 0.24g (2 ml de saccharose à 12%) semble la plus efficace.

Programmes à visée comportementale.

De nombreux travaux, publiés en particulier dans les revues infirmières, ont étudié divers programmes comportementaux visant à réduire le stress en unité de réanimation néonatale : toucher relationnel, musicothérapie, massage, peau à peau... Au même titre que les thérapeutiques médicamenteuses, ces programmes doivent bénéficier d'une évaluation rigoureuse de leur faisabilité, de leur efficacité et de l'absence d'effets indésirables. Cette évaluation scientifique est absente pour la majorité de ces programmes.

Le Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program ou NIDCAP mérite d'être souligné en raison de l'existence d'une évaluation scientifique de qualité. Ce programme repose sur l'observation méthodique du comportement d'un nouveau-né lors des soins et permet de définir une stratégie globale et individualisée intégrant l'ensemble des intervenants. Ce programme semble réduire la consommation des agents sédatifs, mais pas des opiacés, chez les nouveau-nés en défaillance vitale. Il semble par ailleurs entraîner une diminution de la durée d'oxygénation, de gavage et d'hospitalisation chez les prématurés ventilés d'âge gestationnel inférieur à 30s. Ce programme nécessite une formation non négligeable du personnel soignant.

Stratégie

La prise en charge de la douleur et du stress repose sur une stratégie globale devant être mise au point et partagée par l'ensemble des professionnels d'un service, sur le même modèle qu'un programme de prévention des infections nosocomiales. De grandes règles peuvent être définies :

- la prescription d'une analgésie et d'une sédation doit être individualisée, tenant compte de la pathologie initiale, de l'âge gestationnel et des objectifs à atteindre. Cependant, la prescription peut être facilitée par la rédaction préalable de protocoles précisant les posologies recommandées, les effets secondaires attendus et les contre-indications éventuelles. L'utilisation de grilles d'évaluation du stress et de la douleur, après un apprentissage collectif, facilite également le diagnostic et le traitement.
- Les posologies étant variable suivant les individus, il est important d'atteindre la dose optimale par titration, c'est à dire par l'injection répétée de petites quantités jusqu'à l'obtention d'une analgésie idéale. La titration permet d'obtenir une meilleure efficacité en évitant les effets secondaires liés aux fortes posologies. Cette technique est particulièrement recommandée pour les benzodiazépines et les morphiniques.
- La durée optimale du traitement doit être évaluée de façon quotidienne afin d'éviter les traitements abusivement prolongés, source de dépendance et de manifestation de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Un traitement antalgique ne doit pas associer deux molécules de même palier. Il ne doit pas être administré à la demande, mais toujours en anticipant la récurrence de la douleur.
- Une réflexion collégiale sur la nature et l'organisation des soins est une source importante de prévention de la douleur et du stress.
- La prise en charge de la douleur et du stress n'est pas simple, ce qui justifie un enseignement et un apprentissage individuel et collectif. Une mise à jour régulière des protocoles est également indispensable.

Aspects médico-économiques

Des études menées en réanimation adulte ont révélé l'impact important des stratégies de sédation sur les coûts d'hospitalisation, en particulier par le choix des molécules. Ainsi, la substitution du fentanyl par le sufentanil entraînerait un surcoût évalué entre 12 et 30% des dépenses en produits pharmaceutiques.

La tendance naturelle des prescripteurs, en effet, est de privilégier les nouvelles molécules, plus chères malgré l'absence de bénéfice démontré pour le patient. Ce type d'analyse médico-économique n'est pas actuellement disponible en réanimation néonatale. Les recommandations de la Société Américaine de Réanimation, basée sur l'analyse critique de la littérature, recommande chez l'adulte la morphine et le lorazépam comme agents de base de l'analgésie-sédation de préférence aux molécules plus récentes.

Conclusion

La prévention et le traitement de la douleur et du stress en réanimation néonatale sont une nécessité. Des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) concernant l'enfant et le nouveau-né, à paraître prochainement, apporteront une aide au prescripteur.

La stratégie de prise en charge, centrée classiquement sur l'aspect médicamenteux, ne doit cependant pas exclure les autres composantes en particulier comportementale et organisationnelle.

3. Quel traitement pour la douleur liée aux gestes chez le nouveau-né ? Faut-il une sédation-analgésie de fond pour le nouveau-né en réanimation ?

R Carbajal

Résumé

La capacité du nouveau-né à ressentir la douleur n'est plus actuellement remise en question. Les gestes invasifs, quotidiens et fréquents, sont la principale source de douleur chez le nouveau-né en réanimation.

Tous les gestes douloureux entraînent des réponses indésirables de stress ; ces réponses peuvent être bloquées ou réduites par l'utilisation judicieuse d'une analgésie. Le traitement antalgique des nouveau-nés qui subissent des gestes douloureux est devenu une obligation des soignants au-delà même des raisons

humaines qui pourraient être évoquées pour justifier à elles seules le soulagement des souffrances de ces enfants.

Les moyens non pharmacologiques, qui peuvent être de nature environnementale ou comportementale, ont une place importante dans la prise en charge de la douleur du nouveau-né soit seuls soit en combinaison avec des moyens médicamenteux. Ces moyens ne sont pas forcément des substituts ou des alternatives aux traitements médicamenteux mais plutôt des solutions complémentaires. Sont présentés dans cet article les traitements non médicamenteux et médicamenteux de la douleur des gestes chez le nouveau-né. Les traitements non médicamenteux intègrent la prévention, les stratégies environnementales et les stratégies comportementales.

Parmi les stratégies comportementales, les solutions sucrées, notamment de saccharose ou de glucose, associées ou non à une succion, le contact peau-à-peau ainsi que l'allaitement maternel ont été étudiés et leur efficacité analgésique a été bien démontrée. Quant aux traitements médicamenteux, bien qu'un nombre

important d'analgésiques et de sédatifs soient actuellement disponibles, beaucoup d'entre eux n'ont pas encore été étudiés chez le nouveau-né. A l'heure actuelle, la compréhension précise des mécanismes pharmacologiques des analgésiques est difficile en raison des nombreuses interactions encore inconnues chez le nouveau-né à terme et prématuré. Le présent article décrit les principaux analgésiques et agents sédatifs utilisés chez le nouveau-né. Sont présentés, la morphine, le fentanyl, le sufentanil, la nalbuphine, la ketamine, le midazolam, le paracétamol, et la crème Emla?. Des suggestions pratiques de traitements pour la douleur provoquée par les gestes et pour la sédation-analgésie de fond pour les nouveau-nés ventilés sont données. Il est largement admis que la meilleure façon de minimiser la douleur du nouveau-né est de combiner des stratégies non médicamenteuses et des traitements médicamenteux. Des recommandations nationales devraient être rédigées afin de guider les équipes dans l'amélioration de la prise en charge de la douleur du nouveau-né.

Introduction

La capacité du nouveau-né à ressentir la douleur n'est plus actuellement remise en question. Pourtant, il y a encore peu de temps on croyait que le nouveau-né et le nourrisson ne ressentait pas la douleur. Les données récentes montrent que le système nerveux du nouveau-né, bien qu'en plein développement, est capable de transmettre, de percevoir, de répondre et probablement de mémoriser une stimulation nociceptive. Plusieurs études ont montré que la douleur induit de nombreux changements physiologiques chez les nouveau-nés. Tous les gestes douloureux entraînent des réponses indésirables de stress ; ces réponses peuvent être bloquées ou réduites par l'utilisation judicieuse d'une analgésie. Plusieurs arguments plaident en faveur d'une hypersensibilité du nouveau-né à la douleur. Ainsi, Fitzgerald et al. ont montré que les seuils du réflexe de retrait en flexion dont les réponses correspondent de près au seuil de la douleur sont d'autant plus bas que le nouveau-né est prématuré. D'autre part, les systèmes inhibiteurs descendants, qui agissent comme un système analgésique endogène, sont immatures à la naissance.

Ces systèmes inhibiteurs servent normalement à bloquer l'entrée des stimulations nociceptives au niveau de la corne postérieure de la moelle et agissent comme un système analgésique endogène. Pourquoi donner un traitement analgésique ?

Le premier argument pour traiter la douleur du nouveau-né est d'ordre humain : éviter la souffrance inutile du nouveau-né. S'ajoute à cet argument le fait qu'une morbidité plus importante et une sécrétion élevée d'hormones

de stress ont été observées chez des nouveau-nés qui recevaient du placebo après une intervention chirurgicale comparés aux enfants qui recevaient des analgésiques.

Fréquence et type de gestes douloureux

Dans les pays occidentaux, tous les nouveau-nés supportent des gestes douloureux.

Ceux qui ne sont pas malades subissent au moins un prélèvement sanguin pour des dépistages systématiques pendant les premiers jours de vie ; ceux qui présentent des pathologies ont beaucoup plus de prélèvements. Une étude multicentrique réalisée en France auprès de 430 nouveau-nés admis en réanimation en 2005-2006 sur l'épidémiologie des gestes douloureux a montré que ces gestes sont extrêmement fréquents. La moyenne des gestes invasifs par jour et par enfant a été de 17. Sur une moyenne (DS) de 8,4 (4,6) jours de participation dans l'étude, le nombre moyen (DS) de gestes douloureux et de gestes stressants par enfant a été de 70 (56) et de 72 (63), respectivement. Les 5 gestes douloureux les plus fréquents ont été l'aspiration trachéale, la ponction au talon, l'ablation d'adhésifs, la ponction veineuses ou la pose de cathon veineux périphérique, et la pose d'une sonde nasogastrique.

Types de traitements

Les nouveau-nés qui supportent des gestes agressifs à répétition dans les services de réanimation néonatale reçoivent souvent des antalgiques majeurs. Cependant, pour les enfants qui ont des piqûres sporadiques dans les services de néonatalogie, de réanimation ou, en maternité les moyens pharmacologiques actuels sont peu adaptés. Il est évident que l'emploi d'analgésiques majeurs pour ce type de piqûre occasionnelle serait démesuré. Dans ce contexte, les moyens non pharmacologiques constituent une option très utile pour ces situations. Les solutions sucrées, notamment de saccharose ou de glucose, associées ou non à une succion, le contact peau à peau ainsi que l'allaitement maternel ont été étudiés lors de la réalisation des piqûres et leur efficacité analgésique a été démontrée. Le présent article décrit les principaux traitements non médicamenteux et médicamenteux disponibles pour soulager la douleur liée aux gestes pratiqués chez le nouveau-nés. Il présente également des suggestions pour la sédation-analgésie de fond des enfants en réanimation.

4. Traitements non médicamenteux

Les moyens non médicamenteux, qui peuvent être de nature environnementale ou comportementale, ont une place importante dans la prise en charge de la douleur du nouveau-né soit seuls soit en combinaison

avec des moyens médicamenteux. Ces moyens ne sont pas forcément des substituts ou des alternatives aux traitements médicamenteux mais plutôt des solutions complémentaires. Les moyens non médicamenteux peuvent réduire la douleur du nouveau-né indirectement en diminuant le fardeau total de stimulation nociceptive à laquelle ces bébés sont exposés, et directement, par l'activation des voies inhibitrices descendantes ou par l'activation des systèmes de veille et d'attention qui modulent la perception douloureuse. Les principaux moyens non médicamenteux sont la prévention, les solutions sucrées, la succion des tétines, le contact peau-à-peau, et l'analgésie par l'allaitement maternel.

Prévention

Un des moyens les plus efficaces pour réduire la douleur chez les nouveau-nés est la prévention. La douleur des gestes peut être diminuée par une utilisation efficace, lors de prélèvements sanguins, de voies d'abord déjà posées, en planifiant les gestes de sorte qu'une prise en charge analgésique puisse être considérée et en utilisant des systèmes mécaniques automatiques pour les ponctions au talon. Comparée aux lancettes manuelles, l'utilisation des lancettes mécaniques a permis une diminution des signes physiologiques et comportementaux de douleur et une réduction du nombre de ponctions, une augmentation des quantités de sang recueilli, des temps plus courts pour la réalisation des prélèvements et une diminution de l'hémolyse.

Solutions sucrées

Saccharose

Plusieurs autres études ont montré la diminution des manifestations douloureuses chez les nouveau-nés lorsque des solutions concentrées de saccharose étaient administrées avant la réalisation des gestes nociceptifs. L'effet analgésique n'a pas été observé avec une faible concentration (7,5 %) de saccharose ; toutes les études utilisant une concentration supérieure à 12 % ont montré un effet analgésique de ces solutions. Une revue systématique de la littérature concernant les effets analgésiques du saccharose chez le nouveau-né lors de gestes douloureux a été réalisée par la Cochrane Collaboration en 2001. Cette revue avait identifié toutes les études randomisées contrôlées faisant intervenir des nouveau-nés à terme et prématurés subissant une ponction au talon ou une ponction veineuse. Dix-sept études ont été retenues par les auteurs. Sept études concernaient exclusivement des enfants prématurés. Les données montraient un effet antalgique du saccharose. Des doses aussi basses que 0,012 g chez des enfants de très petit poids de naissance et de 0,12 g chez des enfants à terme ont été efficaces ; cependant, pour ces derniers les doses supérieures

à 0,24 g (1 ml à 24% de saccharose) étaient plus efficaces. L'effet analgésique a été observé 2 minutes après l'administration de la solution de saccharose. Les auteurs de cette revue signalent que l'efficacité du saccharose, bien que constante, n'est que modérée et que d'autres moyens doivent lui être associés afin d'accroître l'efficacité analgésique. Depuis la réalisation de cette revue de la littérature, d'autres études publiées confirment la diminution des signes de douleur par l'administration d'une solution de saccharose orale aux nouveau-nés à terme et prématurés. L'effet analgésique du saccharose ne semble pas être affecté par la gravité de la pathologie de l'enfant, l'âge postnatal du nouveau-né, ou le nombre de gestes douloureux réalisés. L'Académie américaine de pédiatrie et les Sociétés canadiennes de pédiatrie ont recommandé l'utilisation du saccharose pour la réalisation des gestes tels que les ponctions au talon, des injections, ou la pose de voies veineuses.

Glucose

L'effet analgésique du glucose oral à des concentrations allant de 25 à 30% a été montré par plusieurs études chez le nouveau-né à terme lors des ponctions veineuses et chez le nouveau-né prématuré aussi bien lors des injections sous-cutanées [26] que des ponctions veineuses. En revanche, le glucose à 10% n'a pas montré d'efficacité analgésique. Gradin et al ont publié en 2002 un travail montrant que le glucose oral à 30% possède un meilleur effet analgésique que la crème EMLA chez des nouveau-nés lors de la réalisation d'une ponction veineuse.

Succion d'une tétine

Des effets analgésiques et réconfortants ont été aussi rapportés pour la succion non nutritive des tétines.

Field a rapporté en 1984 une étude réalisée chez des nouveau-nés à terme et prématurés lors des prélèvements au talon. Il a montré que la succion d'une tétine diminuait les temps de pleurs, réduisait l'agitation, et atténuait l'élévation de la fréquence cardiaque. Campos a étudié chez 60 nouveau-nés à

terme les effets réconfortants de la succion d'une tétine après une ponction au talon. Carbajal et al ont montré un effet analgésique de la succion d'une tétine lors de la réalisation des ponctions veineuses chez des nouveau-nés à terme. Dans leur étude, l'effet analgésique des tétines a été synergique avec l'administration d'une solution sucrée. La synergie analgésique des solutions de saccharose avec la succion d'une tétine a aussi été trouvée par d'autres investigateurs .

Peau-à-peau

Gray et al ont rapporté un effet analgésique chez le nouveau-né du contact peau à peau entre celui-ci et sa mère. Lors des prélèvements capillaires au talon, les pleurs et les grimaces ont été réduits de 82 % et 65 %, respectivement, chez les enfants en peau à peau d'une durée de 10 à 15 minutes par rapport au groupe contrôle. En 2003, Johnston et al ont montré que le contact peau-à-peau diminue aussi les scores de douleur lors des prélèvements au talon chez des nouveau-nés âgés de 32 à 36 semaines d'âge post conceptionnel. Ces auteurs ont obtenu, après un contact peau à peau de 30 minutes, une diminution moyenne de 2 points sur l'échelle Premature Infant Pain Profile (PIPP) par rapport à un groupe contrôle d'enfants allongés sur un berceau.

Allaitement maternel

Deux études ont montré l'effet analgésique de l'allaitement maternel pour le nouveau-né à terme lors de ponctions au talon et de ponctions veineuses. Dans l'étude de Gray et al, 30 nouveau-nés à terme subissant des prélèvements au talon dans le cadre du dépistage néonatal systématique furent randomisés soit à être allaités pendant le prélèvement soit à rester dans leurs berceaux pendant la prise de sang. Les pleurs et les grimaces furent réduits de 91% et de 84%, respectivement, chez les enfants allaités par rapport à ceux du groupe contrôle. La fréquence cardiaque fut également inférieure dans le groupe allaitement. Carbajal et al ont étudié les effets analgésiques de l'allaitement maternel chez de nouveau-nés à terme. L'allaitement maternel a été nettement supérieur à l'administration de glucose à 30% et a présenté une tendance à être supérieure, sans atteindre une signification statistique, à l'association glucose 30% plus succion d'une tétine. L'effet analgésique retrouvé dans les deux études a été très important et incite à l'utilisation de cette technique lors de la réalisation des gestes douloureux mineurs chez le nouveau-né. Un élément qui n'est pas encore connu est l'impact potentiel chez le nouveau-né de la répétition des gestes douloureux pratiqués avec un allaitement maternel concomitant. Dans l'étude de Carbajal et al, la réalisation d'un seul prélèvement veineux avec une analgésie par allaitement n'a pas modifié la qualité de l'allaitement évalué 48 à 72 heures plus tard.

Traitements médicamenteux

Bien qu'un nombre important d'analgésiques et de sédatifs soient actuellement disponibles, beaucoup d'entre eux n'ont pas encore été étudiés chez le nouveau-né. A l'heure actuelle, la compréhension précise des mécanismes pharmacologiques des analgésiques est difficile en raison des nombreuses interactions encore inconnues chez le nouveau-né à terme et prématuré. La pharmacodynamique et la pharmacocinétique des

médicaments chez le nou-veau-né sont différentes de celles observées chez les enfants plus âgés. Des modifications très importantes surviennent dans les paramètres pharmacocinétiques durant les premières semaines de vie chez le nouveau-né à terme, en raison de la maturation des systèmes enzymatiques et des modifications dans la composition corporelle. Ces modifications sont probablement encore plus importantes chez le nouveau-né prématuré. Une description des principaux analgésiques et agents sédatifs utilisés chez le nouveau-né est faite ci-dessous.

Morphiniques

Les morphiniques sont les analgésiques les plus utilisés chez le nouveau-né sévèrement malade. Les morphiniques sont de puissants analgésiques sans effet plafond, sauf pour les agonistes-antagonistes ; ils possèdent des effets sédatifs chez les patients ventilés, et des effets relativement faibles à modérés sur

l'hémodynamique, y compris chez les enfants dont l'état clinique est instable.

Les morphiniques peuvent être utilisés chez le nouveau-né en réanimation pour soulager la douleur et le stress liés à une ventilation mécanique, aux gestes chirurgicaux (par exemple, pose d'un drainage pleural, pose d'une canule vasculaire lors d'une circulation extracorporelle), ou pour des situations cliniques douloureuses telles que l'entérocolite ulcéro-nécrosante. Les morphiniques les plus utilisés sont la morphine et le fentanyl, mais des dérivés du fentanyl tels que le sufentanil ou l'alfentanil sont également utilisés par quelques équipes. Des guides de prescription ont été proposés dans la littérature; cependant, nous ne disposons pas encore de données précises sur la pharmacodynamique et la pharmacocinétique de ces médicaments chez le nouveau-né. En tout cas, les doses suggérées ne constituent que des repères pour commencer un traitement et elles doivent être adaptées à chaque patient selon sa condition clinique, sa douleur et sa tolérance. Les principaux effets secondaires des morphiniques sont la dépression respiratoire, l'hypotension, la rétention urinaire, la diminution de la motilité intestinale, un prurit et une rigidité thoracique. Les morphiniques peuvent créer une vasodilatation par blocage α -adrénergique et libération d'histamine ; cette

vasodilatation peut conduire à une hypotension lorsque des bolus de morphiniques, spécialement de morphine, sont administrés rapidement. Le fentanyl entraîne moins de libération d'histamine que la morphine, mais son administration rapide peut produire une rigidité thoracique par contraction des muscles de la paroi thoracique. La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ et peut de ce fait bloquer la plupart des effets secondaires des morphiniques. Une tolérance et une dépendance aux morphiniques peuvent apparaître après une utilisation prolongée. L'arrêt ou la diminution rapide des

morphiniques peut conduire au développement d'un syndrome de sevrage. Ces signes cliniques peuvent parfois apparaître même après un traitement continu n'ayant duré que 48 heures ; cependant, un syndrome de sevrage cliniquement important n'apparaît qu'après 4 à 5 jours de traitement.

Morphine

Il n'a pas été décrit de courbe concentration-réponse de la morphine chez l'enfant. Chez le nouveau-né prématuré ventilé, des perfusions intraveineuses continues allant de 10 à 30 µg/kg/h se sont montrées efficaces pour réduire les scores de douleur. Alors que la morphine est efficace pour la douleur continue, son efficacité pour la douleur ponctuelle induite par un geste est moins évidente chez le nouveau-né prématuré. Ainsi, contrairement aux études initiales, des travaux récents montrent que la morphine administrée en perfusion continue ne diminue pas suffisamment les scores de douleur lors des aspirations trachéales ou lors d'une ponction au talon chez le nouveau-né prématuré. Ces résultats suggèrent fortement qu'une perfusion continue de morphine n'élimine pas la nécessité d'administrer d'autres moyens analgésiques (tels que les solutions sucrées, ou la succion) chez les nouveau-nés prématurés lors de la réalisation des gestes douloureux. Quoi qu'il en soit, la morphine doit être administrée lorsqu'il existe une douleur sévère ; l'efficacité d'un traitement morphinique doit être surveillée par l'utilisation systématique et régulière d'une échelle d'évaluation de la douleur prolongée. Une hypotension peut apparaître surtout lorsque des doses importantes sont utilisées. Dans l'étude de Wood et al, une dose de charge de 200 µg/kg sur 2 heures suivie d'une perfusion continue de 25 µg/kg/h a entraîné une hypotension chez des nouveau-nés prématurés.

Plus récemment, dans l'étude NEOPAIN, l'utilisation d'une dose de charge de 100 µg/kg administrée sur une heure et suivie d'une perfusion de 10, 20 ou 30 µg/kg/h chez des nouveau-nés prématurés âgés respectivement de 23-26, 27-29 ou 30-32 SA a été associée à une hypotension plus fréquente, par rapport aux nouveau-nés d'un groupe placebo. Bien que la morphine puisse être utilisée avec sécurité chez la plupart des nouveau-nés, son utilisation doit être prudente chez les enfants de moins de 29 SA et chez ceux qui présentent une hypotension avant le début d'une perfusion de morphine. Quant aux effets à court terme, une étude multicentrique (NEOPAIN Trial) a montré que l'administration systématique de morphine intraveineuse continue aux nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA en ventilation mécanique ne diminue pas le risque d'apparition de lésions neurologiques ou de décès. En ce qui concerne les effets à long terme de la morphine, une autre étude a montré que l'exposition à la morphine durant la

période néonatale, pour faciliter la ventilation artificielle, ne semble pas avoir d'effets indésirables sur l'intelligence, la fonction motrice ou le comportement chez des enfants évalués à 5-6 ans.

Doses

Des recommandations de doses initiales ont été faites pour les nouveau-nés gravement malades en ventilation artificielle ou pour les nouveau-nés qui ont subi une intervention chirurgicale : 100 à 150 µg/kg en doses intermittentes perfusées sur une durée de 30 à 60 minutes et administrées toutes les 4 à 6 heures ou

10 à 50 µg/kg/heure en perfusion continue [38]. Cependant, au vu des résultats de l'étude NEOPAIN, ces doses initiales doivent très vraisemblablement être un peu plus basses chez les très grands prématurés. Il en va de même pour les nouveau-nés qui ne sont pas ventilés ou qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique ou qui sont atteints d'un spina bifida. Une titration initiale est indispensable afin d'obtenir un effet analgésique efficace.

Fentanyl

Le fentanyl est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine. En raison de sa grande liposolubilité, qui lui permet de traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique, le fentanyl possède un début d'action rapide (3 min) et une durée d'action courte (30 min). Il permet une stabilité hémodynamique, bloque les

réponses endocriniennes dues au stress, et évite une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire induite par la douleur. Chez des nouveau-nés prématurés ventilés, il a été montré que le fentanyl, administré en continu à des doses d'environ 1 µg/kg/heure ou à des doses uniques de 3 µg/kg, réduit les scores de douleur, les désaturations d'oxygène et les réponses neuroendocriniennes de stress. Le fentanyl s'est aussi montré efficace lors de l'intubation du nouveau-né.

Les doses de fentanyl habituellement conseillées sont de 0,5 à 3 µg/kg suivies d'une perfusion continue de 0,5 à 4 µg/kg/heure. Pour les nouveau-nés prématurés, Yaster et al recommandent des doses de 0,5 à 1 µg/kg/heure. Pour l'analgésie des gestes de courte durée, l'administration de 0,5 à 1 µg/kg toutes les 10 à 15 minutes est souvent efficace. Une rigidité thoracique peut apparaître après une administration trop rapide des bolus de fentanyl ; le traitement de cette rigidité nécessite l'administration d'un paralysant musculaire ou de la naloxone. Lorsque le fentanyl est utilisé pour la sédation des nouveau-nés, les concentrations plasmatiques nécessaires pour une sédation adéquate augmentent d'une façon constante, indiquant ainsi le développement d'une tolérance aux effets sédatifs du fentanyl. Cette tolérance est particulièrement marquée lors de l'utilisation durant une

circulation extracorporelle (ECMO). Une étude comparant le fentanyl à la morphine a montré que le syndrome de sevrage était plus fréquent avec le fentanyl qu'avec la morphine.

Sufentanil

Le sufentanil est le morphinique le plus puissant actuellement disponible pour une utilisation clinique ; il est 5 à 10 fois plus puissant que le fentanyl. Comparé au fentanyl, le sufentanil a un début d'action légèrement plus rapide que le fentanyl et une durée d'action plus courte. Il a été suggéré que le sufentanil soit

réservé à la douleur postopératoire des nouveau-nés ou pour la sédation des nouveau-nés devenus tolérants à d'autres morphiniques. Cependant, plusieurs équipes utilisent le sufentanil pour une sédation prolongée ou pour l'analgésie des gestes. Pour la sédation/analgésie des nouveau-nés, Seguin et al ont rapporté l'efficacité et la bonne tolérance d'une dose de charge de 0,2 µg/kg perfusée sur 20 minutes, suivie d'une perfusion continue initiale de 0,05 µg/kg/h.

Nalbuphine

La nalbuphine est un morphinique de type agoniste-antagoniste. Comme tous les morphiniques de ce type, elle possède un « effet plafond ». C'est à dire qu'au-delà d'une certaine dose, l'administration de nalbuphine supplémentaire ou d'un agoniste mu n'entraîne pas d'effet analgésique additionnel. Un autre avantage des morphiniques agonistes-antagonistes décrit chez les adultes et les grands enfants est leur effet analgésique avec peu d'effet déresseur respiratoire. La nalbuphine a un effet analgésique par son action agoniste partielle au niveau de récepteurs kappa, et agoniste totale au niveau des récepteurs delta ; en revanche, elle est antagoniste sur les récepteurs mu. Une étude basée sur l'administration de nalbuphine aux mères lors du travail de l'accouchement a permis d'estimer la demi-vie plasmatique de la nalbuphine à 4,1 heures chez le nouveau-né. Certaines études ont été réalisées chez l'enfant mais à la connaissance de l'auteur aucune étude sur les effets analgésiques ou la tolérance de la nalbuphine chez le nouveau-né n'a été rapportée. En revanche, quelques publications concernant l'administration de nalbuphine aux mères avant l'accouchement ont signalé des troubles du rythme cardiaque foetal, une bradycardie foetale, et une dépression respiratoire chez le nouveau-né à la naissance. Ces publications incitent à la prudence lors de l'utilisation de la nalbuphine chez le nouveau-né.

Analgésiques non morphiniques

L'utilisation conjointe des morphiniques et des médicaments non morphiniques améliore l'efficacité analgésique et diminue les doses des morphiniques chez les nouveau-nés qui, en raison d'une douleur sévère ou

du développement d'une tolérance, auraient besoin de fortes doses de ces médicaments. Les analgésiques non morphiniques les plus utilisés chez le nouveau-né sont le paracétamol et la kétamine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bien qu'utilisés largement chez le nourrisson ou le grand enfant, ne sont pas actuellement (2006) utilisés chez le nouveau-né en tant qu'analgésiques. Les AINS ont été étudiés seulement dans le cadre de la fermeture du canal artériel chez le nouveau-né prématuré.

Paracétamol

Le paracétamol est un antipyrétique et analgésique efficace présentant peu d'effets secondaires. Il peut être administré par voie orale, voie rectale ou voie intraveineuse. L'adjonction du paracétamol aux morphiniques a un effet analgésique additif et permet la réduction des doses des morphiniques. En ce qui concerne une éventuelle toxicité, l'immaturité des systèmes enzymatiques chez le nouveau-né pourraient avoir un effet protecteur, car la production des métabolites toxiques de ce médicament est réduite. Le paracétamol est inefficace pour le soulagement de la douleur aiguë des gestes telles que les ponctions au talon ou une circoncision. Bien que les doses exactes ne soient pas clairement définies pour le nouveau-né, la revue de la littérature montre que l'on peut utiliser des doses de 15 mg/kg qui peuvent être données toutes les 6 h chez les enfants à terme, toutes les 8 h chez les enfants de 32 à 36 SA, et toutes les 12 h chez les enfants de moins de 32 SA. En outre, il est aussi possible de donner une dose de charge (unique) en début de traitement, allant de 20 à 30 mg/kg. En France, les AMM des spécialités Doliprane et Efferalgan incluent le nouveau-né à partir de 3 kg et 4 kg, respectivement.

Kétamine

La kétamine est parfois utilisée en réanimation néonatale pour la sédation et l'analgésie du nouveau-né. Les publications sur l'utilisation de la kétamine chez le nouveau-né sont relativement peu nombreuses. Elle possède une excellente action analgésique et amnésique, et peut être administrée par voie intraveineuse ou entérale. Outre son efficacité analgésique, la kétamine présente l'avantage de maintenir une stabilité des fonctions cardiovasculaires et respiratoires. La kétamine a, par ailleurs, un effet bronchodilatateur et améliore la compliance pulmonaire. Ces caractéristiques font de la kétamine un excellent choix pour le soulagement de la douleur des gestes. Les doses recommandées sont de 0,5-2 mg/kg par voie intraveineuse ou de 2-5 mg/kg per os ou intrarectal. La kétamine a aussi été utilisée pour le soulagement de la douleur et la sédation

lors de la cryothérapie chez des nouveau-nés prématurés présentant une retinopathie.

Parmi les effets indésirables de la kétamine, on compte un phénomène d'émergence (surtout des hallucinations) qui peut être diminué par l'adjonction de midazolam, une hypertension artérielle et une hypertension intracrânienne. Cependant, dans une étude utilisant l'échographie Doppler pulsé pour mesurer

la vitesse télédiastolique de l'artère cérébrale moyenne, la vitesse systolique de pointe, la vitesse artérielle moyenne, et l'index de résistance, l'administration de kétamine n'a pas induit de changement dans la perfusion cérébrale. La kétamine entraîne une production importante de sécrétions au niveau des glandes salivaires et des voies respiratoires hautes. Cette hypersécrétion peut être évitée par l'administration préalable d'atropine à la dose de 0,01-0,02 mg/kg. Il n'est pas conseillé d'utiliser la kétamine pendant une longue durée en perfusion continue chez le nouveau-né prématuré.

Crème EMLA

La crème EMLA, composée d'un mélange de lidocaïne et de prilocaïne, est un anesthésique local qui peut être utilisé pour diminuer la douleur des effractions cutanées. La crème EMLA est largement utilisée en pédiatrie. En 1998, Taddio et al ont rapporté une revue systématique de la littérature concernant l'utilisation de la crème EMLA chez le nouveau-né. La crème Emla réduit partiellement la douleur lors de la circoncision et présente une efficacité analgésique modérée pour diminuer la douleur des ponctions veineuses, de la pose de cathéters veineux centraux percutanés, et de la ponction artérielle. La douleur d'une ponction au talon n'est pas réduite par la crème EMLA. Bien que la revue systématique de la littérature citée plus haut indique que la crème EMLA est globalement efficace chez le nouveau-né, son efficacité analgésique semble moindre que celle observée chez l'enfant plus grand. Par ailleurs, deux études ont montré que l'administration de solutions sucrées, de saccharose ou de glucose, ont une meilleure efficacité que la crème EMLA pour le soulagement de la douleur d'une ponction veineuse. Une étude française publiée récemment a montré que l'association de crème EMLA avec du saccharose oral et la succion d'une tétine est plus efficace que chacun de ces moyens utilisés indépendamment lors de la réalisation d'injections sous-cutanées chez des nouveau-nés prématurés.

Lors de l'utilisation de la crème Emla chez le nouveau-né, il est important d'éviter de coller des pansements adhésifs (type Tegaderm?) sur la peau fragile de ces enfants. On peut utiliser des tétines découpées et des films alimentaires pour fixer la crème Emla, sans pansement adhésif, selon une technique décrite il y a

quelques années. En France, l'AMM prévoit une utilisation à partir de 37 SA : 0,5 g (pour des actes portant sur de petites surfaces) appliquée pendant 1

heure. Pour une surface (10 cm²), 1 g appliqué pendant 1 heure ; à ne pas renouveler avant 12 heures. Une nouvelle crème de lidocaïne-prilocaine (Anesderm Ge) est commercialisée en France depuis octobre 2005.

Sédatifs-hypnotiques

Dans certaines situations cliniques, l'utilisation d'un médicament sédatif peut être nécessaire ; parfois, un sédatif doit être utilisé en complément d'un analgésique. Un médicament sédatif peut être utilisé, par exemple, pour la ventilation au long terme et lorsque les gestes douloureux sont moins fréquents, en complément d'une analgésie, chez les nourrissons atteints d'une dysplasie broncho-pulmonaire et une hypertension pulmonaire réactionnelle chez lesquels toute stimulation crée un état de détresse et d'hypoxie. Les sédatifs ne sont pas des substituts des analgésiques, car bien que pouvant diminuer les réponses comportementales à la douleur, ils ne possèdent pas d'effet analgésique. Le sédatif le plus utilisé actuellement est le midazolam.

Midazolam

Le midazolam est une benzodiazépine de courte durée d'action qui est utilisé, le plus souvent, pour sédater les nouveau-nés en ventilation artificielle. Le midazolam est hydrosoluble et de ce fait il entraîne moins de gêne lors de l'administration parentérale. Une étude a montré que les perfusions continues de midazolam pouvaient diminuer les réponses comportementales induites par les aspirations endotrachéales chez le nouveau-né prématuré mais qu'elles n'apportaient pas de bénéfice clinique majeur chez ces enfants comparés aux enfants recevant du placebo. Bien que le midazolam soit actuellement la benzodiazépine la plus utilisée dans les unités de réanimation néonatale, une revue systématique de la littérature réalisée par le groupe de la Cochrane Collaboration et publiée en 2003 a identifié seulement 3 études randomisées et contrôlées sur la sédation du nouveau-né en réanimation avec des perfusions continues de midazolam.

Le groupe a conclu que les données étaient insuffisantes pour conseiller l'utilisation du midazolam comme sédatif chez les nouveau-nés en réanimation néonatale.

La large utilisation du midazolam en réanimation néonatale est pour l'instant très empirique et d'autres études sur l'efficacité et l'innocuité du midazolam chez le nouveau-né sont nécessaires afin d'étayer cette pratique ou de s'y opposer. Concernant l'utilisation du midazolam comme agent sédatif pour l'intubation, il

faut signaler que dans une lettre à l'éditeur, Attardi et al. ont rapporté l'arrêt précoce d'une étude randomisée évaluant trois types d'intervention, placebo, atropine plus placebo, et atropine plus midazolam, lors des intubations chez

des nouveau-nés prématurés, en raison de la survenue d'épisodes de désaturation et de la nécessité d'entreprendre des manoeuvres de réanimation cardiopulmonaire chez les enfants ayant reçu du midazolam. Cela soulève de doutes quant à l'efficacité et à la sécurité du midazolam comme sédatif unique pour les intubations du nouveau-né.

Propositions analgésiques pour la réalisation des gestes douloureux

Les suggestions, données ci-après, ont été adaptées à partir de deux articles rédigés par Anand et al , des recommandations de trois groupes d'experts et de la mise au point sur les traitements non médicamenteux effectuée par Carbajal. Des limites claires doivent être établies sur le nombre de tentatives pour terminer le geste. Au-delà d'un nombre « raisonnable » pour l'enfant, la stratégie analgésique et/ou celle du geste doit être évaluée.

Ponction au talon

Deux minutes avant le geste, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% suivie de la succion d'une tétine.

Chez des nouveau-nés à terme ou pesant plus de 2500 g, donner 1 à 2 ml de solution sucrée ;

chez l'enfant prématuré pesant entre 1500 et 2500 g, 0,5 ml ; et pour les enfants de moins de 1500 g, 0,2-0,3 ml. Utiliser des lancettes mécaniques automatiques. Si l'enfant est allaité au sein, proposer une mise au sein pendant le geste. La crème EMLA n'est pas efficace dans cette situation.

Ponction veineuse

Deux minutes avant le geste, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% suivie de la succion d'une tétine comme signalé plus haut pour la ponction au talon. Associer de la crème EMLA.

Chez le nouveau-né à terme, il a été montré que la ponction veineuse est moins douloureuse que la ponction au talon.

Ponction artérielle

Deux minutes avant le geste, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% suivie de la succion d'une tétine comme signalé plus haut pour la ponction au talon. Associer de la crème EMLA.

Si l'enfant est perfusé et ventilé et que la ponction devient difficile et très douloureuse, administrer un morphinique type fentanyl ou sufentanil en intraveineux.

Injection intramusculaire

Deux minutes avant le geste, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% suivie de la succion d'une tétine comme signalé plus

haut pour la ponction au talon. Même si son effet est modeste, la crème EMLA diminue aussi la douleur des injections intramusculaires et cela justifie son association aux solutions sucrées et tétines. Il faut signaler, que les injections intramusculaires et sous-cutanées doivent être évitées autant que possible.

Des recommandations récentes ont suggéré, lorsque la vitamine K est administrée par voie intramusculaire, de pratiquer cette injection le plus rapidement après la naissance car l'accouchement entraîne une sécrétion élevée d'endorphines endogènes.

Ponction vésicale

Deux minutes avant le geste, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% suivie de la succion d'une tétine comme signalé plus haut pour la ponction au talon. Utiliser la crème Emla pour le point de ponction. Si l'enfant est ventilé, préférer l'administration d'un morphinique intraveineux.

Pose d'une sonde naso-gastrique

Donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% 2 minutes avant le geste. Insérer la sonde doucement.

Pose d'un cathéter ombilical

Si le nouveau-né semble perturbé, donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30%. Il faut éviter de poser les points de fixation ou de clamps sur la peau du cordon ombilical.

Mobilisations pour la prise des radiographies, la pesée et autres manipulations

Si l'enfant est ventilé et qu'il existe des raisons de penser que la manipulation sera douloureuse, faire une dose d'un morphinique, de préférence de courte durée d'action.

Ponction lombaire

Donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% 2 minutes avant le geste, suivie de la succion non nutritive d'une tétine. Appliquer de la crème Emla? 1 heure avant la ponction. Si l'enfant est ventilé, faire une dose d'un morphinique.

Drainage pleural

Administrer soit une dose de morphinique sur 10 à 15 minutes, soit un bolus de kétamine. Faire une infiltration sous-cutanée de lidocaïne. Quelques équipes utilisent des anesthésiques de courte durée.

Analgesie d'un drain pleural en place

Perfusion continue d'un morphinique. La douleur déclenchée par les mouvements respiratoires peut conduire à une hypoventilation.

Intubation endotrachéale

Les nouveau-nés, à l'instar des enfants plus grands, doivent bénéficier d'une sédation analgésie pour toute intubation élective, c'est à dire en dehors de toute urgence vitale immédiate. Une intubation réalisée chez un nouveau-né

conscient entraîne des réponses physiologiques qui peuvent être responsables d'hémorragies intracrâniennes et d'accès d'hypoxie. Les intubations réalisées chez des nouveau-nés qui se débattent sont en réalité plus difficiles, plus longues à terminer et peuvent majorer les risques de lésions laryngées. Une sédation analgésie adéquate permet une intubation sûre, calme, et indolore chez le nouveau-né.

Malheureusement, les données actuellement disponibles sur l'efficacité des différents médicaments utilisés pour la sédation analgésie de l'intubation du nouveau-né sont limitées. Il n'existe pas actuellement de recommandations claires pour l'intubation du nouveau-né. Plusieurs stratégies ont été rapportées dans la littérature anglosaxonne. Il s'agit souvent d'une combinaison d'atropine, un morphinique et un paralysant musculaire. Néanmoins, nous manquons cruellement d'essais randomisés comparant l'efficacité et les effets secondaires des différentes options disponibles.

Quelques-unes des options qui ont été testées par différentes équipes sont les suivantes :

- kétamine 2 mg/kg en bolus IV, précédée d'une injection d'atropine IV (10 à 20 µg/kg), ou
- un morphinique synthétique (fentanyl 2 à 3 µg/kg, ou sufentanyl 0,1 à 0,2 µg/kg) et du midazolam (50 à 100 µg/kg) administrés lentement en intraveineux, précédés d'une injection d'atropine IV (10 à 20 µg/kg),
- ou propofol 2,5 à 3,5 mg/kg, précédé d'une injection d'atropine IV (10 à 20 µg/kg). Ce protocole, utilisé par quelques équipes, n'a pas bénéficié d'études permettant d'évaluer la tolérance hémodynamique du

nouveau-né. L'injection de propofol sur une veine périphérique peut être douloureuse. Si cela est possible, il doit être administré de préférence sur une veine centrale.

Les services de réanimation néonatale devraient rédiger des protocoles précis pour l'intubation des nouveau-nés afin que tout le personnel soit familiarisé avec les effets des médicaments utilisés dans le service.

1. Aspiration trachéale

2. Donner une solution de saccharose à 24-30% ou de glucose à 30% 2 minutes avant le geste.

Discuter la possibilité d'administrer une perfusion continue à faible dose d'un morphinique ou de faire un « mini bolus » d'un morphinique avant l'aspiration.

Faut-il une sédation-analgésie de fond pour le nouveau-né en réanimation ?

D'une manière schématique on peut distinguer deux situations, celle de la douleur aiguë ponctuelle créée par un geste médical ou paramédical et celle de la douleur prolongée et continue ; les stratégies utilisées ne sont pas les mêmes. Les analgésiques systémiques peuvent être donnés, soit juste avant un geste douloureux, soit, comme une analgésie de fond chez les enfants nécessitant des soins répétés en réanimation néonatale. Cependant, une analgésie de fond est souvent inefficace pour assurer une analgésie adéquate durant un geste douloureux . La prise en charge de la douleur doit être considérée comme un élément capital des soins prodigués aux nouveau-nés, quel que soit l'âge gestationnel ou la gravité de la maladie. Lorsque les soignants ne savent pas si un comportement particulier exprime une douleur et s'il existe des raisons pour penser que l'enfant a mal, un test thérapeutique analgésique peut souvent apporter la réponse et le traitement adapté.

Quelques principes pratiques pour la sédation et l'analgésie du nouveau-né

- Si un geste est douloureux chez l'adulte, on doit considérer qu'il l'est également pour le nouveau-né, même prématuré.
- Comparés aux enfants plus âgés, les nouveau-nés sont très probablement plus sensibles à la douleur et plus susceptibles de développer des effets à long-terme dûs aux stimulations douloureuses.
- L'utilisation adéquate d'interventions environnementales, et de traitements médicamenteux et non médicamenteux peut prévenir, réduire ou éliminer la douleur du nouveau-né dans un grand nombre de situations cliniques.
« Une sédation isolée ne soulage pas la douleur et peut, en revanche, masquer les réponses de douleur du nouveau-né ».
- Les professionnels de santé ont la responsabilité de l'évaluation, de la prévention et du traitement de la douleur du nouveau-né. L'intensité de la douleur ainsi que les effets des analgésiques peuvent être évalués chez le nouveau-né.
- Les services de néonatalogie et de réanimation néonatale doivent établir des protocoles écrits pour la prise en charge de la douleur du nouveau-nés.
- Une des meilleures façons de prévenir la douleur est de limiter le nombre de stimulations nociceptives. Cette limitation passe par une organisation optimale des prélèvements et une évaluation critique de la nécessité de

chacun des gestes invasifs pratiqués chez le nouveau-né. Les stimulations acoustiques, visuelles, tactiles et vestibulaires doivent également être réduites.

Douleur prolongée ou persistante

La douleur prolongée ou persistante est difficile à définir. Parmi les facteurs qui peuvent contribuer à une nociception persistante, on peut signaler (a) l'intubation et la ventilation mécanique, (b) la contention, (c) la détresse d'un effort respiratoire, (d) un environnement thermique inadapté et l'exposition à des sources de lumière ou sonores intenses. Une douleur prolongée peut aussi être la conséquence d'une intervention chirurgicale ou d'un processus inflammatoire (infiltration tissulaire d'une perfusion, ostéomyélite, entérocolite ulcéro-nécrosante, méningite). La douleur prolongée ainsi que l'efficacité des traitements utilisés doivent être évaluées avec une échelle de douleur adaptée ; l'échelle EDIN a été développée pour évaluer ce type de douleur et d'inconfort. Certaines maladies telles qu'une entérocolite ulcéro-nécrosante, une méningite ou une ostéomyélite doivent être considérées comme douloureuses et un traitement antalgique doit être donné systématiquement jusqu'à ce que le traitement de la maladie soit efficace. Le meilleur traitement antalgique pour les entérocolites ulcéro-nécrosantes est probablement un morphinique.

Sédation analgésie de fond pour les nouveau-nés ventilés

Il est devenu habituel de donner une sédation-analgésie aux nouveau-nés ventilés. Les objectifs poursuivis avec un tel traitement sont (1) diminuer le stress, (2) améliorer la synchronisation entre les mouvements respiratoires spontanés de l'enfant et les cycles respiratoires du respirateur et (3) éviter une instabilité physiologique. Les médicaments les plus utilisés dans ce contexte sont la morphine et le fentanyl. Une revue de la littérature sur la sédation analgésie lors de la ventilation des nouveau-nés a été récemment rapportée par Aranda et al.. Ces auteurs signalent que les résultats des études randomisées comparant le fentanyl, la morphine, ou le midazolam au placebo ainsi que le fentanyl à la morphine n'ont pas été concluants en raison d'un faible nombre d'effectifs. Les méta-analyses des études randomisées contrôlées indiquent que la morphine et le fentanyl peuvent réduire les signes physiologiques et comportementaux de douleur et de stress chez les nouveau-nés prématurés ventilés, mais peuvent aussi prolonger la durée de la ventilation mécanique ou entraîner l'apparition d'autres effets secondaires. Par ailleurs, une étude

récente a montré une diminution des taux plasmatiques de noradrénaline chez des nouveau-nés prématurés ventilés recevant de la morphine en continue par rapport aux enfants recevant du placebo. Quoi qu'il en soit, une revue systématique de la littérature rapportée en 2005 ne recommande pas l'utilisation systématique de morphine chez tous les nouveau-nés en ventilation mécanique et recommande que son utilisation soit faite sur des critères cliniques et en utilisant une évaluation de la douleur.

Les études randomisées comparant le midazolam au placebo ont montré des effets indésirables sans apparent effet bénéfique chez les enfants ayant reçu du midazolam. Une méta-analyse effectuée avec ces données met en évidence le manque de preuves pouvant justifier une sédation systématique par midazolam

intraveineux chez les nouveau-nés ventilés. D'autre part, les résultats d'une vaste étude multicentrique internationale randomisée, NEOPAIN, publiée en 2004, incitent à revoir la stratégie comportant un traitement systématique par morphine de tous les nouveau-nés prématurés ventilés. En effet, l'étude NEOPAIN a

montré, entre autres, deux points importants. D'une part, et contrairement à l'hypothèse ayant servi à la construction de cette étude, l'administration systématique, continue et précoce de morphine aux nouveau-nés de moins de 33 semaines d'aménorrhée en ventilation mécanique, ne diminue pas la survenue

de lésions neurologiques ni la mortalité de ces enfants.

D'autre part, il fut observé, sans la démonstration d'une causalité, une association entre un traitement par morphine donné en ouvert par les médecins, indépendamment d'une randomisation à un groupe morphine ou placebo, et la survenue des lésions neurologiques chez les enfants qui présentaient une hypotension artérielle avant le début du traitement par morphine. Les auteurs de cette étude déconseillent d'administrer de la morphine aux enfants hypotendus, de donner des doses supérieures à 10 µg/kg/h aux enfants de moins de 29 SA, et de donner de la morphine en bolus aux nouveau-nés très prématurés. Ils signalent que, chez les nouveau-nés prématurés, un traitement morphinique doit se limiter au traitement de la douleur sévère ou répétitive ou à des situations cliniques dans lesquelles un bénéfice à court terme est obtenu pour ces enfants; il ne faut pas oublier que les effets cliniques et biologiques des morphiniques dépendent de

la présence ou de l'absence de douleur. Il est rappelé que l'utilisation d'un traitement morphinique nécessite l'évaluation régulière de la douleur.

Suggestions pour la morphine

Débuter avec une dose de charge de 50-100 µg/kg passée sur 30-60 minutes, puis continuer avec une perfusion continue de 10 µg/kg/h qui peut

être augmentée à 20 µg/kg/h si le nouveau-né semble douloureux ou développe une tolérance. Il faut être très vigilant lors de l'augmentation des doses, surtout chez le prématuré de moins de 29 SA. En cas d'hypotension artérielle, corriger l'hypotension avec un remplissage, par exemple, avant d'administrer la dose de charge. Sevrage [38] : < 3 jours : arrêter ou réduire de 50% et arrêter en 24 heures 3-7 jours : réduire de 25-50% de la dose d'entretien par jour > 7 jours : réduire de 10% toutes les 6-12 heures selon la tolérance.

Suggestions pour le fentanyl

L'utilisation de fentanyl comme analgésie de fond est une alternative intéressante pour les enfants présentant une dysplasie bronchopulmonaire, avec ou sans hernie diaphragmatique, lors d'une oxygénation circulation extracorporelle par membrane (ECMO, AREC), chez les enfants gravement malades ou en

post-opératoire qui sont devenus tolérants (diminution de l'effet) à la morphine. Les doses de charge habituelles sont de 2 à 3 µg/kg passées sur 20 minutes. Les doses données en perfusion continue varient de 0,5 à 4 µg/kg/h. Le sevrage doit être réalisé comme pour la morphine.

Suggestions pour le midazolam

Le midazolam est utilisé chez des nouveau-nés nécessitant une sédation et une anxiolyse. Le midazolam ne possède pas d'effets analgésiques.

L'utilisation de midazolam ne doit pas être systématique. Les doses habituellement utilisées sont de 0,1 mg/kg sur 30 minutes en dose de charge, suivie d'une dose de 0,02-0,08 mg/kg/h.

Conclusion

La réalité de la douleur du nouveau-né n'est plus remise en question et tous les soignants prenant en charge ces enfants devraient inclure dans leur démarche de soins la prévention, l'évaluation, et le traitement de la douleur du nouveau-né ; premièrement parce que c'est humain, et deuxièmement pour éviter les conséquences néfastes de la douleur sur le nouveau-né. Une des principales sources de douleur chez le nouveau-né est la douleur induite par les gestes. Tous les efforts doivent être faits afin de limiter les gestes pratiqués chez ces enfants fragiles. Des gestes agressifs « mineurs », parfois banalisés par le personnel soignant, tels que les ponctions veineuses ou artérielles, les piqûres au talon ou les ponctions veineuses, entre autres sont quotidiennement réalisées chez des nouveau-nés. Ces « petits gestes » nécessitent une analgésie. Une option intéressante dans ces situations est l'utilisation des moyens non médicamenteux tels que les solutions sucrées concentrées associées à la succion d'une tétine ainsi que l'allaitement maternel.

Ces petits moyens ne doivent pas être utilisés comme seul moyen analgésique pour des gestes plus agressifs. Il est indispensable que les unités de néonatalogie établissent des protocoles écrits permettant à tous les nouveau-nés de bénéficier d'un traitement analgésique adapté à leur condition clinique. Cette démarche est nécessaire pour réduire la brèche existante entre les connaissances déjà acquises et les pratiques dans les unités de néonatalogie. La prise en charge de la douleur du nouveau-né doit être basée sur les preuves scientifiques existantes et non pas sur les croyances, parfois erronées, existant de longue date dans certaines équipes. Une évaluation systématique de la douleur à l'aide d'outils validés est cruciale pour diagnostiquer les situations douloureuses et apprécier l'efficacité des traitements entrepris. La façon la plus efficace de minimiser la douleur du nouveau-né est de combiner des stratégies non médicamenteuses et des traitements médicamenteux.

3.Y a-t-il des effets à long terme de la douleur subie en période néonatale ?

Inés De montgolfier

Dans l'histoire de la néonatalogie, la reconnaissance et le traitement de la douleur du nouveau-né ont été longtemps négligés. On sait désormais que le développement neuroanatomique, neurophysiologique et neuroendocrinien de l'enfant nouveau-né permet la transmission de stimuli douloureux et probablement de façon accentuée chez le prématuré. Le recours à des grilles d'évaluation adaptées permet de prendre en compte la douleur lors de la prise en charge d'un nouveau-né et de proposer une analgésie adaptée en vérifiant l'efficacité. Elle se décline en collaboration avec les parents depuis les propos rassurants, les soins de développement jusqu'aux traitements médicamenteux. Aujourd'hui nous nous intéressons aux effets à long terme de la douleur subie en période néonatale ; à travers les données de la littérature, nous aborderons dans un premier temps la question de la mémorisation de la douleur puis les résultats des recherches de troubles dans la population exposée devenue nourrisson, enfant ou adolescent.

La mémoire chez le nouveau-né

La mémoire est la faculté d'enregistrer, de conserver puis de restituer des informations acquises antérieurement. Dans les premiers temps, l'enfant a une conscience très éphémère, liée à la perception immédiate et essentiellement fondée sur les sens. La mémoire des épisodes vécus n'apparaît qu'entre 2 et 5

ans. Cependant, si la mémoire explicite, consciente, qui sert à remémorer, raconter le passé, n'apparaît qu'après 3 ans, la mémoire implicite, inconsciente existe déjà chez le nouveau-né. Grâce à celle-ci les 4 premières années ne sont pas effacées : Un souvenir très ancien peut être rappelé par une expérience

identique et module alors les suivantes. Sur le plan neurophysiologique, la mémorisation de la douleur repose en partie sur des mécanismes de sensibilisation à trois niveaux : récepteurs périphériques, remontée du signal par la moëlle épinière, et centres supérieurs cérébraux. A chaque niveau la sensibilité est variable et surtout plastique. Des changements de structures anatomiques ou neurochimiques sont possibles constituant une trace de l'évènement et une modulation de la perception de l'évènement suivant, dans le sens de la facilitation. De plus, la mémorisation joue sur l'anticipation de l'expérience suivante en faisant apparaître une angoisse par exemple.

Etudes expérimentales de mémorisation de la douleur chez le nouveau-né

Ces études cherchent à évaluer si l'on peut mettre en évidence des modifications entre les réactions survenant lors d'une première exposition à la douleur et celles lors d'une deuxième exposition.

Modifications biologiques

Gunnar a démontré en effectuant un dosage du cortisol Salivaire que la réponse hormonale au stress chez le nouveau-né était plus importante lors d'une deuxième exposition au stress. L'organisme imprime donc l'agression et adapte sa réaction.

Modifications comportementales

Plusieurs auteurs ont tenté de démontrer que l'enfant ayant eu mal se comporte différemment à l'occasion d'un geste douloureux que celui qui n'a pas encore expérimenté la douleur. Taddio a montré que les nouveau-nés ayant déjà subi des prélèvements sanguins réagissent plus lors de la réalisation du Guthrie et peuvent même pleurer dès le nettoyage du point de ponction confirmant que la mémorisation est possible dès les premiers jours de vie et que le nouveau-né est capable de l'anticiper. La mémoire persiste à 8 semaines : La durée du cri lors d'un vaccin est plus longue à 8 semaines de vie, chez les enfants ayant eu une naissance difficile et plusieurs soins agressifs dans les premiers

jours de vie. Le nouveau-né se souvient et supporte moins bien les agressions, il est comme « sensibilisé ». La mémoire persiste à 3 mois : Les garçons circoncis sans analgésie dans la première quinzaine de vie ont une réaction plus importante lors d'un vaccin à 3 mois que les non-circoncis ou que ceux ayant été circoncis avec EMLA.

La prise en charge de la douleur, dans ce cas par l'application de crème EMLA® prévient la sensibilisation.

Peters s'est intéressé à la douleur lors de la vaccination chez des enfants de 14 et 45 mois ayant subi pendant les 3 premiers mois de vie une intervention chirurgicale. Le groupe index (n=5) bénéficiait en post opératoire de l'administration préventive de morphine pour l'analgésie post-opératoire ; les groupes témoins comprenaient des enfants non opérés (n=5). A 14 et 45 mois, lors d'une vaccination, la douleur était évaluée par une échelle appropriée (l'expression faciale, le rythme cardiaque et la concentration salivaire en cortisol).

Le groupe index se comportait comme celui des enfants n'ayant pas été opérés.

La seule différence était observée au sein du groupe d'enfants opérés, avec une expression faciale majorée à 15 mois chez les enfants ayant eu les événements pathologiques les plus graves : cette majoration a disparu à 45 mois. Le traitement de la douleur post chirurgicale évite la sensibilisation à la douleur et les

conséquences à long terme sur la perception de la douleur. Il existe donc une mémorisation jusqu'à plusieurs années, une anticipation (cri ou pleur avant le prélèvement) et une sensibilisation plus importante au geste douloureux qui peut être évitée lorsqu'un traitement antalgique est proposé.

Modifications neurophysiologiques

Certains auteurs ont démontré qu'une fois qu'un nouveau-né a eu mal, il développe une hyperalgésie : le seuil de retrait d'un membre après effleurement cutané calibré diminue : il retire plus vite son membre, soit par anticipation d'un éventuel soins douloureux soit par modification du seuil électro-physiologique de la

douleur. Ces modifications neuroanatomiques sont associées à une hypersensibilité plus prolongée et un seuil de sensibilité plus faible dans les zones cutanées déjà blessées. Ils démontrent ainsi la possibilité dans les suites d'un stimulus douloureux, d'une activation des voies de la douleur par des stimulus

non douloureux prolongés. Un acte ou plus encore la répétition d'actes douloureux chez le nouveau-né aboutit à ce qu'un soin au départ non algique (changement de couche, pesée...), soit alors perçu comme tel.

Un inconfort ou une douleur chronique s'installe alors insidieusement, responsable d'un stress permanent.

Plus récemment, Peters a précisé ces résultats en étudiant 164 nouveau-nés démontrant que l'hypersensibilisation à la douleur n'est pas simplement le fait d'une expérience passée de douleur comme un conditionnement mais précisément reliée à la modification de la perception douloureuse dans le dermatome

concerné. Un enfant ayant été opéré en période néonatale dans la région abdominale présente une moindre tolérance à la douleur dans cette région mais pas au niveau thoracique par exemple. Les études de Taddio sur la douleur lors de la vaccination chez les enfants ayant subi en période néonatale une circoncision

concernent d'ailleurs le même dermatome (L2/L3). La mémorisation de la douleur n'est donc pas simplement le fait de la mémoire d'une situation désagréable mais aussi de la modification, plastique des voies de transmission de l'influx douloureux, possible chez les nouveau-nés en cours de maturation.

Douleur du nouveau-né et morbidité à moyen ou long terme

Les effets immédiats de la douleur sur le nouveau-né en terme de morbidité ou mortalité sont connus. Les modifications rapides des paramètres physiologiques (variation de la fréquence cardiaque, de la tension, du débit cérébral, de l'oxygénation, de la pression intracrânienne), les variations de pressions intrathoraciques, les réactions vagales jouent un rôle importants dans la survenue des hémorragies cérébrales dans les 5 premiers jours de vie et leur extension secondaire dans les jours suivants. Certaines études montrent que l'on peut prévenir les hémorragies intracrâniennes en diminuant ces variations par des soins de nursing adaptés et une mobilisation minimale. Anand incrimine la douleur dans la survenue ou l'aggravation des lésions neurologiques précoces des prématurés mais les facteurs intercurrents sont trop nombreux et importants pour qu'un niveau de preuve élevé ait été obtenu. Si de nombreuses études montrent un effet probant des analgésiques sur les variations des paramètres cardiovasculaires, celles montrant un impact significatif sur la mortalité, ou la diminution des complications neurologiques, sont récentes et demandent encore confirmation.

Troubles à long terme du nouveau-né exposé à la douleur

Des conséquences à plus long terme chez l'enfant voire l'adulte sont possibles. Chez le raton, Anand a étudié l'effet de la stimulation douloureuse itérative. Il a constaté une diminution du seuil de douleur chez le rat adulte et une modification comportementale sous forme d'anxiété et de manifestations de « retrait défensif »

. Chez les anciens prématurés observés vers 3-4 ans, la réaction à des images de situations douloureuses d'ordre médical est plus négative que

celle des groupes contrôles. Néanmoins ces résultats sont controversés. Chez les adolescents les études sont encore plus rares et de faible poids ; Buskila a étudié le seuil de sensibilité à la douleur chez 60 adolescents de 12-18 ans anciens prématurés et les a comparé à ceux d'adolescent nés à terme. Il observe une diminution significative de ce seuil. La survenue de troubles psycho comportementaux en particulier de phobies a été évoquée mais plus on avance dans la vie, plus les facteurs confondants sont nombreux rendant assez illusoire la rationalité d'une démonstration. La répétition de gestes douloureux, une hospitalisation prolongée, l'éloignement des parents sont autant de biais concernant le nouveau-né qui interviennent dans le bien être du nourrisson puis de l'enfant. Des études cliniques devraient aider à distinguer les facteurs liés à l'immaturation des douleurs répétées d'une longue hospitalisation. De plus la possibilité actuelle d'assurer dans la majorité des circonstances douloureuse une analgésie correcte aux nouveau-nés ne permet plus la réalisation d'étude comparatives avec des témoins non analgésés. A long terme un nouveau-né qui a souffert se distingue de celui qui a été épargné. Heureusement, le traitement de la douleur permet d'une part de diminuer les manifestations douloureuses lors du geste et donc d'en faciliter la réalisation et d'autre part de diminuer celles d'un geste douloureux suivant si nécessaire voir même de troubles du comportement beaucoup plus tard. Ceci devrait permettre d'éviter que nos petits patients ne deviennent, à vie, de grands douillets !

IIa. Analgésie chez l'enfant en ventilation spontanée

Donner une analgésie adéquate aux enfants est un devoir pour les médecins qui les prennent en charge. D'une part, il est inadmissible de laisser souffrir inutilement un enfant, et d'autre part, il a été montré que stress et douleur diminuent les défenses immunitaires et retardent la guérison. De plus, il a été montré qu'une analgésie périopératoire de qualité pouvait réduire la morbidité, voire la mortalité, après chirurgie majeure chez le nouveau-né . Malgré ces travaux importants, la douleur de l'enfant reste largement sous-traitée par rapport à celle de l'adulte. Cela est vrai dans de très nombreuses situations, qu'il s'agisse de la phase post-opératoire, de gestes diagnostiques agressifs ou de réanimation, ainsi qu'en urgence. Il est probable que la situation est la même en phase préhospitalière, même si aucune donnée précise ne vient le confirmer.

Indications :

Une analgésie, en dehors des indications d'intubation, est indiquée chez des enfants en ventilation spontanée, ne présentant aucune indication d'intubation et de ventilation mécanique, et qui souffrent d'une douleur évidente. De même, une analgésie, éventuellement associée à une sédation, est indiquée pour réaliser un geste invasif, douloureux ou présentant un caractère anxiogène chez un enfant conscient. Théoriquement, les patients pouvant bénéficier de ce type d'analgésie, avec ou sans sédation associée, doivent être en bon état général (Classe ASA 1 ou 2).

Contre-indications :

Il n'existe pas de contre-indication à l'analgésie, mais il peut exister une contre-indication à une technique d'analgésie ou à un médicament particulier (allergie), ce qui doit amener à choisir une autre méthode ou un autre médicament. En ce qui concerne l'éventuelle sédation de complément, les contre-indications absolues sont représentées par les troubles de conscience ou la perte des réflexes de protection des voies aériennes chez un patient non intubé et l'allergie connue ou suspectée aux agents sédatifs. Les contre-indication relative pour l'éventuelle sédation de complément sont représentés par les patient en mauvais état général (classe ASA 3 ou 4) et les estomacs pleins.

Méthodes de réalisation :

Les principes de réalisation d'une analgésie chez un enfant reposent sur une approche rationnelle qui doit prendre en compte l'intensité et la nature de la douleur, le type de geste prévu (douloureux ou non, plus ou moins anxiogène) et l'état médical sous-jacent (estomac plein, hypovolémie...). L'analgésie dans ce contexte vise à être efficace, rapide, modulable et antagonisable. En ce qui concerne la sédation éventuellement associée, l'objectif est d'obtenir une profondeur correspondant à une «sédation consciente». Cette distinction entre sédation consciente et profonde reste cependant artificielle. Il est alors toujours possible qu'un patient passe rapidement d'une sédation légère à la perte de conscience, en raison d'un surdosage accidentel ou d'une interaction médicamenteuse non prévue, surtout en cas d'administration de plus d'un seul médicament. S'il faut donc toujours être préparé à faire face à cette éventualité, il est par contre évident que la technique d'analgésie-sédation et les médicaments pour la réaliser doivent posséder une marge de sécurité suffisamment large pour rendre cette éventualité exceptionnelle. Chez le patient à estomac plein (contexte préhospitalier), la sédation la plus légère possible doit être utilisée, éventuellement en association avec d'autres techniques d'analgésie (anesthésie loco-régionale ou locale). Les associations médicamenteuses risquent de faire passer le patient d'une sédation consciente à une sédation

profonde et devraient donc être utilisées avec prudence. Chez le patient à haut risque d'inhalation bronchique, l'intubation trachéale est indiquée si une analgésie-sédation légère est inadéquate ou si une analgésie-sédation plus profonde est nécessaire. Dans tous les cas la dose administrée doit être titrée en fonction de l'effet recherché.

Le choix des techniques et des médicaments

IL repose sur des critères polyfactoriels. Pour les douleurs légères ou modérées, il est possible de recourir aux analgésiques du palier I, même si leur utilisation n'est pas documentée en préhospitalier chez l'enfant. Le délai d'action assez long de ces médicaments, en cas d'administration per os, plaide plutôt en faveur de leur injection intraveineuse.

Parmi les différents médicaments injectables de cette classe, le paracétamol ou propacétamol (respectivement Perfusalgan Prodafalgan®) semble être celui à recommander. L'injection IV, de 15 mg Perfusalgan en charge ou 30 mg Prodafalgan /kg-1, permet d'obtenir une analgésie quasi-immédiate, dont l'efficacité maximale est obtenue au bout d'une heure environ. En cas d'échec des analgésiques du palier I, ou de douleurs d'emblée sévères il paraît légitime, surtout en raison du contexte préhospitalier, de passer directement au palier III pour obtenir une efficacité rapide. Parmi les médicaments du palier III, seules la morphine et la nalbuphine ont déjà été étudiées en préhospitalier, et semblent utilisables dans ce contexte. Les effets hémodynamiques d'une dose habituelle de morphine (bradycardie) sont modérés, surtout si l'injection est lente, et sont en rapport avec une histamino-libération et une stimulation vagale. De plus, la morphine est utilisable par voie IV, IM et sublinguale. La possibilité d'absorption et de dépression respiratoire retardées après administration rectale, suggère que cette voie d'administration est à déconseiller dans cette situation. Il faut préciser que sur les 5 études préhospitalières évaluant morphine ou nalbuphine, deux seulement ont inclus des enfants. Dans ces études, les enfants ont reçu de la nalbuphine pour des douleurs légères à modérées, d'origine traumatique (fractures de membres surtout), sans que l'on sache ni le nombre ni l'âge des enfants inclus, ni la dose précise administrée. Ces deux études, méthodologiquement très faibles, ont pour principal mérite d'exister. L'analyse des résultats ne permet de tirer aucune conclusion en dehors de savoir que cela a déjà été fait avec une certaine efficacité et qu'il ne semble pas y avoir eu de complications graves. Quelques données font également état de l'utilisation de la morphine pour l'analgésie d'enfants dans des services d'urgences. Le choix définitif entre les deux molécules reste difficile à déterminer, en particulier en l'absence d'étude comparative ou même de simple étude prospective pédiatrique préhospitalière.

On peut ainsi proposer :

Soit la morphine, en titration IV, en débutant par une injection de 0,05 mg/kg-1, suivie de réinjections de 0,01 mg/kg-1 toutes les 5 à 7 minutes jusqu'à obtention de l'analgésie désirée.

Soit la nalbuphine, dont l'usage en titration est plus rare, et qui s'utilise plus habituellement en bolus unique de 0,2 mg/kg-1, en rendant l'usage probablement plus dangereux dans ce contexte chez l'enfant.

Dans tous les cas, il faudra surveiller étroitement le retentissement respiratoire, et savoir qu'avec la nalbuphine il existe un effet plafond.

Il est possible d'y associer des médicaments du palier I pour améliorer l'efficacité et réduire les doses utilisées.

En cas de difficulté d'abord veineux avérée ou présumée, il peut être intéressant dans un premier temps, d'administrer par voie rectale un analgésique (nalbuphine 0,3 mg/kg-1) ou un sédatif (midazolam 0,4 mg/kg-1) permettant d'obtenir un abord veineux dans de meilleures conditions.

Le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) possède d'importantes limitations (stockage, risque de démixage à basse température, Autorisation Temporaire d'Utilisation...).

Les techniques d'anesthésie loco-régionales sont difficiles voire impossibles à utiliser de façon isolée chez l'enfant. C'est l'âge et le degré de coopération de l'enfant qui déterminent si le bloc nerveux doit être réalisé sur un patient éveillé, sous sédation légère ou profonde. En pratique, elles seront le plus souvent proposées chez un enfant sédaté ou sous anesthésie générale. Seul le bloc fémoral est réalisable en préhospitalier. Il est proposé en cas de fracture de la diaphyse fémorale. En raison du contexte pré-hospitalier, de sa maniabilité et des risques plus faibles de toxicité en cas d'injection intravasculaire, c'est la lidocaïne qui devrait être proposée comme anesthésique local, même si ceci n'est confirmé par aucune étude. Les volumes recommandés, en fonction de l'âge, pour réaliser un bloc fémoral sont rappelés dans le tableau 1, sans dépasser une dose maximale de 7 mg/kg-1. Il est important de se souvenir que le surdosage en lidocaïne expose à un risque de convulsion, et que l'hypercapnie doit être évitée car elle réduit le seuil d'apparition des convulsions aux anesthésiques locaux. Enfin, les mélanges d'anesthésiques locaux, présentés en topique d'action locale, comme la crème Emla®, n'ont pas de place à la phase préhospitalière, en raison d'un délai d'action trop long.

En ce qui concerne l'éventuelle sédation associée :

Le choix se porte le plus souvent sur le midazolam. Il a été montré que l'administration intranasale de 0,2 mg/kg-1 de midazolam, associé à une

anesthésie locale, permettait de réduire significativement l'anxiété chez plus de 70% d'enfants d'âge préscolaire, subissant une suture de plaie aux urgences, comparativement à un placebo, sans induire d'effets secondaires délétères. Le principal problème de cette étude était la nécessité d'attendre 30 minutes après l'administration de midazolam, délai peu compatible avec un usage pré-hospitalier. Ceci explique l'intérêt des autres voies, comme les voies intrarectale ou intraveineuse.

Après administration de midazolam par voie IR (0,4 mg/kg-1) et intraveineuse (0,1 mg/kg-1), les délais d'action sont respectivement de l'ordre de 10 min et 2 min, alors que les durées d'action sont respectivement voisines de 45 min et 30 min (5,22). Même si le midazolam est pour de nombreux auteurs le médicament de référence pour la sédation consciente de l'enfant, aucune étude n'a évalué son intérêt et ses effets secondaires pour la sédation consciente de l'enfant en préhospitalier.

La kétamine est également un médicament intéressant dans ce contexte, en raison d'une part de la marge de sécurité dont elle bénéficie et d'autre part de ses propriétés analgésiques. Après injection IV, d'une dose de 0,5 à 1 mg/kg-1 de kétamine, le délai d'action habituel est 1 à 2 min, avec une durée d'action d'environ 10 min. Il a été montré qu'après injection IM (4 mg/kg-1) à 108 enfants âgés de 3 mois à 15 ans, elle permettait d'effectuer des procédures variées (suture de plaie, réduction orthopédique) aux urgences avec un taux de succès important et aucune complication importante, en dehors d'un épisode de vomissement avec laryngospasme transitoire chez un enfant de 18 mois. Dans cette étude, le délai d'action était de moins de 5 minutes pour plus de 80% des enfants et de moins de 10 minutes chez plus de 98% d'entre eux. Une sédation analgésie efficace était retrouvée chez 86% des enfants, pour 7% des enfants une anesthésie locale complémentaire était nécessaire, alors qu'une seconde injection de kétamine n'était requise que dans moins de 3% des cas. Une revue de la littérature, sur l'utilisation de la kétamine (IV ou IM) pour la sédation de l'enfant pour différentes procédures et incluant plus de 97 références (plus de 11 000 patients inclus), décrit l'excellente efficacité de ce produit et l'absence de complications sévères dans ce contexte. Aucune étude n'a évalué son intérêt et ses effets secondaires pour la sédation consciente de l'enfant en préhospitalier.

II.b Analgésie chez l'enfant intubé-ventilé

Chez l'enfant intubé ventilé, le contrôle des voies aériennes est censé être définitivement assuré et le risque d'inhalation quasiment éliminé. Dans ce cas, le principal objectif est de fournir au patient une analgésie de qualité, un confort physique et psychique ainsi que l'adaptation à la ventilation artificielle. La situation est alors très comparable à celle rencontrée dans une

unité de réanimation pédiatrique.

Principes :

La principale différence, en phase pré-transport, avec le contexte hospitalier pur réside dans le fait que l'on se trouve en présence d'un patient dont le diagnostic final n'est le plus souvent au mieux qu'évoqué et dont la durée de prise en charge sera par définition la plus courte possible, et à ce stade quasi-superposable à celle du transport vers l'hôpital receveur. De plus, la période de transport est une période à risque de complication, surtout cardio-vasculaires et respiratoires. La technique de sédation analgésie idéale doit donc prendre en compte ces différents aspects, assez spécifiques de la phase préhospitalière.

Choix des techniques et des médicaments :

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à la sédation analgésie pré-hospitalière chez l'enfant intubé ventilé. En fait, la majorité des données actuellement disponibles provient de travaux réalisés en unité de réanimation pédiatrique, ou plus rarement aux urgences.

La plupart de ces études concordent pour utiliser le midazolam comme agent sédatif, plus rarement c'est la kétamine. Le plus souvent, l'agent sédatif est utilisé en perfusion continue, après administration d'un bolus initial. En général, un morphinomimétique est associé. L'intérêt de cette association est d'une part d'offrir une analgésie de bien meilleure qualité, d'ailleurs dans environ 50% des cas un autre agent doit être associé au midazolam pour obtenir le niveau de sédation souhaité et d'autre part de réduire les doses moyennes d'agents sédatifs nécessaires. Le morphinomimétique associé est le plus souvent le fentanyl, utilisé à la dose de 0,5 à 2 µg/kg. Quel que soient les médicaments utilisés, la posologie devrait en théorie être secondairement adaptée à la qualité de l'analgésie ou la profondeur de la sédation obtenues.

Modalités de surveillance et monitoring

Les précautions à prendre chez l'enfant ne sont globalement pas différentes de celles recommandées chez l'adulte. Néanmoins, il est utile de rappeler les brèves recommandations concernant la sédation analgésie chez l'enfant que l'American College of Emergency Physicians a récemment édité. Celles-ci précisent que la sédation est une réduction contrôlée de la perception de la douleur et de l'environnement par le patient, tandis que la stabilité des signes vitaux, la perméabilité des voies aériennes et une ventilation spontanée doivent être maintenues. Ces recommandations précisent également qu'il faut considérer la sécurité relative et l'usage approprié de méthodes non pharmacologiques. La décision de recourir à la sédation analgésie et la sélection de techniques spécifiques devraient être

individualisées pour chaque patient par le médecin, sans être indiquées ni réduites à des diagnostics spécifiques. Les médecins et leur entourage devraient être familiarisés avec les agents pharmacologiques utilisés et préparés à traiter des complications comme l'inhalation, la perte des réflexes de protection des voies aériennes, la dépression respiratoire, l'hypotension ou le laryngospasme. Les protocoles d'utilisation de la sédation analgésie devraient préciser le monitoring, le personnel, l'équipement et le consentement

Surveillance cardio-vasculaire et respiratoire :

La décision de sédation analgésie d'un enfant, ainsi que les modalités de sa réalisation doivent tenir compte de son état cardio-respiratoire. Il est donc important d'évaluer correctement l'état cardio-vasculaire, en gardant à l'esprit le fait que l'hypovolémie s'installe plus vite et est plus grave que chez l'adulte, même si la chute de pression artérielle est plus tardive. Une évaluation fiable de l'état cardio-vasculaire repose sur une parfaite connaissance des valeurs normales en fonction de l'âge de l'enfant. En pratique, les constantes vitales sont enregistrées avant l'administration des agents sédatifs ou analgésiques. Ensuite, un monitoring continu de l'oxymétrie de pouls, de la fréquence cardiaque et de l'ECG, et intermittent de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle sont nécessaires en cas de sédation consciente. Le monitoring de la capnographie est recommandé pour la sédation profonde. Il y a intérêt en général de monitorer l'EtCO₂ en urgence chez l'enfant, et en particulier en cas de sédation consciente. Le monitoring de l'EtCO₂ en ventilation spontanée nécessite de recourir aux capnographe aspiratifs («side-stream»).

Qualité de l'analgésie et profondeur de la sédation :

En fonction de l'objectif recherché, sédation, analgésie ou les deux, une surveillance particulière de l'efficacité de la technique est nécessaire. Celle-ci repose essentiellement sur des échelles de douleur et de sédation. L'évaluation de la douleur et de la qualité de l'analgésie chez l'enfant est plus complexe que chez l'adulte. En effet, les composantes sensorielle, émotionnelle et cognitive de la douleur sont difficiles à analyser. Les méthodes de mesure doivent tenir compte de ces difficultés et il devient indispensable d'associer l'évaluation de paramètres physiologiques et comportementaux à l'auto-évaluation de l'enfant, qui est mise en défaut au dessous de 5 ans. Ainsi, les échelles de douleur proposées chez l'adulte ne sont pas adaptées à l'enfant, c'est pourquoi des échelles spécifiquement pédiatriques sont proposées. Ces échelles restent toutes très imparfaites, car ni les paramètres physiologiques ni les paramètres comportementaux ne

sont spécifiques de la douleur. De plus, elles sont essentiellement validées en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI) pour évaluer la douleur postopératoire. Aucune validation n'a été encore réalisée en pré-hospitalier, et il est probable que beaucoup sont mal adaptées à cet usage. Néanmoins, on peut proposer l'utilisation des échelles visuelles d'auto-évaluation dès lors qu'il existe un degré de compréhension et d'expression verbale suffisant : ceci fait que l'Echelle Visuelle Analogique (EVA, en présentation verticale) semble être utilisable chez l'enfant de plus de 5 ans s'il possède les moyens cognitifs adéquats. L'Echelle Verbale Simple (EVS) est utilisable dès que l'enfant possède un langage et un vocabulaire adaptés, alors que les scores comportementaux sont les seules méthodes utilisables chez l'enfant d'âge préscolaire. Ainsi, chez l'enfant de 1 à 5 ans, il est plus difficile de recommander une échelle, l'échelle CHEOPS est peut-être plus adaptée que l'OPS. Elle a d'ailleurs déjà été utilisée pour évaluer l'efficacité de analgésie d'enfants (2 à 16 ans) bénéficiant d'une suture de plaie aux urgences. Enfin, chez l'enfant au dessous de 1 an l'évaluation de la douleur est encore plus difficile. L'échelle EDIN, proposée pour évaluer la douleur chez le prématuré, pourrait être d'un usage plus simple que l'échelle d'Amiel-Tison en préhospitalier.

L'évaluation de la profondeur de la sédation doit tenir compte d'une part l'absence de retentissement délétère tant cardio-vasculaire que respiratoire, et d'autre part le niveau de vigilance et la bonne obtention des objectifs de la sédation. Ce dernier aspect repose habituellement sur l'utilisation d'échelles de sédation. De même que pour l'évaluation de la douleur, les échelles de sédation proposées chez l'adulte sont jugées également inadaptées à l'enfant, et des échelles pédiatriques sont proposées. Les mêmes remarques, que celles formulées concernant les échelles de douleur, s'appliquent à ces échelles de sédation, la principale étant qu'elles ont été validées en réanimation mais pas en pré-hospitalier. Dans le cadre du pré-hospitalier, l'échelle présentant le meilleur rapport reproductibilité/simplicité d'utilisation devrait être retenue.

ECHELLE DAN :

**Echelle d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né
élaborée pour mesurer la douleur d'un geste invasif chez le nouveau-né à terme ou
prématuré utilisable jusqu'à 3 mois score de 0 à 10**

JOUR, HEURE

**Avant le Pendant Après le
soin le soin soin**

REPONSES FACIALES

0 : calme

1 : Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture
douce des yeux

Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants :
contraction des paupières, froncement des sourcils ou
accentuation des sillons naso-labiaux :

2 : - légers, intermittents avec retour au calme

3 : - modérés

4 : - très marqués, permanents

MOUVEMENTS DES MEMBRES

0 : calmes ou mouvements doux

Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants :
pédalage, écartement des orteils, membres inférieurs raides et
surélevés, agitation des bras, réaction de retrait :

1 : - légers, intermittents avec retour au calme

2 : -modérés

3 : - très marqués, permanents

EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR

0 : absence de plainte

1 : gémit brièvement. Pour l'enfant intubé : semble inquiet

2 : cris intermittents. Pour l'enfant intubé : mimique de cris
intermittents

3 : cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant
intubé : mimique de cris constants

CARBAJAL R., PAUPE A., HOENN E., LENCLEN R., OLIVIER MARTIN M. DAN :
une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du
nouveau-né. *Arch Pediatr* 1997, 4 : 623-628.

Echelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN)

élaborée et validée pour le nouveau-né à terme ou prématuré utilisable jusqu'à 6 à 9 mois

pour mesurer un état douloureux prolongé (lié à une maladie ou à une intervention chirurgicale ou à la répétition fréquente de gestes invasifs)
non adaptée à la mesure d'une douleur aiguë comme celle d'un soin isolé.

score de 0 à 15, seuil de traitement 5

Date

Heure

VISAGE 0 Visage détendu

1 Grimaces passagères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement

du menton / tremblement du menton

2 Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées

3 Crispation permanente **ou** visage prostré, figé **ou** visage violacé

CORPS 0 Détendu

1 Agitation transitoire, assez souvent calme

2 Agitation fréquente mais retour au calme possible

3 Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres **ou** motricité très pauvre et limitée, avec corps figé

SOMMEIL 0 S'endort facilement, sommeil prolongé, calme

1 S'endort difficilement

2 Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité

3 Pas de sommeil

RELATION 0 Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute

1 Appréhension passagère au moment du contact

2 Contact difficile, cri à la moindre stimulation

3 Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans

la moindre stimulation

RECONFORT 0 N'a pas besoin de réconfort

1 Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion

2 Se calme difficilement

3 Inconsolable. Succion désespérée

SCORE TOTAL

OBSERVATIONS

DEBILLON T, SGAGGERO B, ZUPAN V, TRES F, MAGNY JF, BOUGUIN MA, DEHAN M.
Sémiologie de la douleur chez le prématuré. Arch Pediatr 1994, 1, 1085-1092.

DEBILLON T., ZUPAN V., RAVAUULT N, MAGNY J.F., DEHAN M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. Arch Dis Child Neonatal Ed 2001, 85 : F36-F41.

ECHELLE AMIEL-TISON

élaborée pour mesurer la douleur post-opératoire nourrisson de 1 à 7 mois
Utilisable de 0 à 3 ans

Score de 0 à 20, inversé par rapport à l'original

JOUR

HEURE

SOMMEIL PENDANT L'HEURE PRECEDENTE

0 : sommeil calme de plus de 10 minutes

1 : courtes périodes de 5 à 10 minutes

2 : aucun

MIMIQUE DOULOUREUSE

0 : visage calme et détendu

1 : peu marquée, intermittente

2 : marquée

QUALITE DES PLEURS

0 : pas de pleurs

1 : modulés, calmés par des incitations banales

2 : répétitifs, aigus, douloureux

ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE

0 : activité motrice normale

1 : agitation modérée

2 : agitation incessante

EXCITABILITE ET REPONSE AUX STIMULATIONS AMBIANTES

0 : calme

1 : réactivité excessive à n'importe quelle stimulation

2 : trémulations, clonies, Moro spontané

FLEXION DES DOIGTS ET DES ORTEILS

0 : mains ouvertes, orteils non crispés

1 : moyennement marquée, intermittente

2 : très prononcée et permanente

SUCCION

0 : forte, rythmée, pacifiante

1 : discontinue (3 ou 4), interrompue par les pleurs

2 : absente, ou quelques mouvements

EVALUATION GLOBALE DU TONUS MUSCULAIRE

- 0** : normal pour l'âge
- 1** : modérément hypertonique
- 2** : très hypertonique

CONSOLABILITE

- 0** : calmé en moins d'une minute
- 1** : calmé après 1 à 2 minutes d'effort
- 2** : aucune après 2 minutes d'effort

SOCIABILITE, contact visuel, réponse à la voix, intérêt pour un visage en face

- 0** : facile, prolongée
- 1** : difficile à obtenir
- 2** : absente

SCORE TOTAL DE 0 (PAS DE DOULEUR) A 20 (DOULEUR MAJEURE)

Barrier G, Attia J, Mayer MNB, Amiel-Tison C, Schnider SM. Measurement of post-operative pain and narcotic administration in infants using a new clinical scoring system. Intensive Care Med 1989, 15 : 37-39

Echelle Douleur Enfant San Salvador

pour évaluer la douleur de l'enfant polyhandicapé

Score de 0 à 40, seuil de traitement 6

Date

Heure

ITEM 1 : Pleurs et/ou cris (bruits de pleurs avec ou sans accès de larmes)

- 0** : Se manifeste comme d'habitude
- 1** : Semble se manifester plus que d'habitude
- 2** : Pleurs et/ou cris lors des manipulations ou des gestes potentiellement douloureux
- 3** : Pleurs et/ou cris spontanés et tout à fait inhabituels
- 4** : Même signe que 1, 2 ou 3 accompagné de manifestations neurovégétatives

(tachycardie, bradycardie, sueurs, rash cutané ou accès de pâleur)

ITEM 2 : Réaction de défense coordonnée ou non à l'examen d'une zone

présumée douloureuse (l'effleurement, la palpation ou la mobilisation

déclenchent une réaction motrice, coordonnée ou non, que l'on peut interpréter comme une réaction de défense)

- 0** : Réaction habituelle
- 1** : Semble réagir de façon inhabituelle
- 2** : Mouvement de retrait indiscutable et inhabituel
- 3** : Même signe que 1 et 2 avec grimace et/ou gémissement
- 4** : Même signe que 1 ou 2 avec agitation, cris et pleurs

ITEM 3 : Mimique douloureuse (expression du visage traduisant la

douleur, un rire paradoxal peut correspondre à un rictus douloureux)

0 : Se manifeste comme d'habitude

1 : Faciès inquiet inhabituel

2 : Mimique douloureuse lors des manipulations ou gestes potentiellement douloureux

3 : Mimique douloureuse spontanée

4 : Même signe que 1, 2, ou 3 accompagné de manifestations neurovégétatives

(tachycardie, bradycardie, sueurs, rash cutané ou accès de pâleur)

ITEM 4 : Protection des zones douloureuses (protège de sa main la zone

présumée douloureuse pour éviter tout contact)

0 : Réaction habituelle

1 : Semble redouter le contact d'une zone particulière

2 : Protège une région précise de son corps

3 : Même signe que 1 ou 2 avec grimace et/ou gémissement

4 : Même signe que 1, 2 ou 3 avec agitation, cris et pleurs.

Cet ITEM est non pertinent lorsqu'il n'existe aucun contrôle moteur des membres supérieurs

ITEM 5 : Gémissements ou pleurs silencieux (gémissement au moment des manipulations ou spontanément de façon intermittente ou permanente)

0 : Se manifeste comme d'habitude

1 : Semble plus geignard que d'habitude

2 : Geint de façon inhabituelle

3 : Gémissements avec mimique douloureuse

4 : Gémissements entrecoupés de cris et de pleurs

(Echelle San Salvador)

INFORMATIONS DE BASE

ITEM 1 : L'enfant crie-t-il de façon habituelle ? Si oui, dans quelles circonstances ?

..... Pleure-t-il parfois ? Si oui, pour quelles raisons ?

.....
.....
.....
.....

ITEM 2 : Existe -t-il des réactions motrices habituelles lorsqu'on le touche ou le manipule ?

Si oui, lesquelles (sursaut, accès tonique, trémulations, agitation, évitement) ?

.....
.....
.....

ITEM 3 : L'enfant est-il habituellement souriant ? Son visage est-il expressif ?

.....
.....
.....

ITEM 4 : Est-il capable de se protéger avec les mains ? Si oui, a-t-il tendance à le faire lorsqu'on le touche ?

.....
.....
.....

ITEM 5 : S'exprime-t-il par des gémissements ? Si oui, dans quelles circonstances ?

.....
.....
.....

ITEM 6 : S'intéresse-t-il à l'environnement ? Si oui, le fait-il spontanément ou doit-il être sollicité ?

.....
.....

.....
.....

.....
ITEM 7 : Ses raideurs sont-elles gênantes dans la vie quotidienne ?
Si oui, dans quelles circonstances (donner des exemples)

.....
.....
.....

.....
ITEM 8 : Est-ce qu'il communique avec l'adulte ? Si oui, recherche-t-il le contact ou faut-il le solliciter ?

.....
.....
.....

.....
ITEM 9 : A-t-il une motricité spontanée ? Si oui, s'agit-il de mouvements volontaires, de mouvements incoordonnés, d'un syndrome choréoathétosique ou de mouvements réflexes ?

.....
.....
.....

.....
ITEM 10 : Quelle est sa position de confort habituelle ?
Est-ce qu'il tolère bien la posture assise ?

.....
.....
.....

.....
La cotation est établie de façon rétrospective sur 8 heures et selon le modèle suivant :

- a. 0 : Manifestations habituelles
 - b. 1 : Modification douteuse
 - c. 2 : Modification présente
 - d. 3 : Modification importante
- 4 : Modification extrême En cas de variation durant cette période, tenir compte de l'intensité maximum des signes . Lorsqu'un ITEM est dépourvu de signification pour le patient étudié, il est coté au niveau zéro.

ECHELLE CHEOPS : Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

élaborée et validée pour évaluer la douleur post-opératoire de l'enfant de 1 à 7 ans ou la douleur d'un soin

Score de 4 (normal) à 13 (maximum), seuil de traitement 8

JOUR

HEURE

PLEURS

1 : pas de pleurs

2 : gémissements ou pleurs

3 : cris perçants ou hurlements

VISAGE

0 : sourire

1 : visage calme, neutre

2 : grimace

PLAINTES VERBALES

0 : parle de choses et d'autres sans se plaindre

1 : ne parle pas, ou se plaint, mais pas de douleur

2 : se plaint de douleur

CORPS (torse)

1 : corps (torse) calme, au repos

2 : change de position ou s'agite, ou corps arqué ou rigide ou tremblant, ou corps

redressé verticalement, ou corps attaché

MAINS : touchent la plaie ?

1 : n'avance pas la main vers la plaie

2 : avance la main ou touche ou agrippe la plaie, ou mains attachées

JAMBES

1 : relâchées ou mouvements doux

2 : se tordent, se tortillent, ou donnent des coups, ou jambes redressées ou relevées

sur le corps, ou se lève ou s'accroupit ou s'agenouille, ou jambes attachées

SCORE GLOBAL

Mc Grath et al : CHEOPS : a behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol 9, 1985 : 395-402.

Traduction Pédiadol 2000

ECHELLE COMFORT

élaborée et validée pour mesurer la « détresse » et la douleur (post-opératoire ou non), et la sédation chez l'enfant en réanimation (ventilé et sédaté), de la naissance à l'adolescence

excès de sédation : 8 à 16, score normal entre 17 et 23, douleur ou inconfort à partir de 24, score maximal à 40

DATE

HEURE

ITEM PROPOSITIONS SCORE SCORE SCORE SCORE SCORE SCORE

EVEIL 1 Profondément endormi

2 Légèrement endormi

3 Somnolent

4 Eveillé et vigilant

5 Hyper attentif

CALME OU AGITATION 1 Calme

2 Légèrement anxieux

3 Anxieux

4 Très anxieux

5 Paniqué

VENTILATION 1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux

2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur

3 Lutte contre le respirateur ou touse occasionnellement

4 Lutte activement contre le respirateur ou touse régulièrement

5 S'oppose au respirateur, touse ou suffoque

MOUVEMENTS 1 Absence de mouvement

2 Mouvements légers, occasionnels

3 Mouvements légers, fréquents

4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités

5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête

PRESSION ARTERIELLE

MOYENNE

Valeur de base :.....

observer 6 fois pendant 2 minutes

1 Pression artérielle en dessous de la valeur de base

2 Pression artérielle correspondant à la valeur de base

3 Augmentation occasionnelle de 15% ou plus de la valeur de base (1 à 3 fois)

4 Augmentation fréquente de 15% ou plus de la valeur de base (plus de 3 fois)

5 Augmentation prolongée de plus de 15% de la valeur de base

FRÉQUENCE

CARDIAQUE

Valeur de base :.....

observer 6 fois pendant 2 minutes

1 Fréquence cardiaque en dessous de la valeur de base

2 Fréquence cardiaque correspondant à la valeur de base

3 Augmentation occasionnelle de 15% ou plus de la valeur de base (1 à 3 fois)

4 Augmentation fréquente de 15% ou plus de la valeur de base (plus de 3 fois)

5 Augmentation prolongée de plus de 15% de la valeur de base

TONUS MUSCULAIRE

soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer

1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire

2 Tonus musculaire diminué

3 Tonus musculaire normal

4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils

5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils

TENSION

DU VISAGE

1 Muscles du visage totalement décontractés

2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible

3 Contracture évidente de quelques muscles du visage

4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage

5 Muscles du visage contracturés et grimaçants

Score total

AMBUEL B, HAMLETT KW, MARX CM. Assessing distress in pediatric intensive care environments : the Comfort Scale. J Pediatr Psychol 1992, 17 : 95-109.

VAN DIJK M, DE BOER JB, KOOT HM, TIBBOEL D, PASSCHIER J, DUIVENVOORDEN HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain

instrument in 0 to 3 years old infants. Pain 2000, 84 : 367-377

Traduction PEDIADOL 2004

ECHELLE COMFORT BEHAVIOR COMPORTEMENTALE

élaborée et validée pour mesurer la « détresse » et la douleur (post-opératoire ou non), et la sédation chez l'enfant en réanimation (ventilé et sédaté), de la naissance à l'adolescence

excès de sédation : 6 à 10, score normal entre 11 et 17, douleur ou inconfort possibles : 17 à 22, douleur certaine : 23 à 30

DATE
HEURE

ITEM PROPOSITIONS SCORE SCORE SCORE SCORE SCORE SCORE

EVEIL 1 Profondément endormi

2 Légèrement endormi

3 Somnolent

4 Eveillé et vigilant

5 Hyper attentif

CALME OU AGITATION 1 Calme

2 Légèrement anxieux

3 Anxieux

4 Très anxieux

5 Paniqué

VENTILATION 1 Pas de ventilation spontanée, pas de toux

2 Ventilation spontanée avec peu ou pas de réaction au respirateur

3 Lutte contre le respirateur ou touse occasionnellement

4 Lutte activement contre le respirateur ou touse régulièrement

5 S'oppose au respirateur, touse ou suffoque

MOUVEMENTS 1 Absence de mouvement

2 Mouvements légers, occasionnels

3 Mouvements légers, fréquents

4 Mouvements énergiques, uniquement aux extrémités

5 Mouvements énergiques incluant le torse et la tête

TONUS MUSCULAIRE

soulever, fléchir et étendre un membre pour l'évaluer

1 Muscles totalement décontractés, aucune tension musculaire

2 Tonus musculaire diminué

3 Tonus musculaire normal

4 Tonus musculaire augmenté avec flexion des doigts et des orteils

5 Rigidité musculaire extrême avec flexion des doigts et des orteils

TENSION

DU VISAGE

1 Muscles du visage totalement décontractés

2 Tonus des muscles du visage normal, aucune tension visible

3 Contracture évidente de quelques muscles du visage

4 Contracture évidente de l'ensemble des muscles du visage

5 Muscles du visage contracturés et grimaçants

Score total

AMBUEL B, HAMLETT KW, MARX CM. Assessing distress in pediatric intensive care environments : the Comfort Scale. J Pediatr Psychol 1992, 17 : 95-109.

VAN DIJK M, DE BOER JB, KOOT HM, TIBBOEL D, PASSCHIER J, DUIVENVOORDEN HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain

instrument in 0 to 3 years old infants. Pain 2000, 84 : 367-377

CARNEVALE FA, RAZAK S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2002 : 3(2):177-180

VAN DIJK M, BOUWMEESTER NJ, DUIVENVOOERDEN HJ, KOOT HM, TIBBOEL D, DE BOER JB. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after

major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. Pain. 2002 :98(3):305-13.

BOUWMEESTER NJ, HOP WC, VAN DIJK M, ANAND KJ, VAN DEN HANKER JN, TIBBOEL D, PASSCHIER J. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in

morphine requirements and metabolism. Intensive Care Med. 2003 :29(11):2009-15

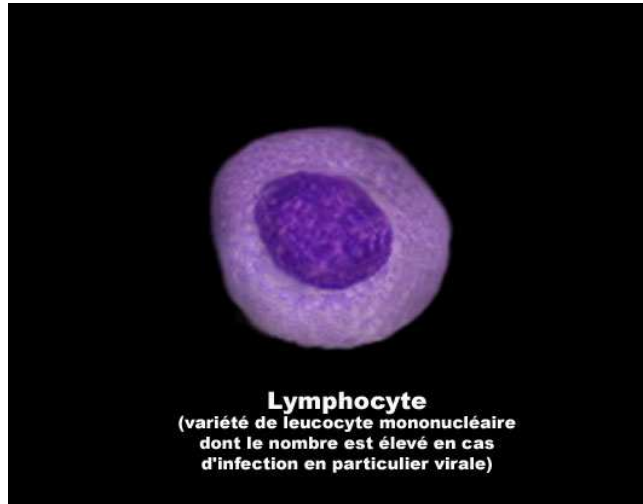
ISTA E, VAN DIJK M, TIBBOEL D, DE HOOG M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale.

Pediatr Crit Care Med. 2005 : 6(1):58-63

NOLENT à paraître Arch Pediatr 2005

Traduction Pediadol 2004

HEMATOLOGIE



Thèmes abordés :

- l'ictère du nouveau-né
- les anomalies des globules rouges et de l'hémoglobine
- les anomalies des globules blancs
- les anomalies des plaquettes
- les anomalies de la coagulation
- quelques entités cliniques : crise drépanocytaire, PTI,...

Ictères à bilirubine non conjuguée du nouveau-né

Objectifs

1. Décrire le métabolisme de la bilirubine.
2. Décrire la physiopathologie de l'ictère simple du nouveau-né et citer quelques circonstances favorisantes.
3. Donner les taux sanguins pour lesquels l'hyperbilirubinémie non conjuguée peut devenir pathologique, toxique.
4. Citer les principales étiologies des ictères à bilirubine non conjugués.
5. Citer méthodes et indications des différentes thérapeutiques.

L'ictère à bilirubine non conjuguée, est un symptôme fréquent chez le nouveau-né âgé de quelques jours ;

Il faut d'emblée le différencier des ictères à bilirubine conjuguée, pathologie révélée en général plus tardivement (après le 15ème jour de vie).

La bilirubinémie non conjuguée peut être toxique lorsque le taux dépasse un seuil fixé arbitrairement à 350 mmol/l, en effet, elle est insoluble dans l'eau et soluble dans les graisses, notamment du système nerveux central.

1 Le métabolisme de la bilirubine

Dans le système réticulo-endothélial :

L'hème provient de la dégradation des globules rouges (80 %) mais aussi des cytochromes (20 %). L'hème est ensuite transformé en biliverdine grâce à l'hème oxygénase puis en bilirubine grâce à une réductase. La bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire.

Dans le secteur vasculaire :

La bilirubine peut être soit liée à l'albumine (deux sites connus de liaison) soit libre. Une partie de cette forme libre pourra se fixer sur des sites cutanés ; la partie restante est la seule toxique pour l'organisme.

A noter que le dosage de bilirubine standard ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine.

Dans le foie :

La bilirubine est captée au pôle vasculaire de l'hépatocyte ; deux protéines de transport Y la ligandine et Z transportent la bilirubine qui vient de perdre sa liaison avec l'albumine, vers l'hépatocyte.

Dans l'hépatocyte, la bilirubine sera conjuguée à de l'acide glucuronique sous l'influence de l'enzyme glucuronyl transférase. L'acide glucuronique est un produit intermédiaire du cycle de Krebs.

La bilirubine parvient au pôle biliaire de l'hépatocyte, passe dans la voie biliaire puis le duodénum.

Dans l'intestin :

La bilirubine conjuguée va se transformer en urobilinogène (qui peut être réabsorbé et donner de l'urobiline, éliminable dans les urines,) et en stercobilinogène puis stercobiline qui colore les selles.

A noter que certaines bactéries intestinales possèdent un enzyme la bêtaglycuronidase capable de redéconjuguer la bilirubine qui repasse alors dans la circulation générale.

2 Définition des hyperbilirubinémies non conjuguées pathologiques

Tous les nouveau-nés présentent un ictère dit physiologique maximum au cinquième jour de vie. La surveillance de cet ictère en Maternité s'effectuera par la mesure du taux de bilirubine accumulé au niveau des sites cutanés (bilirubinomètre) et s'il y a doute, on pratiquera un dosage sanguin.

On dit qu'il y a hyperbilirubinémie non conjuguée pathologique lorsque le taux de bilirubine est :

-supérieur à 10 % du poids du corps pour un enfant de poids de naissance < 2 kgs 500 (exemple : 150 mmol/l pour un enfant de 1500 gr).

- supérieur à 250 mmol/l pour un enfant de poids de naissance > 2 kgs 500.

3 Les principales étiologies des ictères à bilirubine non conjuguée

3.1 L'ictère simple du nouveau-né

3.1.1 Physiopathologie

En période néonatale, il y a accumulation de bilirubine ; en effet, les globules rouges du nouveau-né ont une demi-vie plus courte, l'activité cytochrome est très importante, l'hème oxygénase secrété sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon est très actif.

Cette bilirubine n'est pas totalement captée, loin s'en faut, par le pôle vasculaire de l'hépatocyte ; en effet, une partie du courant sanguin peut, dans les premières heures de vie, court-circuiter le foie par le biais du canal d'Arantius ; la protéine Y et la protéine Z ne sont synthétisées qu'en post-natal.

Dans la cellule hépatique, l'enzyme glycuronyl transférase n'est synthétisé que progressivement ; l'acide glucuronique, qui se lie à la bilirubine, est un intermédiaire du cycle de Krebs lui-même dépendant des apports énergétiques, faibles dans les premières heures de vie.

Au total : excès de production de bilirubine et défaut de captation hépatique et de conjugaison de cette bilirubine.

Une hypoglycémie et/ou une hypothermie (défaut d'apport d'acide glucuronique, activation de l'hème oxygénase), une hypoxie périnatale (persistance de la perméabilité du canal d'Arantius, synthèse retardée des enzymes), les collections sanguines (bosse séro-sanguine, céphalématome), ou encore d'autres facteurs intervenant dans l'adaptation à la vie extra-utérine, pourront majorer cet ictère simple.

3.1.2 Diagnostic

C'est un diagnostic d'élimination : test de Coombs direct négatif, absence d'incompatibilité dans le système ABO.

3.2 Les ictères secondaires aux hémolyses

La destruction exagérée des globules rouges conduit à la formation d'hème puis de bilirubine. Toutes les causes d'hémolyse peuvent donc entraîner un ictère à bilirubine non conjuguée.

3.2.1 Les incompatibilités sanguines foeto-maternelles

- les allo-iso-immunisations rhésus, (antigènes responsables : D ou plus souvent maintenant c C E). Le diagnostic est fait le plus souvent pendant la vie foetale ; le test de Coombs direct chez le nouveau-né est positif.
- l'incompatibilité dans le système ABO : ce diagnostic est évoqué de principe lorsque la mère est de groupe O+, que l'enfant est de groupe A ou B. L'hémolyse est moins sévère que dans les ictères par allo-iso-immunisation. Le test de Coombs direct est le plus souvent négatif. Le diagnostic repose sur la mise en évidence dans le sang maternel d'agglutinines irrégulières de type anti A ou anti B.

3.2.2 Les hémolyses par microsphérocytose.

3.2.3 Les hémolyses par hémoglobinopathie.

3.2.4 Les hémolyses par enzymopathie : déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase, déficit en pyruvate kinase.

3.2.5 Les hémolyses dans le cadre des infections parasitaires, virales ou bactériennes.

3.3 Les ictères par défaut de glycuconjugaison hépatique

- ictère au lait maternel : une lipase contenue dans certains laits maternels, hydrolyse les triglycérides ; les acides gras libérés agissent comme inhibiteurs compétitifs de la bilirubine au niveau de la glucuronyl transférase. L'ictère reste modéré, dure le temps de l'allaitement, ne contre-indique en rien l'allaitement maternel.

- ictère de l'hypothyroïdie : l'ictère à bilirubine non conjuguée est l'un des signes classiques de l'hypothyroïdie congénitale ; les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires à la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase.

- ictère de la maladie de Gilbert : il est lié à un déficit partiel de la glycuronyl transférase ; il s'agit d'une maladie autosomique dominante ; l'ictère reste modéré en période néonatale.

- l'ictère de la maladie de Crigler Najjar : il s'agit d'un déficit enzymatique complet dans la forme du type I, partiel dans la forme du type II, seul viable.

4 Traitement des ictères à bilirubinémie non conjuguée

4.1 L'exsanguino-transfusion

Elle se discute lorsque le taux de bilirubine est supérieur à 350 mmol/l ; elle permet dans le même temps une élimination de la bilirubine, des anticorps, une correction de l'anémie ; cette technique expose cependant à des complications.

Son indication actuelle est réservée aux allo-iso-immunisations sévères.

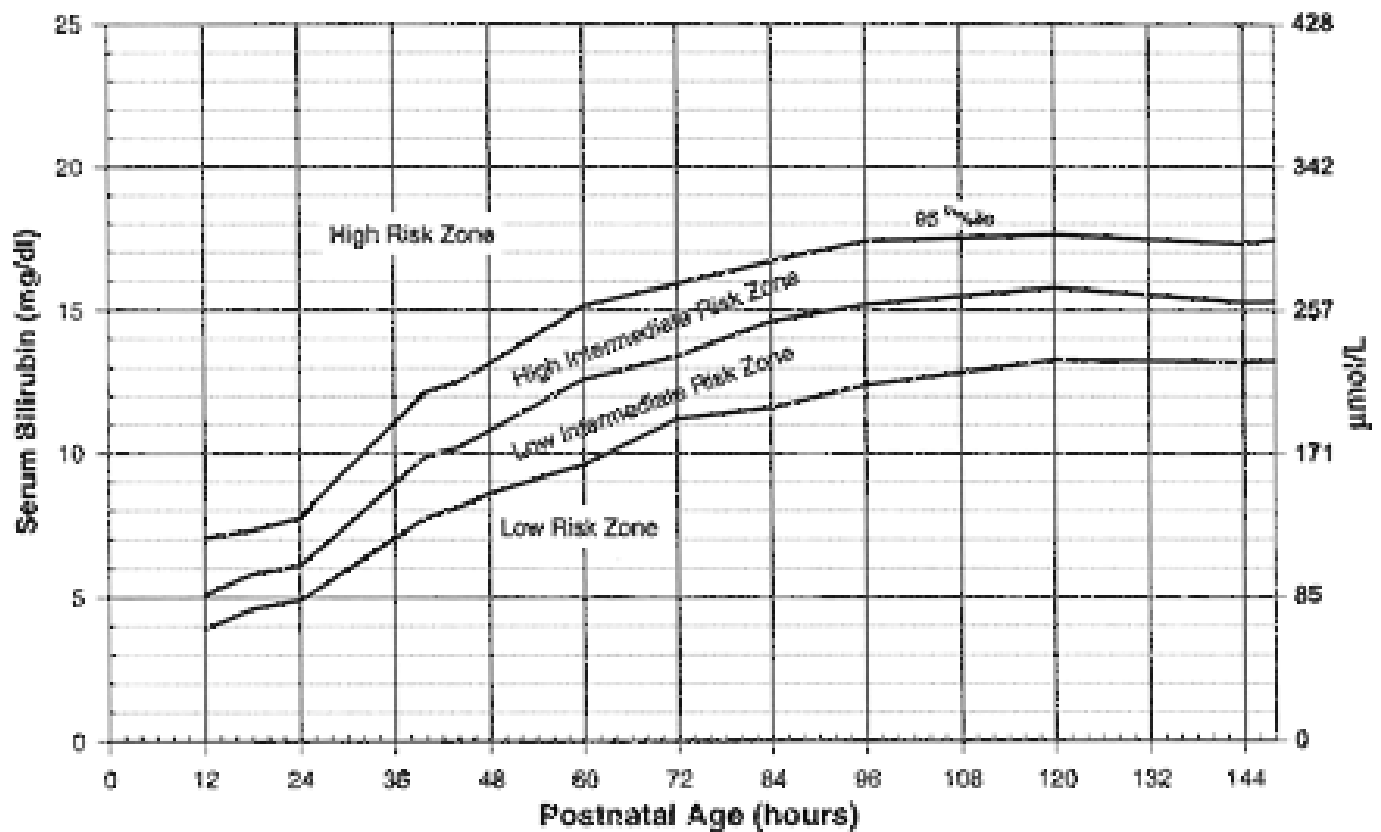
4.2 Les agents médicamenteux

- les métalloporphyrines agissent en inhibant l'hème oxygénase donc en limitant la production de biliverdine puis de bilirubine. Elles ne sont pas utilisées en France et sont plutôt réservées au traitement des ictères ABO.
- le phénobarbital agit en favorisant la synthèse des protéines Y et Z et la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase. L'utilisation du Gardéнал est actuellement réservé à l'ictère de la maladie de Crigler Najjar du type II.
- le clofibrate (Lipavlon) agit en favorisant la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase ; il est couramment utilisé chez l'enfant prématuré.

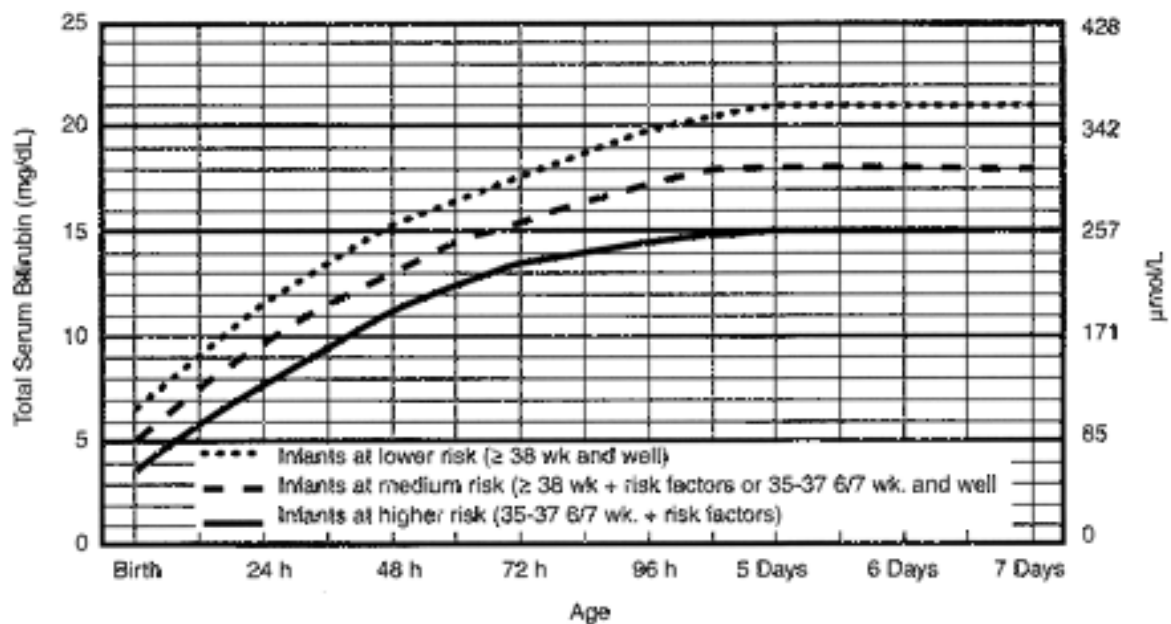
4.3 La photothérapie

La lumière bleue ou verte, agit en transformant la molécule de bilirubine non soluble dans l'eau, en deux photo-isomères solubles dans l'eau, donc atoxiques.

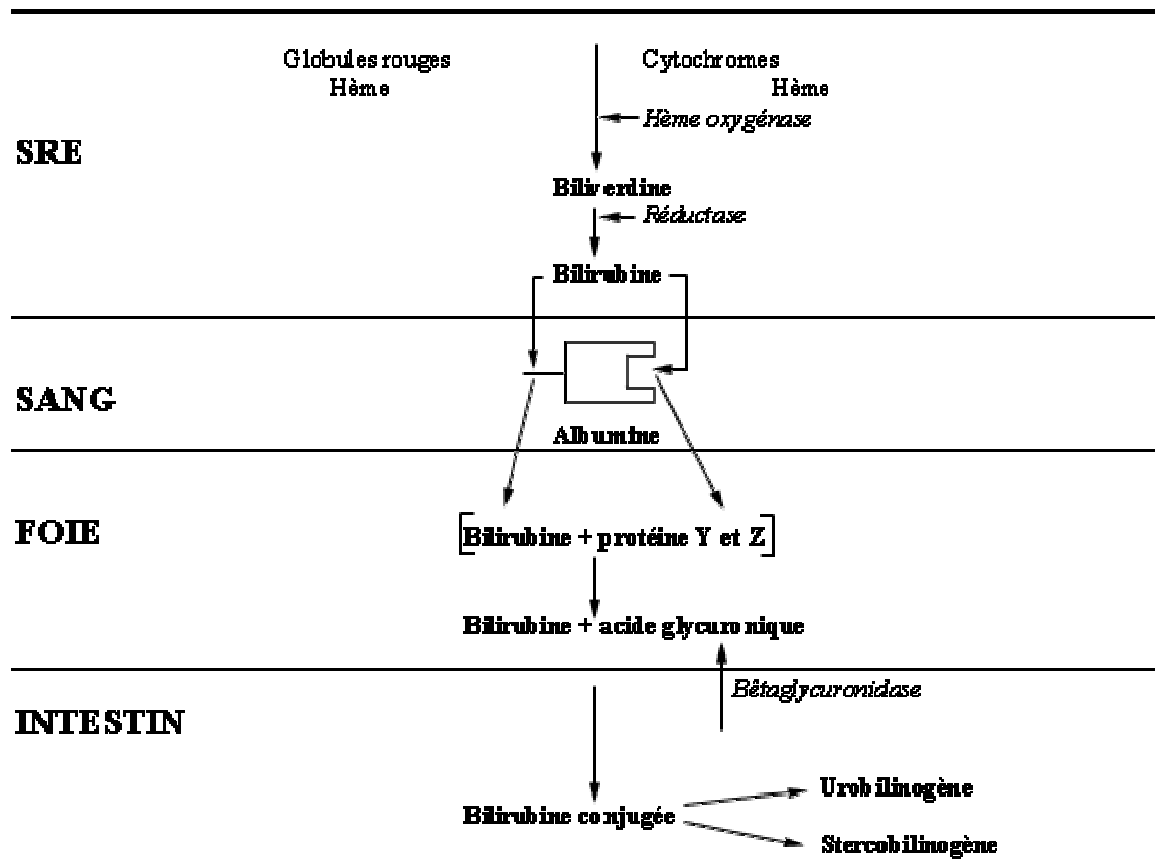
La photothérapie reste par sa facilité d'emploi le traitement de choix de la majorité des ictères à bilirubine non conjuguée ; elle a cependant ses impératifs et ses inconvénients : danger de l'irradiation oculaire, risque d'apnée



Courbe indicative de l'évolution de la bilirubinémie sanguine



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reading or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50μmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.



Métabolisme de la bilirubine

Anémies du nourrisson et du grand enfant

Objectifs

1. Interpréter une numération formule sanguine et un myélogramme en fonction de l'âge.
2. Décrire la conduite de l'examen clinique chez un nourrisson pâle.
3. Enumérer les facteurs favorisant la survenue d'une anémie ferriprive du nourrisson.
4. Enumérer et interpréter les examens de laboratoire nécessaires pour confirmer une anémie par carence martiale.
5. Rédiger l'ordonnance du traitement d'une anémie ferriprive chez un nourrisson.
6. Enumérer les signes cliniques et biologiques d'hémolyse.
7. Citer les causes d'anémie hémolytique acquise chez l'enfant.
8. Donner les signes cliniques et biologiques de la maladie de Minkowski-Chauffard et sa thérapeutique.
9. Donner les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques de l'hémoglobinoses S.
10. Donner les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques de la thalassémie.

L'anémie se définit par une diminution de la masse des globules rouges ou de la concentration de l'hémoglobine circulante par rapport aux valeurs correspondant à l'âge de l'enfant. Elle se définit pour des valeurs inférieures à -2DS. Ainsi, 2,5% d'enfants sains sont considérés avoir une anémie modérée.

L'anémie peut être découverte soit à l'occasion d'une numération systématique, soit en raison de symptômes liés à l'anémie : pâleur de la peau et des muqueuses, asthénie, polypnée, tachycardie, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles, souffle systolique anorganique, troubles de la conscience.

La démarche diagnostique repose sur les éléments suivants :

- interrogatoire et données cliniques : antécédents de l'enfant (prématurité, gémellité, cas familiaux, conditions d'alimentation, notions de récurrence), l'ethnie, le début brutal ou progressif, des signes cliniques associés (ictère sans décoloration des selles ni urines foncées, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, signes hémorragiques, douleurs articulaires ou osseuses, couleur des urines).

- **données biologiques** : des examens simples permettent d'orienter le diagnostic : chiffre des globules rouges avec taux d'Hb, d'Ht, VGM, TGMHb, numération des réticulocytes, mesure de la bilirubinémie, sidérémie avec mesure de la capacité totale de fixation de la transferrine et coefficient de saturation, numération des leucocytes et des plaquettes.

1 Anémies microcytares

Elles sont dominées par les carences martiales.

Les carences martiales

Elles réalisent des anémies hypochromes hyposidérémiques. On distingue :
les carences d'apport,
les carences par hémorragie.

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.

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 or 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.

1.1 Prévalence de l'anémie nutritionnelle

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. 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. Peu d'études ont évalué avec précision le statut du fer des enfants avec les nouveaux indicateurs biochimiques qui permettent un diagnostic précis de la carence en fer depuis le stade de la déplétion des réserves jusqu'à celui de l'anémie ferriprive.

Une étude publiée en 1989, effectuée en France entre Décembre 1985 et Mai 1986, a montré que la carence en fer avec des indicateurs biochimiques fiables apparaît donc largement répandue dans une population présumée

saine.

Pour les enfants nés de parents français métropolitains, 29% à 10 mois, 13% à 2 ans et 7% à 4 ans ont des signes biochimiques évidents de carence en fer.

Pour les enfants nés de parents immigrés, les prévalences sont respectivement de 50%; de 44% et de 15%. Il existe une anémie par carence martiale chez respectivement 8%, 3% et 0,3% des enfants nés de parents français métropolitains ; chez 23%, 24% et 4% nés de parents immigrés. Ainsi donc la carence en fer et l'anémie ferriprive sont plus répandues chez les enfants nés de parents immigrés.

Les enfants de 10 mois ainsi que ceux nés de parents immigrés constituent un groupe à risque.

Dans le monde, la prévalence de l'anémie est élevée :

Bangladesh (82%) pour les enfants de moins de 4 ans,

Indonésie : entre 6 mois et 6 ans, elle est de 37;8% à 3% des enfants bien nourris mais à niveau socio-économique faible et elle varie de 85% à 100% lorsque les enfants sont dénutris,

Philippines : elle est de 45% chez les enfant de moins de 9 ans,

Argentine : elle est de 30%.

Etats-Unis : le déficit en fer constitue encore un problème chez les enfants de 3 ans où la prévalence de l'anémie (hémoglobine inférieure à 11g pour 100) varie de 7% à 14% parmi les enfants blancs et de 1% à 39% parmi les noirs.

Au total : il n'est pas facile d'évaluer avec précision la prévalence de l'anémie en fer, d'une part parce qu'il n'y a pas eu de grandes études dans les pays où les moyens techniques le permettent, et que, d'autre part, dans les pays où la prévalence est la plus élevée, les moyens biologiques sont plus rudimentaires. Toutefois, on peu conclure que la prévalence est élevée et en particulier dans les pays en voie de développement. Plusieurs facteurs peuvent être intriqués sur lesquels nous reviendrons (schéma 1).

1.2 Rappel sur le métabolisme du fer

1.2.1 Répartition du fer dans l'organisme

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

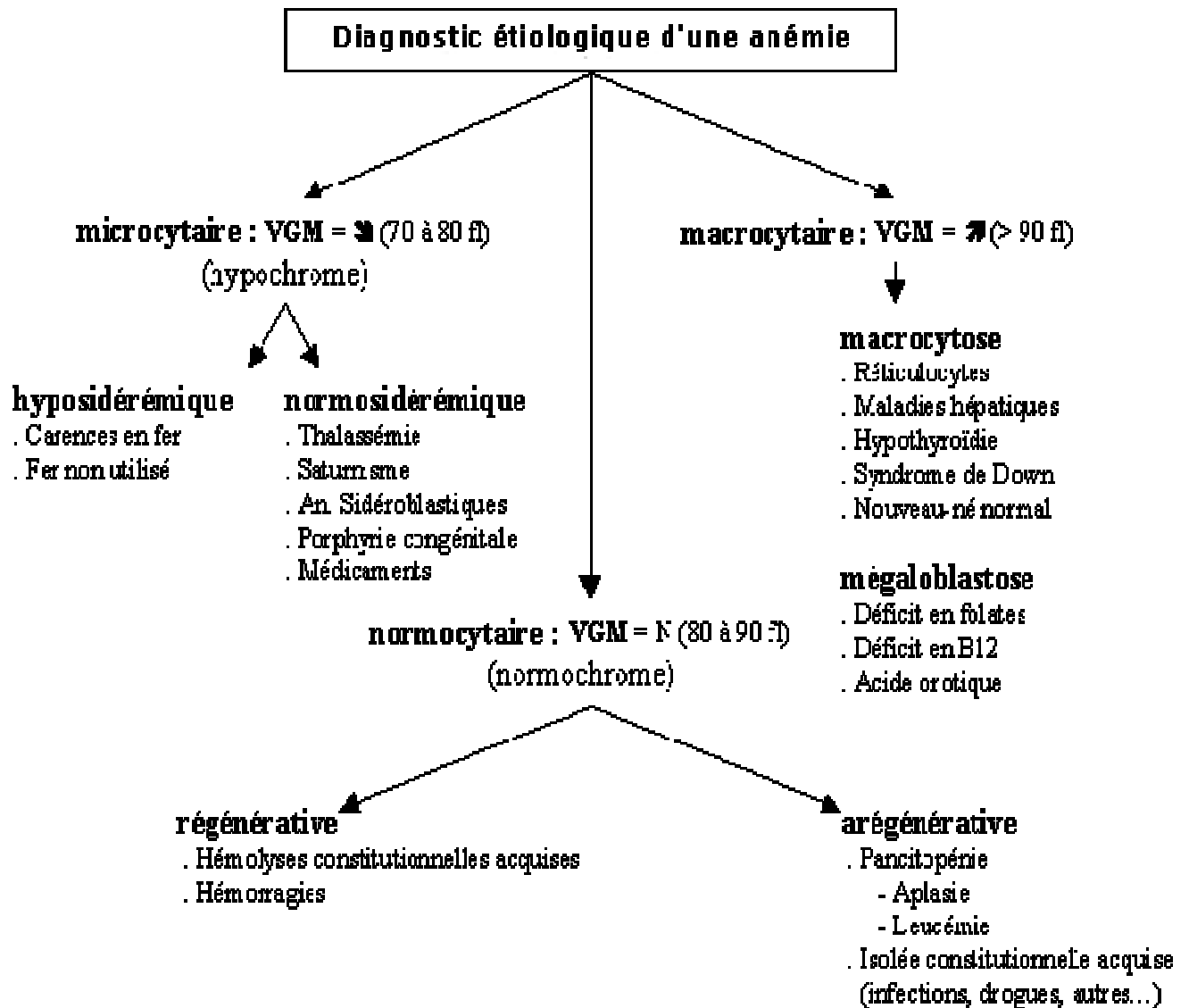
Chez l'enfant, le fer se répartit comme suit :

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 sidéremie 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.



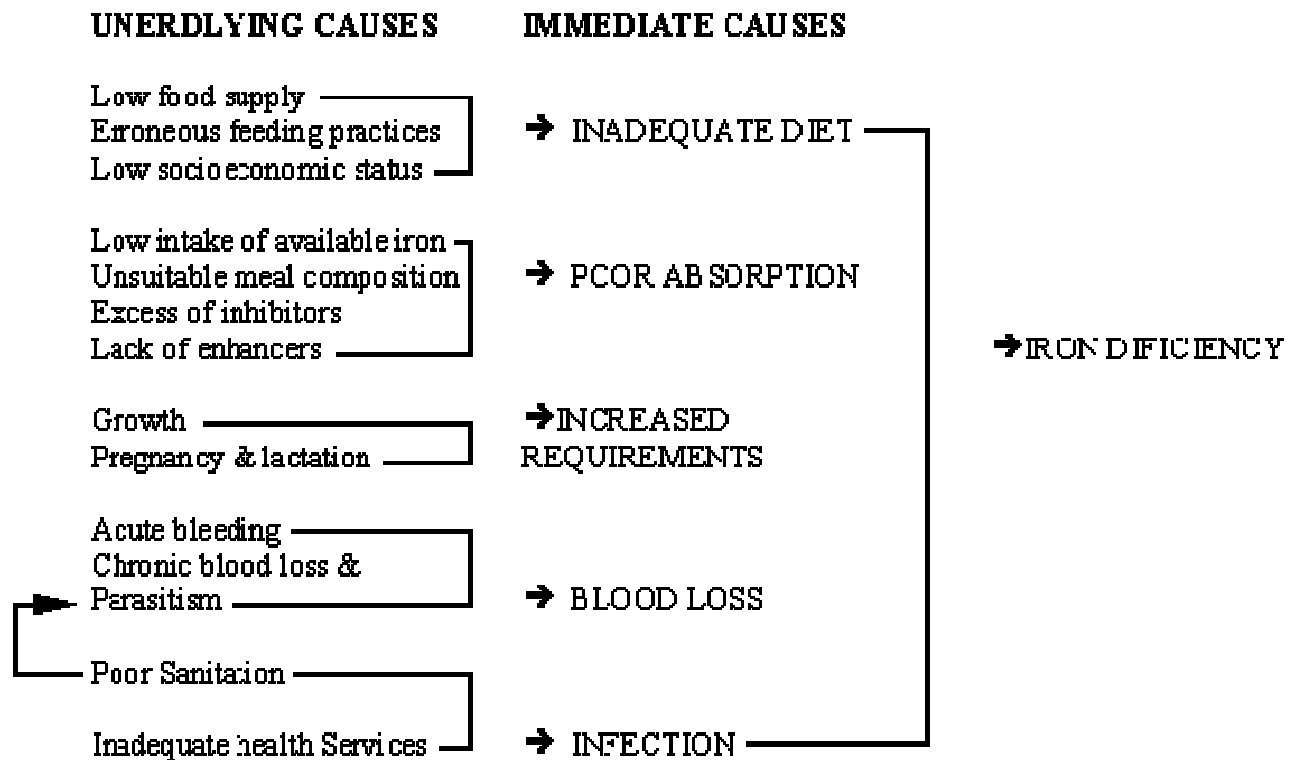


Schéma d'après Fiorentino

1.2.2 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 ferritique 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).

1.2.3 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.

La perte de fer est faible, en moyenne 1mg/jour chez l'adulte et 20µg/kg/j chez l'enfant. Lors de l'installation des règles, les pertes sont nettement majorées.

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%.

Tableau I : **Estimated requirements of absorbed iron for boys (mg/days)**

AGE	0-6 months	6-12 months	1-2 years	2-8 years
Requirements for growth(a)	0,25	0,53	0,29	0,23
Iron Losses(b)	0,24	0,37	0,46	0,56
Total requirements	0,49	0,90	0,75	0,79

a) Calculated from data by Smith and Rios (9)

(b) Estimated at 0,04 mg/kg from 0-2 years and 0,03 mg/kg from 2-8 years;

d'après A. STEKEL

1.3 Etiologies

1.3.1 Besoins physiologiques augmentés :

- la prématurité : la prévention doit être systématique
- périodes de croissance rapide : deux premières années et période pubertaire.

1.3.2 Carences d'apport et diminution de l'assimilation :

- régime pauvre en fer : erreurs de régimes. La supplémentation des laits en fer est nécessaire. Toutefois, il semble y avoir un déplacement de l'anémie ferriprive de la première année vers la deuxième ou troisième année.
- malabsorption : syndrome coeliaque, chirurgie gastrique, pica, entéropathie au lait de vache.

1.3.3 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,
- oesophagite, maladie chronique de l'intestin, ulcère, polypes, angiomes,

- parasitoses intestinales : ankylostomes, shistosomes,
- facteurs de saignement : médicaments, troubles chroniques de l'hémostase, varices oesophagiennes, 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.

1.4 Diagnostic de la 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.

1.4.1 L'interrogatoire

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

1.4.2 Les signes cliniques

Ces signes cliniques dépendent de l'importance et de la durée de la carence :

- 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.

1.4.3 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
Globule rouges (millions/mm ³)	5,2 ± 1	4 ± 0,8	4,4 ± 0,8	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,7
Hémoglobine (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
VGM (m ³)	102 ± 10	96 ± 5	78 ± 8	81 ± 8	84 ± 7
TCMH (Picogrammes)	33 ± 4	29 ± 5	27 ± 4	27 ± 3	27 ± 3
CCMH (%)	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

· **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.

- **Diminution du fer sérique** : la sidéremie est basse, inférieure à 10 $\mu\text{mol/l}$. La capacité totale de fixation de la transferrine est augmentée et le coefficient de saturation est diminué parallèlement au fer sérique.
- **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 $\mu\text{grammes/l}$ (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 $\mu\text{grammes/l}$, on peut craindre un déficit en fer.
- **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 $\mu\text{grammes/g}$ d'hémoglobine.

Aussi, 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, caractérisées 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.

1.5 Formes cliniques

1.5.1 Carences martiales du nourrisson.

1.5.1.1 Formes frustes

Très fréquentes. L'anémie est modérée et parfois seule l'hyposidéremie est notée.

1.5.1.2 Cardiopathies congénitales cyanogènes

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

1.5.1.3 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 moëlle pauvre. Ce syndrome est le résultat de trois phénomènes : hyperhémolyse corpusculaire, une insuffisance médullaire, une érythropoïèse hépatosplénique de compensation.

1.5.1.4 Anémie hypochrome associée à une hypocupréinie.

1.5.2 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.

1.6 Diagnostic différentiel

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.

1.6.1 Les anémies inflammatoires

Il existe une mauvaise réutilisation du fer à partir des globules rouges sénescents et une baisse de l'absorption du fer. De plus, l'utilisation d'anti-inflammatoires peut favoriser les saignements occultes. Il s'agit le plus souvent d'une infection chronique avec syndrome inflammatoires (augmentation de la vitesse de sédimentation, du fibrinogène et des α_2 globulines et de la CRP), et plus rarement, d'une inflammation aiguë. Le déficit en fer et l'inflammation se caractérisent en commun par une anémie moyenne, un fer sérique bas, une élévation de la protoporphyrine érythrocytaire et un volume globulaire modérément abaissé. Deux tests de laboratoire peuvent donner des résultats divergents. Dans l'inflammation chronique, la sidérophiline est souvent diminuée et la ferritine normale ou élevée-; dans les carences en fer, la sidérophiline est augmentée et la ferritine est diminuée. Nous rappelons qu'une ferritine sérique inférieure à 25-30 μ grammes/l, chez les patients anémiques avec une arthrite rhumatoïde, une maladie rénales ou des maladies hépatiques, suggère une carence en fer.

1.6.2 Thalassémie mineure

A côté du déficit en fer, la thalassémie mineure est la cause la plus fréquente des anémies modérées avec microcytose. Dans ce cas, le volume globulaire

est généralement très abaissé. Le diagnostic est fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui révèle une élévation de l'hémoglobine A2. L'électrophorèse ne doit être faite que lorsque le taux de fer sérique est normal. L'a thalassémie peut être suspectée et le diagnostic sera fait par une étude de la synthèse des chaînes.

1.6.3 Intoxications au plomb

1.6.4 Déficit nutritionnel combiné

Les combinaisons bien documentées comprennent soit un déficit protéino-calorique, soit un déficit en folates. Chacun de ces déficits peut être responsable d'anémie et compliquer le diagnostic de carence martiale.

1.7 Traitement des carences martiales

1.7.1 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. Ceci étant, le Comité de Nutrition de l'Académie Américaine de Pédiatrie recommande des doses complémentaires de fer en cours de la première année de vie (commencer à 4 mois pour les enfants à terme et à 2 mois pour les prématurés et enfants à risque) avec une posologie qui ne devrait pas dépasser 1 mg/kg/j. pour les enfants à terme et 2mg/kg/j. pour les pré-termes, sans dépasser 15 mg/j.
- diversifier à partir de 6 mois l'alimentation avec des légumes variés et de la viande. Nous rappelons que la biodisponibilité du fer varie considérablement selon les aliments et leur préparation, et selon l'importance chimique au niveau de l'intestin. Il existe deux compartiments en terme d'absorption ; les pools ferriques hémique et non hémique. Le fer hémique présent dans l'hémoglobine et la myoglobine est bien absorbé et relativement peu touché par la composition des aliments. Par contre, le fer non hémique présent dans les légumes, les céréales et quelques aliments d'origine animale est mal absorbé et nettement influencé par des substances facilitatrices ou inhibitrices,
- 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.

1.7.2 Traitement curatif

1.7.2.1 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,...).

1.7.2.2 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.

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

1.7.2.3 Evolution ou traitement

- amélioration clinique avec reprise de l'appétit, recoloration cutanée et meilleur caractère,

- crise réticulocytaire entre 5^e et 10^e 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.

1.7.3 Traitement d'une étiologie

2 Anémies hémolytiques

2.1 Anémies hémolytiques constitutionnelles

Les anémies hémolytiques constitutionnelles :

sont des maladies héréditaires qui se manifestent plus ou moins tôt chez l'enfant,

sont dues à une obstruction des globules rouges par un mécanisme corpusculaire génétiquement déterminé,

ont des manifestations communes à côté de leur spécificité : une anémie, un ictère et souvent une splénomégalie,

se subdivisent en trois groupes selon l'anomalie responsable : la membrane, l'hémoglobine et les enzymes érythrocytaires.

2.1.1 Anomalie de la membrane (maladie de Minkowski-Chauffard)

La **maladie de Minkowski-Chauffard** ou **sphérocytose héréditaire** est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de la membrane du globule rouge dans les pays d'Europe du Nord.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dans au moins 75 % des cas (déficit en spectrine b ou en protéine 3), à

transmission autosomique récessive (déficit en spectrine a ou en protéine 4.2) ou liée à une mutation dans quelques cas.

2.1.1.1 Diagnostic positif de la forme typique

2.1.1.1.1 Clinique

Les manifestations initiales peuvent apparaître de la naissance à l'âge adulte mais elles surviennent préférentiellement durant l'enfance. Elles sont dominées par l'anémie, l'ictère, et la splénomégalie. Le tableau est cependant variable :

les enfants sont parfois asymptomatiques

troubles de l'état général : épisodes de fatigue, irritabilité, pâleur au moment des crises de déglobulisation. Celles-ci sont souvent favorisées par une surinfection virale.

l'ictère : en règle peu intense, il s'accroît lors des épisodes de déglobulisation.

la splénomégalie : modérée, sans corrélation entre sa taille et la sévérité de l'hémolyse.

2.1.1.1.2 Examens biologiques

- anémie normocytaire modérée ou sévère à l'occasion des épisodes de déglobulisation. Le taux d'hémoglobine est parfois normal (anémie compensée).

- sphérocytose

- les réticulocytes sont toujours augmentés, quel que soit le taux d'hémoglobine

- la résistance osmotique aux solutions hypotoniques est diminuée mais ce test n'est pas pathognomonique de la maladie.

- l'étude de l'autohémolyse spontanée in vitro à 37° (test de Dacie) montre une augmentation de la destruction spontanée des hématies ;

l'autohémolyse est prévenue par l'addition de glucose,

- le myélogramme montrerait une hyperplasie érythroblastique

- la bilirubine indirecte est augmentée de façon variable, l'haptoglobine est diminuée. Le fer sérique est normal ;

- l'étude isotopique des hématies montre une diminution de la 1/2 vie (10 à 15 jours) avec une sequestration splénique. Cet examen est rarement fait pour le diagnostic mais parfois avant la splénectomie.

2.1.1.1.3 Le diagnostic repose sur :

- la notion d'une anémie hémolytique avec sphérocytose,

- les antécédents familiaux,

- la diminution de la résistance osmotique aux solutions hypotoniques

- absence d'anomalies des autres examens : électrophorèse de l'hémoglobine, enzymes érythrocytaires, coombs négatif.

2.1.1.2 Formes cliniques

2.1.1.2.1 A révélation néonatale

Un ictère hémolytique néonatal avec un test de Coombs négatif est évocateur. Il peut nécessiter une photothérapie ou une transfusion d'échange. Le diagnostic, souvent difficile en période néonatale, est réalisé à partir de 6 mois. Le diagnostic différentiel se pose avec l'incompatibilité ABO foetomaternelle dans les groupes sanguins. Ces formes à révélation précoce ne sont pas plus sévères après la période néonatale.

2.1.1.2.2 Formes graves

Une faible proportion des enfants (< 5 %) ont une forme grave. Les épisodes de déglobulisation fréquents et importants nécessitent des transfusions. La répétition des transfusions peut être une indication à faire une splénectomie.

2.1.1.2.3 Formes modérées

Ces formes sont souvent asymptomatiques et découvertes devant une splénomégalie modérée ou une lithiase biliaire durant l'enfance ou à l'âge adulte.

2.1.1.2.4 Formes selon l'évolution

- crises de déglobulisation : accès d'hémolyse avec ictère et douleur abdominale à l'occasion d'un épisode infectieux. Ces accidents sont habituels, de fréquence variable et souvent modérés. Toutefois, une déglobulisation importante peut nécessiter une transfusion.

- crises aplasiques : moins fréquentes mais plus graves. Ce sont des crises d'érythroblastopénie transitoires souvent dûes au parvovirus B19. Le tableau est celui d'une anémie non régénérative pendant quelques jours.

- lithiase vésiculaire : se rencontre surtout chez l'adolescent et l'adulte mais est possible chez l'enfant. Elle est la conséquence de l'hémolyse chronique.

2.1.1.3 Diagnostic différentiel

- Le diagnostic positif est en règle facile : notion familiale, fragilité osmotique des érythrocytes. Il peut être plus difficile dans certaines situations : période prénatale, crises aplasiques, et formes modérées.

- Le diagnostic différentiel se pose avec les autres anomalies membranaires dont l'elliptocytose héréditaire.

2.1.1.4 Conduite à tenir

- transfusion en cas de déglobulisation sévère ou de crises aplasiques

- splénectomie : elle est indiquée chez la plupart des enfants âgés de plus de 6 ans, après avoir effectué une vaccination contre le pneumocoque.

L'indication est exceptionnelle avant l'âge de 6 ans et discutée dans les formes bien tolérées découvertes tardivement. Après splénectomie, l'enfant va très bien. Il reçoit une antibioprophylaxie par la pénicilline jusqu'à l'âge de 10 ans mais il reste prédisposé aux septicémies.

2.1.2 Anomalies de l'hémoglobine

2.1.2.1 Les thalassémies

Les thalassémies sont des anémies héréditaires. Elles se caractérisent par une diminution ou une absence de synthèse des chaînes α (α thalassémies) ou des chaînes β (β thalassémies) de l'hémoglobine. Les autres chaînes sont normales. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif. Le diagnostic anténatal est possible.

2.1.2.1.1 Les thalassémies b

Elle est particulièrement fréquente dans le bassin méditerranéen.

2.1.2.1.1.1 Forme homozygote (maladie de Cooley)

La maladie est habituellement diagnostiquée entre 6 mois et 2 ans quand l'anémie physiologique du nouveau-né ne se répare pas.

Signes cliniques :

- Pâleur : constante souvent associée à un ictère conjonctival
- Hépatosplénomégalie : modérée chez les sujets jeunes, elle peut devenir volumineuse et gênante chez les enfants mal transfusés.
- le faciès est particulier en raison de l'hyperplasie érythroïdique : élargissement des os malaires, hypertélorisme, aplatissement de la base du nez, protrusion du rebord du maxillaire supérieur et de la lèvre supérieure. Ces anomalies sont réduites voire absentes chez les enfants bien transfusés.
- retard staturo-pondéral : parfois dès les premiers mois de vie.

Signes radiologiques :

Ils peuvent être présents dès les 6 premiers mois de vie mais surtout à partir d'un an. Comme les anomalies morphologiques, ils sont réduits ou absents si le taux d'hémoglobine est maintenu près de la normale.

- élargissement de la voûte du crâne avec des striations (aspect en poil de brosse)
- ostéoporose et aspect aréolaire de l'os
- amincissement des corticales
- le scanner a été utilisé pour évaluer la surcharge en fer de divers organes.

Les signes biologiques :

- anémie hypochrome et microcytaire, constante et importante. Le taux d'hémoglobine varie entre 50 et 90 g/l et le volume globulaire moyen est inférieur à 60 fl.
- les réticulocytes sont modérément augmentés, 2 à 6 %, ce qui témoigne d'une érythropoïèse inefficace en raison de la précipitation de chaînes α dans les érythroblastes.
- le myélogramme : la moelle est très riche avec hyperplasie érythroïde.
- la bilirubine est augmentée
- le fer sérique et la ferritine sont élevés
- l'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic avec la présence constante d'un pourcentage élevé d'HbF : HbF = 20 à 100 %, HbA2 = 2 à 7 %, HbA1 = parfois présent.

Evolution :

Les complications sont liées à l'hypoxie chronique et à la surcharge en fer. Avec un support transfusionnel bien conduit, les décès de la première décennie sont rares. La surcharge en fer est responsable de complications : retard pubertaire, retard de croissance, insuffisance thyroïdienne et surrénalienne, atteinte hépatique et insuffisance cardiaque.

Traitement :

- Transfusions régulières pour maintenir un taux d'Hb \geq 10 g/dl avec une chélation du fer par Deferoxamine.
- splénectomie en cas de splénomégalie massive avec hypersplénisme.
- transplantation médullaire allogénique est le seul traitement efficace.

2.1.2.1.1.2 Thalassémie intermédiaire

Les manifestations cliniques se situent entre la thalassémie majeure et le trait thalassémique.

Données génétiques :

Il s'agit d'un groupe hétérogène avec divers déterminismes génétiques :

- b thalassémie homozygote : expression résiduelle du gène b
- d b thalassémie
- b thalassémie hétérozygote.

Diagnostic et évolution :

Ce sont les signes d'une maladie de Cooley atténuée. L'asthénie, la splénomégalie et les anomalies morphologiques sont moins importantes. Le taux d'hémoglobine se maintient entre 70 et 90 g/l et souvent au dessus de 10 g/l.

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine : HbF = 20 à 100 %, HbA2 = 1 à 7 %, HbA1 = 0 à 80 % selon le génotype.

Le pronostic est bien meilleur que dans la forme majeure. Cette forme est compatible avec une croissance et un développement normaux. Une surcharge en fer est possible.

Traitement :

- si le patient maintient son taux d'hémoglobine à au moins 70 g/l, il n'est pas transfusé.
- un support transfusionnel est parfois nécessaire à l'âge adulte.
- la splénectomie est indiquée si la splénomégalie est volumineuse avec un hypersplénisme.

2.1.2.1.1.3 Thalassémie mineure (trait thalassémique)

Cette forme est présente chez les hétérozygotes.

Diagnostic positif :

- Elles sont généralement asymptomatiques. Parfois ces enfants sont pâles, se plaignent de fatigabilité avec une rate légèrement palpable.
- Il existe une pseudo-polyglobulie associée à une discrète anémie hypochrome et microcytaire. On peut noter sur le frottis une anisocytose et des cellules cibles. Le fer sérique est normal. L'électrophorèse montre une augmentation de l'hémoglobine A2, 4 à 8 % ($N \leq 3,5$ %).

Evolution :

Cette forme est bien tolérée et souvent découverte fortuitement lors d'une numération faite lors d'un bilan systématique.

Diagnostic différentiel :

Il faut d'abord éliminer la carence en fer par un dosage du fer sérique et de la sidérophiline. La microcytose est souvent plus importante dans la thalassémie.

Une fois éliminée une carence en fer, on effectue une électrophorèse de l'hémoglobine. Il faut se rappeler qu'une carence en fer sous-estime le taux d'HbA2.

2.1.2.1.2 Les thalassémies a

Elles se rencontrent surtout en Extrême-Orient. Les a thalassémies s'expriment selon 4 formes cliniques, selon le nombre de gènes défectueux ou absents. Ces gènes sont portés par le chromosome 16.

- **Porteurs silencieux**

- **Trait a thalassémique**

- **Anasarque foetoplacentaire de Bart**

Il s'agit d'un anasarque foetoplacentaire identique à celui de la maladie rhésus. L'enfant est prématuré et souvent mort-né. La mort est constante. Il existe une anémie sévère. N'ayant pas de chaîne a, le sang contient Hb Bart (g 4), HbH (b4) et un peu d'Hb Portland (Z2g2).

- **Hémoglobine H**

Le tableau clinique évoque une maladie de Cooley atténuée. A la naissance, c'est une anémie très hypochrome.

L'hémoglobine varie de 70 à 100 g/l avec des épisodes de déglobulisation possibles. Le taux d'HbH varie de 3 à 30 % selon les cas. Cette hémoglobine a une forte affinité pour l'oxygène et n'a pas d'effet Bohr, donc peu fonctionnelle.

Ces patients ont une vie normale avec quelques précautions.

2.1.2.2 La Drépanocytose

La drépanocytose est une hémoglobinopathie très fréquente dans certains pays, en particulier l'Afrique sub-saharienne et ses migrants. C'est une anomalie de structure de l'hémoglobine, lié à un changement du 6ème acide aminé de la chaîne b : acide glutamique par de la valine. Cette hémoglobine se polymérise lors de l'hypoxie, ce qui entraîne des microthromboses. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

2.1.2.2.1 Forme homozygote

2.1.2.2.1.1 Signes cliniques

Les nouveau-nés ne sont pas anémiques à cause de l'effet protecteur de l'HbF. Les premiers signes apparaissent vers le deuxième ou troisième trimestre. Les manifestations sont variables. Certains sont asymptomatiques tandis que d'autres sont accablés d'épisodes douloureux.

Signes d'anémie hémolytique :

- pâleur avec subictère.
- splénomégalie : constante et modérée jusque l'âge de 5 ans. Elle involue par la suite.
- hépatomégalie, souvent importante.

Crises drépanocytaires :

- crises douloureuses vaso-occlusives : Elles sont aiguës, douloureuses, dues à une falciformation intravasculaire responsable d'un infarctus tissulaire. Les douleurs osseuses sont fréquentes, en particulier les mains et les pieds avant

l'âge de 5 ans. Les crises douloureuses ostéo-articulaires peuvent s'accompagner de fièvre et simuler une ostéomyélite ou un rhumatisme articulaire aigu. Les douleurs thoraciques et abdominales, des accidents vasculaires, neurologiques sont classiques.

- crises de séquestration splénique : séquestration massive d'hématies dans la rate responsable d'une anémie sévère avant l'autosplénectomie, parfois responsable de mort.

- crises d'érythroblastopénie, souvent favorisées par des infections bactériennes ou virales.

Lésions viscérales et osseuses :

Lors de l'évolution, tous les viscères peuvent être touchés par des microthromboses.

L'infection :

C'est une cause habituelle de mort. Les germes le plus souvent en cause sont : pneumocoque, l'hémophilus influenzae, les salmonelles et le mycoplasme. Les ostéomyélites, les septicémies, les méningites sont habituelles.

2.1.2.2.1.2 Signes biologiques

Biologie standard :

- anémie constante avec une hémoglobine entre 60 et 80 g/l, généralement bien tolérée,

- bilirubinémie élevée,

- réticulocytes élevés : 20 à 30 %,

- présence d'hématies falciformes sur lame. Cette déformation peut être majorée en privant les hématies d'oxygène (test de Emmel).

Electrophorèse de l'hémoglobine :

- HbS > 50 % avec présence d'un taux variable d'HbA2 et d'HbF.

2.1.2.2.1.3 Traitement

Il existe un pic de mortalité entre 1 et 3 ans causé par l'infection. Avec une prise en charge précoce, la probabilité de survie à l'âge de 20 ans est de 85 %.

- surveillance régulière : fréquence des complications, prise en charge familiale et scolaire.

- vaccination contre le pneumocoque, l'hémophilus et l'hépatite B

- prophylaxie par la pénicilline

- traiter les crises douloureuses : hydratation et analgésiques

- transfusion : crise de déglobulisation ou de séquestration, préparation à une chirurgie.

- L'hydréa est utilisé dans les formes particulièrement sévères.

2.1.2.2.1.4 Diagnostic anténatal

Il est possible sur sang foetal en mesurant la synthèse de globine ou mieux par amniocentèse et biopsie de trophoblastes pour obtenir l'ADN.

2.1.2.2.2 Forme hétérozygote

L'enfant atteint d'une forme hétérozygote présente rarement des signes cliniques. Des accidents paroxystiques modérés peuvent toutefois survenir tels que des douleurs abdominales lors des hypoxies : avion mal pressurisé, anesthésie générale, plongée sous-marine.

L'anémie est inconstante. Le diagnostic repose sur le test de falciformation et surtout sur l'électrophorèse de l'Hb avec un taux HbS < 50 %.

La drépanocytose hétérozygote ne nécessite aucun traitement.

2.1.3 Déficits enzymatiques

2.1.3.1 Déficit en G 6 PD

Le G 6 PD intervient dans la voie des pentoses. La majorité des enfants porteurs de ce déficit n'ont pas d'anémie. Elle est déclenchée par un agent extérieur. Le gène codant par la G6PD (Gd) est étroitement lié à ceux qui codent pour le facteur VIII et les pigments de la rétine. Le déficit en G6PD est dû à des anomalies de structure plutôt qu'à une diminution du nombre des molécules normales. C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au sexe.

2.1.3.1.1 Facteurs déclenchant l'hémolyse

La sensibilité des sujets est variable vis à vis des agents hémolysants.

- médicaments,
- aliments : fèves,
- infections virales, acidose diabétique.

2.1.3.1.2 Signes cliniques

En période néonatale, le déficit peut se révéler par une jaunisse qui débute vers les 2ème ou 3ème jours de vie ; la jaunisse est plus importante que ne le laisserait supposer l'anémie. Les formes modérées ne nécessitent pas de traitement ; une photothérapie est indiquée dans les formes intermédiaires et une transfusion d'échange dans les formes graves car l'hyperbilirubinémie néonatale peut entraîner des séquelles neurologiques.

Un enfant avec un déficit en G6PD est cliniquement et hématologiquement normal la plupart du temps. Quelques heures après la prise d'un agent déclenchant (médicaments, fèves), survient une crise brutale d'hémolyse avec fièvre, céphalées, douleurs abdominales et lombaires, hémoglobinurie (urines de couleur rouge sombre, coca cola ou porto). Puis l'ictère devient évident avec une splénomégalie modérée.

La variante B(-) de type méditerranéen est plus bruyante que le type A(-) du sujet noir.

2.1.3.1.3 Le diagnostic

- au moment des crises, la déglobulisation est souvent sévère et les réticulocytes sont augmentés. Entre les crises, le taux des érythrocytes est normal,
- génétique : transmission récessive liée au sexe,
- le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en G6PD. La réticulocytose augmente l'activité enzymatique de sorte qu'il faut en tenir

compte dans l'interprétation des résultats. Chez les hétérozygotes, le taux de G6PD est intermédiaire entre un taux normal et un déficit complet.

2.1.3.1.4 Le traitement

- transfusion lors de la déglobulisation sévère et parfois transfusion d'échange en période néonatale.

En dehors des crises, l'enfant va bien.

- Le traitement est surtout préventif : exclusion des fèves, ne pas prendre certains médicaments dont la liste est remise au porteur du déficit.

2.1.3.2 Déficiences en pyruvate kinase et autres désordres de la glycolyse

Ces déficiences sont rares, de transmission autosomique récessive ou dominante.

Dans la forme homozygote, ils se manifestent par une anémie hémolytique chronique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'anémie hémolytique et l'absence ou une diminution importante de l'activité enzymatique.

Des transfusions sont souvent nécessaires en raison de l'hémolyse. La splénectomie est indiquée en cas de splénomégalie avec hypersplénisme.

En conclusion, l'orientation vers une anémie hémolytique constitutionnelle est souvent facile en raison du caractère ethnique, familial, l'absence de maladie associée et la négativité du test de Coombs. Trois examens permettent le diagnostic : étude de la résistance osmotique des érythrocytes aux solutions hypotoniques, électrophorèse de l'hémoglobine, mesure des activités enzymatiques et en particulier la G6PD chez les garçons.

2.2 Anémies hémolytiques acquises

L'hémolyse est de type extracorporelle. Deux types d'hémolyse peuvent survenir :

hémolyse intravasculaire : pâleur intense, polypnée, tachycardie, fièvre, douleurs diffuses, urines rouges ou noires. L'anémie est sévère.

hémolyse extravasculaire : pâleur, ictère, splénomégalie, bilirubine élevée.

2.2.1 Anémies hémolytiques immunologiques

2.2.1.1 Accidents transfusionnels

Ces accidents rares peuvent survenir en cas d'erreurs transfusionnelles ou chez les polytransfusés. Les transfusions de sang total avec un anticorps immuns (donneurs dangereux) pourraient être dangereuses.

2.2.1.2 Anémie par incompatibilité foetomaternelle

Il s'agit d'alloanticorps.

2.2.1.3 Anticorps immunoallergiques

Le médicament joue le rôle d'antigène. Ces étiologies sont exceptionnelles chez l'enfant. Le test de Coombs peut être transitoirement positif. Les médicaments incriminés : antibiotiques de type pénicilline, PAS, sulfamides, antihistaminiques, chlorpromazine, quinine.

2.2.1.4 Anémies hémolytiques auto-immunes

2.2.1.4.1 Clinique

C'est la survenue d'un tableau d'anémie aiguë brutale : pâleur, asthénie, fièvre, ictère, parfois splénomégalie et hémoglobinurie. Ce tableau peut être isolé ou associé à des signes infectieux.

2.2.1.4.2 Biologie

- anémie hémolytique.
- test de Coombs direct : positif (C, IgG ou IgM).

2.2.1.4.3 Recherche d'une étiologie

- infection O.R.L. : la recherche virale est souvent négative.
- mycoplasme pneumo : pneumopathie (agglutines froides).
- divers agents viraux.
- idiopathique.

2.2.1.4.4 Traitement

- transfusions souvent répétées.
- exsanguino-transfusion, plasmaphérèse, immunoglobines intra-veineuses en cas d'anémie grave.
- corticoïdes : 2 mg/kg/j.

2.2.1.4.5 Evolution

- aiguës transitoires guérissant en 2 à 3 mois.
- chroniques : le test de Coombs reste positif et l'hémolyse persiste. La splénectomie peut être induite.

2.2.2 Anémies hémolytiques non immunologiques

2.2.2.1 Anémies hémolytiques et parasitaires

Les septicémies, bactériennes ou parasitaires peuvent être en cause. La recherche de parasites intraérythrocytaire (goutte épaisse) permet facilement le diagnostic d'accès palustre.

2.2.2.2 Anémies hémolytiques toxiques

En dehors des substances nocives rapportées dans les déficits en G 6 PD ou lors d'hémolyses par anticorps immunoallergiques, il faut citer : tétrachlorure de carbone, venins de serpent et champignons, eau distillée en I.V.

2.2.2.3 Syndrome hémolytique et urémique

Ce syndrome survient quelques jours après une gastroentérite fébrile associant une anémie hémolytique et une insuffisance rénale. Le traitement est uniquement symptomatique : transfusion, diurétiques ou dialyse. L'évolution dépend de la récupération de la fonction rénale, le risque étant l'insuffisance rénale chronique.

2.2.2.4 Anémies hémolytiques des prothèses cardiaques

2.2.2.5 Maladie de Marchiafava - Micheli

C'est l'hémoglobinurie nocturne paroxystique. Le diagnostic repose sur le test de Ham et Dacie mettant en évidence l'augmentation de l'hémolyse en milieu acide.



illustration d'un GR atteint de malaria

ANEMIE HEMOLYTIQUE ou AHAI Exemple type de Bilan de départ et prise en charge:

- Sang complet - Réticulo. - Haptoglobine - Bili. – LDH – Ac. folique – Vit.B12
- Coombs direct - Anticorps anti-G.R. irréguliers - Agglutinines froides
- Frotti sanguin : morphologie des G.R. - Résistance globulaire - Electrophorèse de l'Hb
- Ig A-G-M - Anticorps anti-nucléaires - Anticorps anti-DNA
- Sérologies rougeole, varicelle, oreillons, hépatite A, hépatite B, EBV, CMV, mycoplasme
- Sérothèque (10ml sur tube sec, à conserver dans le frigo des S.I.E, avec date et nom)
- RU SU

! Myélogramme avant toute corticothérapie

Attitude si anémie hémolytique auto-immune :

→ Ig 1g/kg/j IV lente (min. 5h) 2 jours de suite.

→ Corticoïdes : Solu-Médrol 2mg/kg/j IV.

Si Hb < 7gr/l et mauvaise tolérance clinique ® Transfusion de culot globulaire.irradié déleucocyté

Prévenir la tranfusion qu'il s'agit d'une A.H.A.I.

Attention aux réactions transfusionnelles !

Suivre : Sang complet - Réticulo.

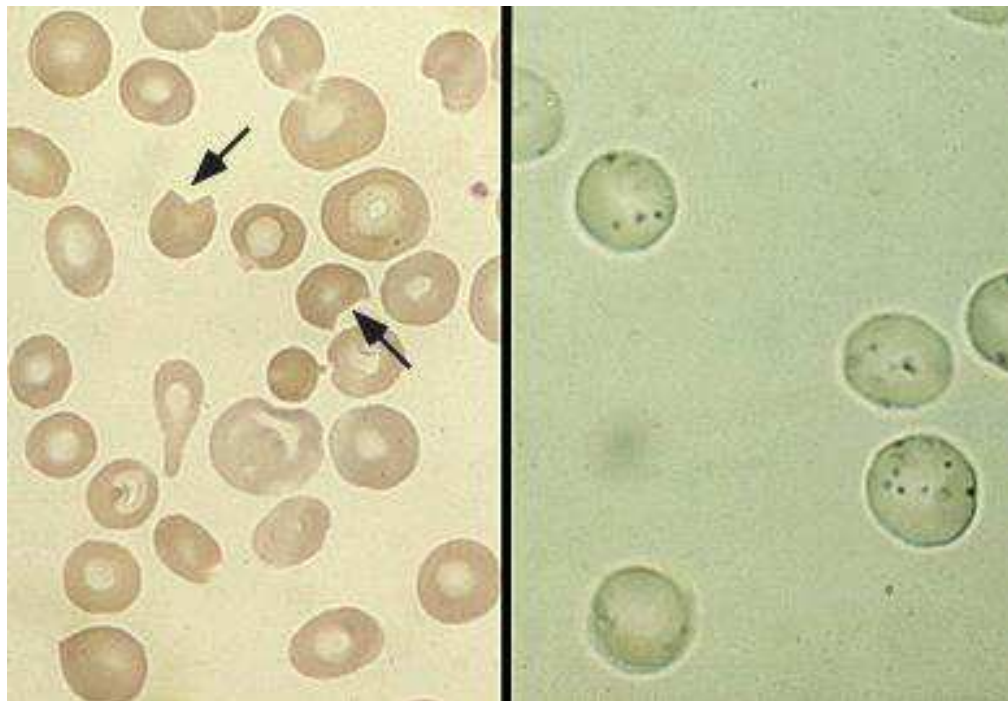


Figure: corpuscules de Heinz de l'anémie hémolytique

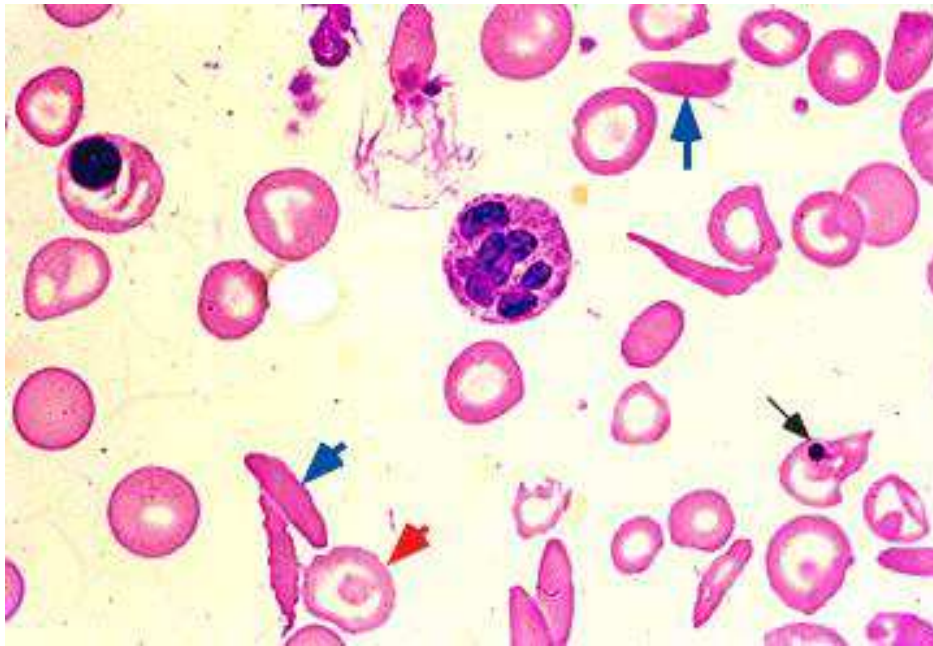


Figure frottis d'une anémie falciforme

DREPANOCYTOSE Protocole de traitement " aigu "

Indications :

Crise vaso-occlusive. Séquestration splénique. Acute chest syndrome. AVC.

...

Principes de base :

Hydrater (2000 ml / m²).
Eviter et / corriger l'acidose
Oxygéner.
Traiter la douleur.
Traiter l'infection.
Eviter l'hypothermie.

En pratique :

→ **Hyperhydratation alcaline** = [Perfusion G5% - LP $\frac{3}{4}$ - $\frac{1}{4}$] 2 l / m² / 24 h

+ Bicar.Na⁺ 3 mEq / kg / 24 h (NaHCO₃ 8.4 % : 1 mEq = 1 ml)
pH urinaire doit > 7

→ **Antibiotiques** = Augmentin^o ou Claforan^o IV

→ **Antidouleurs** = Paracétamol □□ Tramadol □□ Morphinés si nécessaire ; !

Pas d'aspirine !

→ **O₂** si acute chest syndrome ou insuffisance respiratoire

→ **Transfusion** : si chute de l'Hb < 8 gr., séquestration splénique, AVC, ou acute chest syndrome = Culot globulaire déleucocyté irradié

Maladie hémorragique du nouveau-né

Elle correspond à une exagération des modifications transitoires et physiologiques de la coagulation.

1 Rappel de la situation hémostatique du nouveau-né

L'hémostase du nouveau-né dépend de l'âge gestationnel et post-natal des enfants. Les prélèvements sont souvent plus difficiles nécessitant des microtechniques. Les protéines de la coagulation ne traversent pas la barrière placentaire ; elles apparaissent à la 10ème semaine d'âge gestationnel et augmentent progressivement selon l'âge gestationnel.

1. Les taux des facteurs vitamine K dépendants et synthétisés par le foie (II, VII, IX et X) sont diminués chez le nouveau-né normal à terme ($35\% \pm 10$) et davantage chez le prématuré. Ces facteurs du complexe prothrombinique remontent à partir de J5 et atteignent les taux des adultes entre 3 et 6 mois. Ce déficit est dû à l'immaturité hépatique et une hypovitaminose K;

2. Certains facteurs sont normaux : facteurs V, VII, Willebrand (vWF), WIII et fibrinogène.

3. Le taux des plaquettes est normal. L'agrégation dépend de l'activateur. Toutefois, la rétraction du caillot dépendant des plaquettes est normale.

2 Diagnostic positif de la maladie hémorragique du nouveau-né

2.1 Signes cliniques : manifestations hémorragiques

L'examen clinique apprécie le lieu, le siège, la date de survenue et le caractère isolé ou non de l'hémorragie.

2.1.1 Les formes classiques

Les signes hémorragiques apparaissent entre les 2^e et 5^e jours.

2.1.1.1 Les hémorragies digestives :

De beaucoup les plus fréquentes : méléna plus ou moins abondant, survenant généralement les 2^e et 3^e jours de vie. Il existe probablement de nombreuses formes occultes non diagnostiquées.

L'hématémèse est également fréquente et très souvent le début de la maladie est marqué par un vomissement qui teinte l'oreiller et inquiète beaucoup la mère. Il doit être différencié du sang dégluti d'origine maternelle.

2.1.1.2 Les hémorragies ombilicales

Elles apparaissent au 2ème jour. Il s'agit souvent d'un suintement continu difficile à arrêter.

2.1.1.3 Les hémorragies cutanées

Elles sont plus rares : ecchymoses ou hématomes.

2.1.1.4 Le céphalématome

Il peut être une manifestation de la maladie hémorragique. Rappelons qu'il se différencie de la bosse séro-sanguine par le fait qu'il occupe le territoire d'un os de la voûte crânienne et ne chevauche pas les sutures. Rappelons également qu'il s'associe souvent à des lésions hémorragiques intra-crâniennes.

2.1.1.5 Les hémorragies intra-crâniennes

Hémorragies méningées, hématomes sous-duraux qui peuvent avoir des conséquences ultérieures. Il existe souvent dans ce cas des hémorragies rétiniennes.

2.1.1.6 L'hématome du cuir chevelu

Il constitue une forme particulière qu'il ne faut pas méconnaître, car cet hématome peut retirer un tiers du volume sanguin et créer un état d'anémie aiguë. On le diagnostique par l'aspect épaissi du cuir chevelu dans sa totalité.

2.1.2 Forme précoce

Il s'agit souvent d'une hémorragie sévère survenant les 24 premières heures et souvent secondaire à une prise médicamenteuse de la mère (antivitamine K, anti-convulsivants, rifampicine, INH)

2.1.3 Forme tardive

Elle survient au-delà de la première semaine chez des enfants nourris au sein. Ces formes sont souvent associées à une maladie sous-jacente : diarrhée chronique, maladie coeliaque.

2.2 Signes biologiques

Ils se traduisent par :

- une baisse importante du T.P.
- un effondrement des facteurs vitamine K-dépendants : II, VII, IX et X. Le facteur V est normal.

- dosage des formes décarboxylées des facteurs vitamine K dépendants (PIVKA).

3 Traitement

3.1 Traitement préventif

Il faut donner systématiquement à tous les nouveau-nés, le premier jour de la vie, de la vitamine K, à la dose de 1 à 2 mg/kg. En fait, on propose 1 mg en I.M ou 5 mg per os en une prise. Pendant l'allaitement maternel, il est conseillé de prescrire 1 mg de vit K per os par semaine.

3.2 Traitement curatif

Il consiste à :

- compenser l'anémie liée à l'hémorragie avec des transfusions de culot dont la quantité est fonction de l'importance de l'hémorragie et variable selon le degré de l'anémie jugée par le taux d'hémoglobine. Ceci est rare.
- restaurer l'hémostase :
 - vitamine K1 en intraveineux lent ou en sous-cutané : 10 à 20 mg.
 - plasma frais (20 à 30 ml/kg) congelé,
 - facteur IX.

4 Diagnostic différentiel

4.1 Autres déficits en facteurs vitamine K dépendants

Liés soit à une carence vitaminique, soit à une insuffisance hépatique.

4.1.1 L'avitaminose K

Elle peut se voir lorsque la mère est traitée par des antivitamines K. La maladie survient précocement dès le 1er ou le 2ème jour

4.1.2 L'ictère cholestatique du nouveau-né

Dans ce cas, existent des carences par mal-absorption et le déficit peut être corrigé par la vitamine K intra-veineuse.

4.1.3 L'insuffisance hépato-cellulaire

Le déficit des facteurs vitamine K dépendants n'est pas corrigé par l'injection intra-veineuse de vitamine K et le facteur V est diminué.

4.2 Thrombopénies

Les thrombopénies peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies de l'hémostase.

4.2.1 Isolées

Les manifestations hémorragiques se traduisant par un purpura, prédominant au niveau du tronc, il peut être associé à une hémorragie viscérale. Quatre étiologies sont plus fréquentes :

1. Infections : soit une foetopathie, soit une infection néonatale. Il existe généralement une hépatosplénomégalie ;

2. Immunologiques : l'examen clinique de l'enfant normal ; les manifestations hémorragiques sont souvent précoces, mais deux mécanismes sont possibles :

- auto-anticorps antiplaquettes maternels transmis. Le taux des plaquettes de la mère est normal ou diminué. La thrombopénie néonatale peut survenir dès la naissance ou au cours de la première semaine.
- allo-immunisation anti-plaquettes : le taux des plaquettes de la mère est normal.

3. Associée à des malformations congénitales :

- rubéole (origine centrale) ;
- aplasie radiale (aplasie améga-caryocytaire) ;
- hémangiome géant (consommation locale de plaquettes).

4. Toxiques : médicaments donnés à la mère : la quinine et les diurétiques thiazidiques. A noter que l'acide acétylsalicylique (Aspirine[®]) ne donne pas de thrombopénie, mais il a une action anti-agrégante ; risque immunoallergique de l'aspirine.

4.2.2 Thrombopénie associée à d'autres facteurs déficitaires

1. Syndrome de coagulation intravasculaire disséminée : il se produit une consommation de facteurs de l'hémostase. La C.I.V.D. entraîne une hémorragie et des thromboses artériolocapillaires responsables d'anoxie. Les circonstances de survenue sont diverses : anoxie néonatale, collapsus, hypothermie, infections, détresse vitale. Le syndrome hémorragique est important : purpura, saignement aux points de piqûre, saignement nasal, larges ecchymoses. Le tableau biologique précoce associe : thrombopénie, chute des facteurs V, VIII et XIII, chute du fibrinogène, augmentation des produits de dégradation de la fibrine.

2. Insuffisance hépato-cellulaire sévère : il existe une atteinte successive des facteurs VII, II, V et I;

4.3 Déficits congénitaux

4.3.1 Déficit en fibrinogène ou en facteur XIII

Hémorragie ombilicale à la chute du cordon ; transmission selon le mode autosomique récessif.

4.3.2 Maladie de Glanzmann

C'est une thrombopathie constitutionnelle avec plaquettes en nombre normal mais le temps de saignement est très allongé. Elle se transmet selon le mode autosomique récessif.

4.3.3 Hémophilie

Elle s'exprime rarement en période néonatale, sauf en cas d'aggravation particulière (circoncision, ponction fémorale). Elle a une transmission récessive liée au sexe.

Conclusion

Il faut penser en premier à la maladie hémorragique mais il ne faut pas oublier la possibilité de maladies plus rares et pour cela :

1. Rechercher les antécédents familiaux de déficits constitutionnels et au besoin, dresser un arbre généalogique,
2. Etudier les antécédents maternels pour rechercher d'une part une prise médicamenteuse, car certaines drogues interfèrent avec les mécanismes de coagulation (acide acétylsalicylique, prométhazine, anticoagulants dicoumariniques, anticonvulsivants barbituriques); d'autre part, des antécédents pathologiques (signes infectieux pendant la grossesse), antécédents de thrombopénie, splénectomie) ;
3. Préciser l'histoire du nouveau-né : les circonstances de l'accouchement seront soigneusement précisées : traumatisme obstétrical, anoxie prolongée. On précisera également si le nouveau-né a reçu de la vitamine K, la maladie hémorragique survenant rarement chez les enfants ayant une prophylaxie correcte dès la naissance.

Hémophilie

C'est une maladie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée au sexe. Il en existe deux variétés, soit un déficit en facteur VIII, soit un déficit en facteur IX.

Les possibilités thérapeutiques substitutives actuelles leur laissent espérer une vie subnormale.

1 Incidence de l'hémophilie

L'incidence est de l'ordre de 1/5 000 garçons. En France, il y aurait 4 à 5000 hémophiles, 40 à 50 naissent chaque année.

Elle se répartit ainsi : hémophilie A (déficit en VIII) = 80 % et hémophilie B (déficit en IX) = 20%.

2 Hérité de l'hémophilie

C'est une maladie à transmission récessive liée au chromosome X. En dehors des cas de mutations -toujours possibles- ces enfants naissent le plus souvent d'un homme normal (XY) avec une femme conductrice (Xh X). Cette figure illustre la transmission :

	X	Y	soit :
Xh	XXh	YXh	• 25% de femmes conductrices
X	XX	XY	• 25% de femmes normales
			• 25% de garçons hémophiles
			• 25% de garçons normaux

Remarques :

- dans les 3/4 des cas, on retrouve des antécédents familiaux,
- il existe deux types de conductrices :
 - les conductrices obligatoires sont "les filles d'un hémophile, les soeurs d'hémophiles qui ont un fils hémophile, les mères des deux ou plus de deux enfants hémophiles patents"
 - les conductrices possibles sont "les filles d'une conductrice obligatoire ou les soeurs d'un hémophile". Le risque génétique entre les deux est différent.

- les associations d'hémophiles paraissent favoriser la survenue de véritables hémophilies féminines (nées de père hémophile et d'une mère vectrice).

3 Manifestations de l'hémophilie

3.1 Clinique

La symptomatologie est identique dans les deux formes ; elle dépend de la sévérité du déficit.

3.1.1 Circonstances de découverte

1- parfois lors d'un examen systématique dans le cadre d'une enquête familiale ou avant une intervention chirurgicale.

2 - le plus souvent, il s'agit de manifestations hémorragiques :

- rares en période néonatale (risque d'hémorragie cérébrale).
- parfois avant 1 an. ; le diagnostic est évoqué lors d'une circoncision rituelle très hémorragique, un volumineux céphalématome, des hématomes récidivants ou au point d'injection des vaccinations, une plaie hémorragique.
- elles apparaissent surtout au moment de la marche où les hématomes et les hémarthroses deviennent de plus en plus fréquents++.

3.1.2 Les manifestations hémorragiques de la forme typique

Les saignements sont surtout profonds, articulaires et musculaires.

3.1.2.1 Les hémarthroses

3.1.2.1.1 hémarthroses aiguës

La première hémarthrose survient souvent après un traumatisme minime mais ultérieurement, elles surviennent spontanément, au moins en apparence. Les genoux, les coudes et les chevilles sont les plus souvent touchés. L'hémarthrose constituée se traduit par :

- la douleur : vive, permanente, exacerbée par la mobilisation et par la palpation. Elle est calmée en quelques heures par la perfusion de fraction anti-hémophilique à dose suffisante.
- le gonflement articulaire est visible et doit être mesuré au mètre ruban en prenant soigneusement les repères,
- l'augmentation de la chaleur locale,
- la limitation des mouvements est liée à l'épanchement intraarticulaire. Le flexum doit être mesuré au rapporteur pour suivre l'évolution.

3.1.2.1.2 arthropathie chronique

Elle est fréquente et secondaire à la récurrence des hémorragies intra-articulaires.

Elle se traduit par une limitation et une déformation de l'articulation ainsi que

par une diminution de la force musculaire. C'est une complication très invalidante à long terme. Le traitement précoce des hémarthroses réduit ce risque.

3.1.2.2 Les hématomes

Un traumatisme est habituel ; la douleur est généralement le signe révélateur : on essaie d'apprécier la tuméfaction et l'état de tension.

3.1.2.2.1 Les hématomes intramusculaires

Leur gravité tient à l'importance de la gaine du muscle. Ainsi les hémorragies dans les muscles à grande gaine (cuisse, fessier, abdominaux superficiels) peuvent entraîner des anémies graves chez le petit enfant. Dans les muscles à petite gaine (face antérieure de l'avant-bras, paume de la main et mollet), les hémorragies entraînent des compressions vasculo-nerveuses (syndrome de Volkman).

L'hématome de psoas est fréquent et le diagnostic difficile avant la phase d'état. Au début, il s'agit d'une douleur modérée au niveau du pli inguinal avec une flexion de la hanche en rotation interne. L'extension est impossible. Une échographie en urgence peut objectiver l'hématome. La complication à redouter est la compression du nerf crural.

Les hématomes rétropéritonéaux sont rares, de diagnostic difficile avec une douleur abdominale mal définie. Une échographie ou un scanner peuvent montrer l'hématome.

3.1.2.2.2 Manifestations hémorragiques diverses

Elles sont fréquentes. Les hématomes du plancher de la bouche ou du cou peuvent entraîner une asphyxie ; hématurie, hémorragie digestive, peau, langue,...

3.1.2.3 Les autres manifestations hémorragiques graves

Elles sont moins fréquentes et souvent post-traumatiques. Elles concernent les viscères profonds et les hémorragies intra-cérébrales. Ces dernières doivent être évoquées après un traumatisme même minime++.

3.1.3 Dans les formes atténuées

Les hémorragies sont minimales ou absentes.

3.2 Biologie

Les facteurs VIII et IX interviennent dans l'élaboration de la prothrombinase par la voie endogène.

Le diagnostic est essentiellement biologique et repose sur des tests simples :

- éléments négatifs : numération des plaquettes, temps de saignement et temps de Quick sont normaux
- éléments positifs :

- allongement du temps de céphaline-Kaolin qui est souvent double ou triple du témoin.

- l'activité des facteurs coagulants VIII ou IX est effondrée.

Ce dosage permet de définir la sévérité :

- taux de facteur $\leq 1\%$ H. majeure
- taux de facteur 1 à 5 % H. modérée
- taux de facteur 5 à 25 % H. atténuée
- taux de facteur 25 à 50 % H. frustrée.

4 Diagnostic différentiel

On discute le diagnostic avec TQ normal et TCK allongé.

4.1 Maladie de Willebrand

- transmission autosomique dominante
- manifestations moins sévères que dans l'hémophilie
- diagnostic :

- TS allongé,
- plaquettes normales,
- TCK allongé,
- VIII antigène ou cofacteur de la ristocétine : diminué.

4.2 Anticoagulants anti-facteurs VIII ou anti IX

Surtout au cours des maladies de système (ex. le lupus) ou après des perfusions de facteurs anti-hémophiliques. Ils se caractérisent par un allongement du TCK.

4.3 Déficit en facteur XI

Exceptionnel.

5 Traitement

5.1 Traitement préventif

5.1.1 Etablir une carte d'affiliation

A l'association des hémophiles où seront consignés toutes les transfusions de produits sanguins et les incidents.

5.1.2 Etablir des règles de conduite :

- toutes les vaccinations sont possibles. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé très précocement,
- interdire des intramusculaires,
- se méfier des médicaments ayant une action sur l'hémostase : aspirine, anti-inflammatoire,

- bien comprimer après une ponction veineuse,
- bonne hygiène dentaire.

5.1.3 Enquête familiale

Pour dépister d'autres hémophiles et les conductrices.

5.1.4 Aborder la possibilité du diagnostic anténatal

Lors du conseil génétique.

Traitement curatif de l'hémophilie

→ TRAITEMENTS DES HEMOPHILES SANS INHIBITEUR

A. Traitement des hémophiles A mineurs :

Lorsque le taux de facteur VIII est supérieur à 5%, on peut utiliser du MINIRIN

(DDAVP), qui relargue les réserves de l'organisme en facteur VIII en augmentant 4 à 10 fois son taux, et entraîne une correction transitoire de l'hémostase. Cela permet la réalisation de gestes simples (extractions dentaires,..)

ou l'arrêt d'un saignement en cours.

- Il est utilisé par voie IV en 30' dans 50 cc de GLUCOSE 5% (ampoule dosée à 4 gamma / 1 ml). En Belgique, il n'existe pas sous forme de spray nasal à concentration autre que celle de l'usage urologique et donc ne convient pas.

- Son intérêt est de ne contenir aucun dérivé humain ou animal.

- La posologie est de 0,3 gamma/kg soit un peu moins d'une ampoule pour 10

kg ; il peut être renouvelé au bout de 12 heures, selon avis médical. Effet maximum après 30 à 60 minutes.

- Risque : flush facial, céphalées

- Précaution : risque de rétention hydrosodée, nécessitant de limiter les apports en boisson ou en perfusion pendant les heures suivantes.

Apport hydrique en fonction du poids et jusqu'à 750 ml/24h pour un adulte et ce jusqu'à la fin du traitement.

Surveiller le poids, les urines et ions sanguins (risque convulsif s/ hyponatrémie).

Il est nécessaire d'effectuer un test thérapeutique « à froid » afin de s'assurer de l'efficacité du Minirin.

Voir résultats à + 1h et + 4h car taux chute.

Si non réponse au Minirin, _ injection F 8

Traitement de l'hémophilie A sévère sans inhibiteur :

- L'injection d'1U/kg de facteur VIII, d'origine plasmatique ou recombinante, augmente le taux de facteur VIII circulant de 2 %. Meilleure Δ de FVIII quand origine plasmatique.

- La demi-vie du facteur VIII est de 8 à 12h environ.

Traitement de l'hémophilie B sévère sans inhibiteur :

- L'injection d'1 unité/kg de facteur IX plasmatique augmente le taux de facteur IX circulant d'environ 1 %

- L'injection d'1 unité/kg de facteur IX recombinant augmente le taux de facteur IX circulant de 0,5 % en moyenne.

- La demi-vie du facteur IX plasmatique ou recombinant est de 12 à 18 h environ.

Hémorragies

- Saignements modérés dans les articulations, muscles ou sous la peau

20 à 40 UI / kg / 12 à 24 h pdt 1 à 3 jours, jusqu'à cicatrisation ou disparition de la douleur

Saignements sévères :

- Hémarthroses

- Hémorragies musculaires

- Hématomes plus importants ou hématome avant-bras , psoas, crural, fessier

- Traumatisme crânien ou abdominal

- Perte de connaissance

- Fractures

- hémorragies digestives

30 à 60 UI / kg

(50 UI/kg) / 12 à 24 h pdt 3 à 4 jours

- Saignements menaçant la vie (face, cou, bouche) 60 à 100 UI / kg / 8 à 24 h \rightarrow disparition de l'hémorragie

Interventions chirurgicales

- Mineures (y compris les extractions dentaires) 30 à 60 UI / kg une seule injection préopératoire (-45')

- Majeures 80 à 100 UI / kg en pré et postopératoire / 8 à 24 h en fonction de l'évolution et jusqu'à cicatrisation puis maintenir traitement minimum encore 7 jours pour que F VIII = 30 à 60 %

PRESENTATION : (selon les marques)

- 250 UI / flacon
- 500 UI / flacon
- 1000 UI / flacon

MODE D'ADMINISTRATION : - I.V.D. lente (2 à 4 ml / minute)

- **Seulement en cas d'intervention conséquente** : en perfusion continue, après un bolus I.V. *Tout arrêt accidentel de la perfusion fait chuter le taux atteint et doit donc être signalé au médecin..*

EFFETS INDESIRABLES :

- Allergie : - Céphalées, petits frissons => diminuer le débit d'injection
- OEdème de Quincke
- Agglutination des Globules rouges dans la seringue ou tubulure en cas de reflux sanguin => ne pas tester le reflux sanguin en cours d'injection
- Inhibiteurs : 5 à 20 % dans l'hémophilie A

Facteur VIII → RECOMBINATE (Baxter)

Hémorragies		
Degré d'hémorragie	Activité	Fréquence des perfusions
Saignements modérés dans les articulations, les muscles ou sous la peau	20 – 40 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 1 à 3 jours
Hémarthroses Hémorragies musculaires Hématomes plus importants	30 – 60 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 3 jours
Saignements menaçant la vie	60 - 100 UI / kg	/ 8 à 24h → disparition de l'hémo.
Interventions chirurgicales		
Mineures (y compris les extractions dentaires)	60 – 80 UI / kg	1 seule injection pré -op.
Majeure	80 – 100 UI / kg	Pré – post op. / 8 à 24h en fonction évolution

Effets indésirables : allergies, inhibiteurs

Facteur IX → BENEFIX (Baxter)

Hémorragies		
Degré d'hémorragie	Activité	Fréquence des perfusions
Saignements modérés dans les articulations, les muscles ou sous la peau	20 - 40 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 1 à 3 jours
Hémarthroses Hémorragies musculaires Hématomes plus importants	30 - 60 UI / kg	/ 12 à 24h pdt 3 jours
Saignements menaçant la vie	60 - 100 UI / kg	/ 8 à 24h → disparition de l'hémo.
Interventions chirurgicales		
Mineures (y compris les extractions dentaires)	60 - 80 UI / kg	1 seule injection pré -op.
Majeure	80 - 100 UI / kg	Pré - post op. / 8 à 24h en fonction évolution

Effets indésirables : allergies, inhibiteurs

B. Prophylaxie

La prophylaxie est utilisée chez les hémophiles sévères sans anticoagulant circulant. Elle n'évite pas tous les accidents hémorragiques ni les saignements à minima. Elle ne permet pas non plus de faire les activités physiques incompatibles avec l'hémophilie.

- Objectif : prévention des saignements articulaires et des lésions qui en résulteraient.
- Maintenir des taux de facteurs de coagulation toujours mesurables (> 1 %)
- Quand commencer ? :

Le premier saignement survient souvent entre l'âge de 12-18 mois et 3-4 ans .

On débute le traitement prophylactique lorsque deux saignements au niveau d'une même articulation se succèdent. La prophylaxie se poursuit jusqu'à l'adolescence.

- Hémo A : facteur XIII : 3 fois par semaine càd tous les 2 jours.

Hémo B : facteur IX : 2 fois par semaine càd tous les 3 Jours.

La dose doit être injectée le matin.

Prophylaxie à long terme chez l'hémophile A sévère : 20 à 40 UI /kg/dose.

(Remarque : chez les jeunes enfants de moins de 6 ans : augmenter les doses

jusque 50 UI / kg)

2) TRAITEMENT DES HEMOPHILES AVEC INHIBITEUR

A. Rappels concernant les inhibiteurs

Aucun traitement n'est aussi efficace que le facteur VIII ou IX

La **découverte d'un inhibiteur** se fait

- soit à l'occasion d'un bilan systématique
- soit devant l'inefficacité d'un traitement par facteur VIII ou IX lors d'un accident hémorragique.

Les **facteurs de risque** principaux sont :

- les hémophiles sévères (50 %, soit un hémophile sur deux !)
(modérés et mineurs ssi porteurs de la mutation intro 22)
- les hémophiles A
- les patients au cours des premiers traitements
- en cas de traitement intensif
- changement de traitement (produit, fréquence, rythme)
- si dans la famille, un membre hémophile a déjà développé un inhibiteur.
- l'hémophile d'origine africaine ou sud-américaine.

La **mesure de l'inhibiteur (titrage de l'anticorps)** est exprimée en Unité Bethesda (UB).

Cette mesure permet de :

a) étudier la possibilité de traiter ou non par du facteur VIII ou IX en cas d'accident hémorragique grave :

La neutralisation de l'anticorps est possible en milieu hospitalier avec des titres allant jusqu'à 10 UB.

b) suivre l'évolution de l'anticorps dans le temps :

- Disparition définitive de l'anticorps => ACC transitoire.
- Diminution progressive pouvant se négativer au bout d'un certain temps ou restant en plateau à un taux +/- élevé.
- Mais chaque stimulation antigénique peut provoquer une nouvelle augmentation de l'anticorps, qui peut être plus élevé que précédemment (*relance anamnétique*).

L'hémophile de type fort répondeur ne pourra plus être traité par du facteur VIII ou IX pendant plusieurs mois.

c) définir les forts répondeurs et les faibles répondeurs :

1 UB = quantité d'anticorps neutralisant 50% de FVIII.

< 5 UB = faible répondeur

> 10 UB = fort répondeur

5-10 UB = à évaluer en réponse anamnétique.

Le système immunitaire du faible répondeur réagit de façon moins violente aux traitements par FVIII ou FIX.

Son traitement modifie peu le titre de l'anticorps qui reste inférieur à 5 UB.

Mais un patient **faible répondeur peut à tout moment devenir fort répondeur** => PRUDENCE !!!

B. Chez l'hémophile avec inhibiteur,

Comment traiter les accidents hémorragiques et les prévenir ?

Quatre catégories de médicaments sont disponibles :

- Les facteurs VIII et IX :

Ces facteurs peuvent être utilisés chez les hémophiles A ou B avec des inhibiteurs de type faible répondeur à condition d'augmenter les doses. Mais il existe toujours la possibilité de voir un anticorps faible devenir fort répondeur.

- Le facteur VII activé recombinant (NOVO-SEVEN®) :

- _ Disponible depuis 1996, il ne relance pas l'anticorps,
- _ Sécurité virale vis à vis des virus humains de par son origine recombinante,
- _ Inconvénient : demi-vie courte = 1h30 à 4h
=> nécessité d'injections répétées toutes les 2 à 4 heures,
- _ Utilisation des voies veineuses +++ => mise en place d'un PAC,
- _ Petits volumes : 0,90 à 120 µgr / kg/ dose,
- _ Risques de thrombose.

- Les complexes prothrombiques activés (FEIBA®) :

- _ Sont des médicaments plasmatiques contenant des traces de VIII et de IX activés => risque de relance de l'anticorps,
- _ D'origine plasmatique (PDS = produit dérivé du sang), mais transmission virale faible,
- _ Risque de thrombose,
- _ Demi-vie = 8 à 12 heures,
- _ 80 U/kg/dose (1000 U = 20 ml).

- Le facteur VIII porcin (HYATEC®) :

- _ rarement utilisé du fait des progrès des autres médicaments,
- _ Croisement anti-VIII porcin et anti-VIII humain,
- _ PDS (càd produit dérivé du sang) où existe le risque de transmission virale.

EN CAS D'ACCIDENT GRAVISSIME, LE MEILLEUR TRAITEMENT COAGULANT RESTE LE F VIII OU F IX.

On peut tenter de saturer l'inhibiteur en apportant des doses massives qui vont neutraliser tout l'anticorps (titre maximal saturable = 10 UB).

On peut également avoir recours à des plasmaphèreses qui vont capturer l'inhibiteur pour permettre de traiter l'hémorragie par du FVIII ou FIX. Cela nécessite des équipes très spécialisées.

En conclusion, chez l'hémophile avec inhibiteur, le traitement des accidents hémorragiques doit être encore plus précoce ; les immobilisations et autres « petits moyens » ont une grande importance.

C. Comment tenter de faire disparaître l'inhibiteur ?

Devant toute apparition d'inhibiteur, l'induction d'une tolérance immune peut être discutée.

L'induction d'une tolérance immune consiste à injecter régulièrement du FVIII ou FIX à un rythme prédéfini allant du quotidien à 3 fois par semaine. Son but est de faire disparaître l'inhibiteur en "désensibilisant", en habituant l'organisme à accepter le FVIII ou FIX.

Cela nécessite souvent la mise en place d'un PAC.

Le succès d'un tel traitement nécessite la compliance de la famille et du patient, et l'organisation des soins à domicile (formation d'une infirmière ou des parents à utiliser le PAC...)

La réussite du traitement par l'induction d'une tolérance immune est de 60 à 90 % dans l'hémophilie A et près de 90 % lorsque l'inhibiteur est récent. D'où l'importance d'un titrage régulier. Par contre, les chances de succès sont nettement inférieures chez l'hémophile B.

HEMOPHILIES en abrégé

- **Hémophilie A** : déficit fact. VIII XR
- **Hémophilie B** : déficit fact. IX XR

- Sévère si < 1 %. Modéré : 2-5 %. Frustré : 6-40 %
- Risque de saignement spontané si < 2 %
- Si saignement : faire remonter à > 30 %

	<u>1/2 vie</u>	<u>Effet</u>	<u>Tt préventif</u>
• <u>Fact. VIII</u> :	8 - 12 h. U/kg/2-3 j	0,5 U/kg ⇒ 1 % fact.	20
• <u>Fact. IX</u> :	12 - 24 h.		20 U/kg/3-4 j

➤ UI à transfuser = pds (kg) x 0.5 x taux désiré (%)

- {
- Risque vital – face, cou, bouche : 50 U/kg/12 h x 2, puis 25 U/kg/12h x 2
 - Avant-bras, psoas, crural, fessier – Hémarthrose – Hémorr. gastro-intestinale : 25 U/kg/12 h x 2, puis 12.5 U/kg/12h x 2
 - Hématome autre : compression
 - Lacération étendue peau – Avt opération : 50 U/kg
- }

• **Hémophilie A :**

- Factane[®] (DCF) 250-1000 UI
- Monoclone P[®] (Centeon) 500-1000 UI } plasma – Ac
monoclonaux
- Hemofil M[®] (Baxter) 250-500-1000 UI

- **Recombinate[®]** (Baxter) 250-500-1000 UI
- Kogenate[®] (Bayer) 250-500-1000 UI
- Kogenate SF[®] (Bayer) : sans albumine } recombinants
- Refacto[®] (Wyeth) 250-500-1000 UI
- Helixate[®] (Aventis) 250-500-1000 UI

• **Hémophilie B :**

- Facteur IX SD[®] (DCF) 250-1000 UI
- Mononine P[®] (Centeon) 250-500-1000 UI } plasma – Ac
monoclonaux

- **Benefix[®]** (Baxter) 250-500-1000 UI } recombinant

von WILLEBRAND

- AD
- 1-2 % de la population
- PFA – TCK – Fact. VIII coagulant – Fact. Von Willebrand Ag – Cofacteur Ristocétine
 - vW > si infection, post-op, stress, grossesse, ...
 - vW < si groupe sanguin O

- Type I : AD – 70 %
Quantitatif
- Type II : AD ou AR
Qualitatif
II A – B – C – D – E – F – G – H – N
- Type III : AR
vW = 0 ⇒ fact. VIII <<

- **MINIRIN® = DDAVP = ADH = Vasopressine**

- I.nasal 100 µg/ml ou 10 µg/spray
- IV/IM/SC 4 µg/ml
- 0.4 µg/kg IV15-30' dans 50 ml LP
 - ⇒ ↑ fact. VIII et vW x 4
 - à répéter après 12 h si nécessaire

- **Facteur von Willebrand SD® (DCF) :**

- Lyophilisé + 40 ml AD
- 40 UI vW et 20 UI fact. VIII / 1 ml ⇒ 800 UI vW et 400 UI fact. VIII / flacon
- 20 – 50 U/kg/8-12 h selon la gravité du déficit

- **Haemate P® (Centeon - Aventis) :**

- 550 UI vW et 250 UI fact. VIII / 10 ml
- 1100 UI vW et 500 UI fact. VIII / 20 ml
- 2200 UI vW et 1000 UI fact. VIII / 30 ml

LE PATIENT HEMOPHILE AUX URGENCES

Généralement, le patient hémophile traite les hémorragies mineures par auto-perfusion à domicile. Toutefois, dans le cas d'une hémorragie importante, spontanée ou sur traumatisme, l'hémophile peut se présenter aux Urgences.

On y rencontre :

- les jeunes patients, pour qui l'affection est nouvelle et inconnue des parents
- les parents ne sachant pas encore administrer le facteur de coagulation
- NB : < 4 ans : infirmières pédiatriques ou pédiatre,
- > 4-5 ans : parents ou soignants,
- > 12-14 ans : patient.
- les jeunes enfants qui, devenant plus mobiles, subissent des chutes plus fréquentes.

La plupart des patients ont peur du service d'urgences :

- l'hémophilie est une maladie rare et donc mal connue de la plupart des médecins.
- Souvent, en l'absence de signes évidents d'hémorragie, on ne croit pas le patient qui réclame un traitement immédiat. Or, il est impératif de traiter dès le soupçon d'hémorragie. L'efficacité du traitement dépend de la rapidité de son instauration car les hémorragies sont de longue durée plutôt qu'intenses.

Si un enfant hémophile se présente aux urgences :

- Installez - le immédiatement. Ne jamais faire attendre un patient hémophile :

- traiter le plus rapidement possible

. Ecoutez le patient et croyez-le. Lorsqu'un enfant méconnu présente de nombreux hématomes, il faut non seulement exclure les sévices corporels, mais aussi effectuer un prélèvement sanguin à la recherche de troubles de la coagulation. (30 % des cas n'ont pas d'antécédents familiaux connus).

- Considérez que toute symptomatologie est la conséquence d'une hémorragie (céphalées...).

- Prévenez le médecin et expliquez qu'il s'agit d'un **patient hémophile.**

Premiers soins :

Repos I glace Contention Elévation

- surélever le membre atteint + compression,
- appliquer de la glace sur l'articulation atteinte ou sur l'hématome ce qui provoquera une contraction musculaire
 - _ moins de sang vers la partie touchée
 - _ diminution de la pression et donc de la douleur
- prise des paramètres importants. Jamais de prise de température rectale.

Anamnèse

Questions à poser d'emblée :

- Type d'hémophilie ? A ou B
- Sévérité de l'hémophilie ? (tjrs la même dans une même famille)
- Présence d'un inhibiteur ou non ?
- Quelle est la substance coagulante utilisée ?
- Nombre d'unités ?
- Tenue du carnet ?
- Prophylaxie ?
- Carte d'hémophile ?

Urgence de la prise en charge thérapeutique

A. Il existe des hémorragies pouvant comporter un risque vital exigeant une

injection immédiate :

- traumatisme crânien,
- céphalée persistante,
- hémorragie oculaire,
- traumatisme au niveau de la gorge,
- traumatisme vertébral,
- traumatisme abdominal,
- violente douleur abdominale,
- hémorragie digestive,
- hémorragie iliopsoatique,
- hémorragie rétro-péritonéale,
- hémarthrose de la hanche,
- hématome important du quadriceps,
- fractures et luxations,
- traumatisme grave : accident de la route, chute dans l'escalier,...

Ces hémorragies nécessitent généralement une hospitalisation.

B. Il existe des hémorragies dangereuses sur le plan fonctionnel :

- aisselle,
- face interne de l'avant-bras,
- paume de la main,
- fesse,
- aine,
- creux poplité,
- mollet.

En raison du risque de compression neurale et vasculaire pouvant atteindre toutes les loges, il faut administrer le facteur de coagulation dès que possible.

Dans ces cas, il faut injecter le facteur de coagulation :

- AVANT que le patient ne se rende aux examens demandés : rx, écho, scan,...
- AVANT tout examen invasif ou traitement tel que : suture, PL, ponction artérielle, placement sonde gastrique.
(- Ne pas attendre le résultat du facteur 8 ou 9).

Quelques hémorragies ne requérant pas l'administration immédiate de facteur de coagulation

Plaies de la bouche et de la langue (sauf frein de la langue et amygdale qui nécessite un facteur de coagulation)

- Rincer la bouche avec de l'eau froide,
- Ne pas s'allonger, se mettre en position assise,
- Comprimer manuellement pendant 10 minutes avec une compresse pliée,
- Faire un bain de bouche avec de l'Exacyl® : ce médicament peut être bu mais il faudra alors respecter la dose de 5mgr/kg/Bain de bouche 4 fois par jour.

L'Exacyl®, inhibiteur de la fibrinolyse, protège le caillot formé, prévient une récurrence du saignement, est surtout utile en cas de saignement des muqueuses.

- Compléter le traitement en suçant des glaces ou des glaçons,
- Ne pas redonner la tétine : le fait de sucer fait re-saigner,
- Alimentation semi-liquide ou mixée et froide pendant au moins 3 ou 4 jours.

Les ecchymoses ou hématomes sous-cutanés :

- Fréquents chez les enfants, non douloureux, disparaissent généralement spontanément,
- Appliquer un cryogel sur l'hématome,
- Masser quelques minutes avec pommade à l'arnica 2 à 4 x/jour,
- Poser un bandage.

Petites coupures et écorchures :

- désinfecter,
- pansement compressif 10 min.

Perte de dent de lait

- Compression locale avec une compresse imbibée d'Exacyl®

Epistaxis

- Rester calme,
- Se moucher énergiquement,
- Rincer la narine qui saigne avec du sérum physiologique et la comprimer à la base pendant 10 mn. Si les deux narines sont concernées, comprimer les 2 côtés pendant 10 mn en respirant par la bouche,
- Se mettre en position assise, la tête légèrement inclinée en avant,
- Gargariser la bouche avec de l'eau et recracher afin de déceler un saignement postérieur non extériorisé par le nez mais par la gorge,
- Si le sang continue de s'écouler, se moucher à nouveau puis mécher avec un hémostatique. L'enfoncer suffisamment pour une meilleure efficacité ; continuer la compression au moins 5 minutes,
- Ne jamais tirer sur la mèche sinon le saignement peut recommencer. Cette mèche doit tomber toute seule. Au bout de 24 à 48 h, on l'humidifiera avec du sérum physiologique.

- En dehors de la période hémorragique, lubrifier la muqueuse avec de la vaseline 2 fois / jour pendant une semaine,
- Si saignement persiste : traitement par Exacyl®

Hématurie (non récidivante):

- Faire boire abondamment,
- Repos strict au lit,
- Surveillance des urines pendant 2 ou 3 jours,
- Ne JAMAIS administrer d'antifibrinolytiques (Exacyl®) qui pourrait former des caillots et susciter des coliques néphrétiques.

Si ces hémorragies persistent, on administre du facteur de coagulation.

Purpuras



Le purpura est une extravasation du sang hors des vaisseaux dans les couches superficielles de la peau et des muqueuses. Il ne s'efface pas à la vitropression ni à l'étirement de la peau. Il apparaît spontanément ou pour un traumatisme minime et il évolue par les divers stades de la biligénèse locale.

1 Diagnostic positif et conduite à tenir

Le diagnostic positif repose sur la définition sémiologique. On distingue trois formes de purpura :

- pétéchiés : petites taches hémorragiques de 1 à 4 mm de diamètre.,
- ecchymoses : nappes hémorragiques aux contours mal limités,
- vibices : stries linéaires aux plis de flexion.

La conduite à tenir est déterminée à partir des éléments suivants :

1.1 Anamnèse

- antécédents hémorragiques personnels ou familiaux,
- circonstances d'apparition, prise de médicaments.

1.2 Données de l'examen

1.2.1 Clinique

- purpura isolé ou associé à d'autres manifestations hémorragiques : épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, urinaires, cérébro-méningées,...
- autres symptômes : fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalies, arthrites ou arthralgies...

1.2.2 Examens complémentaires d'orientation

- hémogramme avec numération des plaquettes,
- hémostase (TQ, TCK, temps de thrombine et dosage de la fibrine),
- éventuellement, temps de saignement et étude de la fonction plaquettaire.

Ainsi, on aura des purpuras avec :

- **taux de plaquettes normal : purpuras vasculaires ou thrombopathiques,**
- **taux de plaquettes diminué : purpuras thrombocytopéniques.**

1.3 Apprécier la gravité ++

- Un purpura avec fièvre doit faire craindre une septicémie, notamment à méningocoques et nécessiter un traitement d'urgence.
- Taux de plaquettes : une thrombopénie inférieure à 50 000/mm³, peut être responsable d'une hémorragie grave. Le risque hémorragique est d'autant plus important que la thrombopénie est sévère et qu'elle est d'origine centrale.
- Signes cliniques hémorragiques : en l'absence d'un traumatisme, un purpura modéré ne se complique pas d'hémorragie grave.

2 Diagnostic différentiel

Le purpura se distingue des lésions suivantes :

- **angiomes** : tumeurs vasculaires,
- **taches rubis** : angiomes nodulaires, rouge rubis, légèrement saillants. Ils persistent à la vitropression,
- **angiomes stellaires**, point rouge central d'où partent des ramifications capillaires,

- **télangiectasies** : dilatations pulsatiles anormales et permanentes des petits vaisseaux et des muqueuses. L'exemple est représenté par la maladie de Rendu-Osler. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.

3 Diagnostic étiologique

Il existe trois groupes étiologiques :

- 1 - le purpura vasculaire,
- 2 - le purpura thrombocytopathique,
- 3 - le purpura thrombocytopénique,
au sein duquel nous individualiserons :
- 4 - le purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

3.1 Purpuras vasculaires

3.1.1 Purpuras infectieux

Les septicémies à méningocoques, streptocoques (endocardite d'Osler), staphylocoques, à candida et diverses infections virales peuvent être en cause.

Le modèle est représenté par le purpura méningococcique où l'on peut schématiser deux tableaux :

- dans la forme aiguë, le purpura est pétéchial, un peu nécrotique, dispersé sur toutes les parties du corps sans autres signes hémorragiques. L'existence d'une fièvre et d'un syndrome méningé évoque facilement le diagnostic. Une nuque souple et une P.L normale ne doivent pas faire éliminer la possibilité d'une méningococcémie.
- dans la forme suraiguë, l'éruption purpurique est représentée par de grandes ecchymoses violacées, à contours imprécis et d'extension rapide (purpura fulminans de Hénoc).

3.1.2 Oedème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN)

L'OAHN touche le nourrisson entre 5 et 24 mois. Il survient habituellement l'hiver, deux semaines après un facteur déclenchant : infection des voies aériennes supérieures, vaccination ou prise médicamenteuse. L'étiologie est inconnue, sans doute une vascularite immunoallergique.

3.1.2.1 Tableau clinique

Il est impressionnant par la symptomatologie cutanée mais rassurant par l'état général conservé. Il associe :

- une **fièvre** inaugurale à 38° - 40°,
- des **oedèmes douloureux**, inflammatoires, souvent bilatéraux et siégeant principalement sur le dos des mains et des pieds, les oreilles et le visage. D'autres localisations sont possibles.
- **purpura polymorphe** : papule érythémateuse et oedémateuse d'extension centrifuge réalisant des éléments en cocardes avec un centre

purpurique qui n'est jamais bulleux (diagnostic différentiel avec l'érythème polymorphe). Elles apparaissent par poussées. A côté des lésions en cocarde, il existe des lésions pétéchiales et nécrotiques.

3.1.2.2 Tableau biologique

- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles,
- augmentation de la VS et de la CRP,
- le taux de plaquette est normal.

3.1.2.3 Evolution

Elle est simple sans complications en 10 à 15 jours. Plusieurs poussées d'oedèmes et de lésions cutanées sont possibles mais la guérison est sans séquelles.

3.1.2.4 Diagnostic différentiel

Purpura fulminans, syndrome de Kawasaki, érythème polymorphe, syndrome de Silverman.

3.1.3 Purpura rhumatoïde (Schönlein-Henoch)

3.1.3.1 Clinique

Ce syndrome apparaît à tout âge, mais surtout chez l'enfant. Le début peut être précédé d'un épisode "grippal" ou survenir spontanément :

- **le purpura est remarquable (100%)**

- maculaire, maculopapuleux et parfois nécrotique,
- symétrique : membres inférieurs mais aussi membres supérieurs, avant-bras et coudes, fesses. Le visage et le thorax sont en règle respectés.



- évolue par poussées, déclenchées ou exagérées par l'orthostatisme,
- des éruptions urticariennes sont possibles.

- **les douleurs articulaires (80%)**

- intéressent toutes les articulations mais surtout les chevilles, les genoux et les poignets.
- soit simples arthralgies, soit arthrites mobiles et fugaces,
- guérissent sans séquelles.

- **troubles digestifs variables (60%)**

- douleurs abdominales modérées ou violentes à type de coliques avec vomissements, pouvant être responsables d'une intolérance alimentaire,
- hémorragies intestinales, hématomes de parois,

- rarement : invagination intestinale, perforation ou occlusion.

- **manifestations rénales (30%)**

- survenant généralement au cours du premier mois d'évolution,
- soit hématurie ou glomérulonéphrite, soit plus rarement un syndrome néphrotique. La biopsie rénale montre des dépôts mélangiaux d'IGA en immunofluorescence.

3.1.3.2 Examens complémentaires

L'hémogramme et l'exploration de l'hémostase sont normaux. La V.S est normale ou modérément accélérée. Il n'y a pas d'examen spécifique de la maladie ++.

3.1.3.3 Evolution

Le traitement est symptomatique avec repos au lit au moment des poussées importantes. Deux complications sont redoutées :

- troubles digestifs sévères : ils s'accompagnent de douleurs vives et d'une dénutrition importante. La corticothérapie à 1mg/kg/jour pendant une semaine s'avère en général efficace en cas d'intolérance alimentaire grave.
- l'atteinte rénale conditionne le pronostic à long terme avec un risque d'insuffisance rénale définitif. Au cours des trois premiers mois, il est prudent de rechercher et de surveiller une protéinurie et une hématurie. L'existence d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle, d'un syndrome néphrotique (protéinurie supérieure à 5cg/kg/j) justifie une biopsie rénale. Cette néphropathie se caractérise par des dépôts d'IgA dans le mésangium. Une prolifération épithéliale importante ainsi qu'une infiltration interstitielle justifie un traitement médical pour essayer de stopper l'évolution des lésions. Une simple protéinurie et/ou hématurie ne constituent pas une indication de biopsie rénale d'emblée.

3.1.4 Purpuras médicamenteux

Les médicaments les plus souvent incriminés sont : aspirine, antibiotiques, sulfamides, iode, barbituriques, phénothiazines, anticoagulants oraux.

3.1.5 Néonatal

Dans certaines conditions obstétricales (présentation de siège, circulaire du cordon, hypertension veineuse), on note un purpura pétéchial ou en plaques ecchymotiques localisé. Il est prudent de s'assurer d'un taux normal de plaquettes.

3.1.6 Purpuras dysglobulinémiques

3.1.6.1 Clinique

- purpura souvent inaugural, au niveau des membres inférieurs, symétriques. Il évolue par poussées de durée variable, parfois nécrotique,

laissant souvent place à une dermite ocre.

- autres symptômes parfois associés : arthralgies, syndrome de Raynaud.

3.1.6.2 Biologie

- V.S très augmentée dans les 2/3 des cas,

- hypergammaglobulinémie.

3.1.6.3 Evolution

Elle dépend de l'étiologie. Il faut rechercher une maladie de système, telle un lupus.

3.1.7 Autres causes

- traumatiques : piqûres par des insectes, des parasites ou des objets pointus.

- scorbut, cirrhose.

3.2 Purpuras thrombocytopathiques

Les thrombocytopathies sont des maladies plaquettaires liées à une anomalie qualitative des plaquettes. Le nombre des plaquettes est normal. Elles peuvent être constitutionnelles et héréditaires ou acquises.

3.2.1 Thrombocytopathies constitutionnelles

La mieux connue est la thrombasthénie de Glanzmann.

3.2.1.1 Clinique

Purpura chronique débutant dans la petite enfance. les hémorragies sont surtout muqueuses : épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, ménométrorragies.

3.2.1.2 Biologie

- numération plaquettaire normale,

- allongement du temps de saignement,

- défaut d'agrégation des plaquettes.

3.2.1.3 Evolution

Il faut toujours se méfier d'une hémorragie grave. Les transfusions de plaquettes sont efficaces. Lorsque l'enfant devient plus âgé, les hémorragies s'atténuent. Un traitement hormonal est souvent nécessaire lors de la puberté chez les filles.

3.2.2 Thrombocytopathies acquises

1 - médicaments : aspirine, anti-inflammatoires, antihistaminiques, antibiotiques et anticoagulants ;

2 - au cours de certaines maladies, syndromes myéloprolifératifs, états pré leucémiques, maladie de Waldenström, insuffisance rénale chronique.

3.3 Purpuras thrombocytopéniques

Se définissent par un taux de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.

Le myélogramme est un examen **indispensable** à la recherche de l'existence ou non de mégacaryocytes.

3.3.1 Thrombocytopénies par trouble de la production médullaire

Elles se caractérisent par une diminution du nombre des mégacaryocytes.

3.3.1.1 Troubles congénitaux héréditaires

Le purpura apparaît dans la période néonatale ou au cours des premières années. Il s'agit de maladies rares.

3.3.1.2 Troubles acquis

- leucémies et aplasies médullaires : la thrombopénie est souvent associée à une atteinte des autres lignées,
- toxicité électives de la lignée mégacaryocytaire après prise de diurétiques thiazidiques.

3.3.2 Thrombocytopénies par destruction excessive

Les caractéristiques de ces thrombopénies sont :

- thrombopénie inférieure à 150 000/mm³,
- myélogramme riche contenant de nombreux mégacaryocytes, sans anomalie des autres lignées.
- durée de vie des plaquettes diminuée,
- elles sont acquises.

3.3.2.1 Origine infectieuse

Une thrombocytopénie peut s'observer au cours de nombreuses infections virales, microbiennes ou mycosiques :

- les infections les plus courantes sont la rubéole, la rougeole, la varicelle, la mononucléose infectieuse, le cytomégalovirus et le VIH. Le purpura apparaît généralement dans la semaine qui suit l'épisode viral et il disparaît rapidement. Un purpura thrombopénique peut être un mode de découverte d'une infection par le VIH. La thrombopénie est inférieure à 50 000/mm³.
- les infections microbiennes graves sont parfois en cause, notamment en période néonatale. Le traitement est surtout celui de l'infection.
- les infections mycosiques : fièvre, malade immunodéprimé.

3.3.2.2 Origine médicamenteuse immuno-allergique

Ce mécanisme implique une sensibilisation préalable de l'organisme, c'est-à-dire une première prise médicamenteuse plusieurs jours ou semaines auparavant ;

- le purpura et les hémorragies apparaissent dans les heures qui suivent la

prise du médicament. La thrombopénie peut être extrême avec un risque hémorragique ;

- les principaux médicaments : analgésiques (Aspirine, anti-inflammatoires), antibiotiques (Pénicilline, Sulfamides), anticonvulsivants et sédatifs (Sédormid, barbituriques, hydantoïnes, Carbamazépine, Valproate de sodium) et la Quinine et Quinidine.

3.3.2.3 Thrombocytopénie par coagulation intravasculaire

La diminution des plaquettes s'explique par un processus thrombotique des petits vaisseaux :

- *soit consommation intravasculaire disséminée*. La thrombopénie est associée à une chute des autres facteurs de la coagulation. Elle survient dans un contexte de choc, de septicémie ou de leucémie promyélocytaire ;
- *soit consommation intravasculaire localisée*, avec trois groupes étiologiques :

- chez le nouveau-né, il faut penser à un angiome géant du foie ;
- le syndrome hémolytique et urémique d'étiologie inconnue survient surtout chez l'enfant de moins de 3 ans. Le tableau clinique est marqué par une phase prodromique (fièvre, diarrhée, rhino-pharyngite, vomissements) suivie en 4 à 5 jours d'une phase d'état : pâleur importante, oligo ou anurie. Le tableau biologique objective une anémie hémolytique avec des schizocytes, une thrombopénie et souvent une hyperleucocytose ainsi qu'une insuffisance rénale (le test de Coombs direct est en règle négatif). Cette affection justifie une hospitalisation. Le pronostic dépend de l'atteinte rénale où il existe des lésions de microangiopathie thrombotique. Le traitement initial est symptomatique : diurétiques, hypotenseurs et éventuellement, une dialyse. L'évolution se fait dans 1/4 des cas vers une insuffisance rénale terminale justifiant une épuration extrarénale.
- le syndrome thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moskowitz) se rencontre surtout chez le grand enfant ou l'adulte.

3.3.2.4 Thrombocytopénies néonatales immunes

Les thrombopénies néonatales immunes sont dues à l'existence d'anticorps de type IgG chez la mère durant la grossesse et dirigés contre les antigènes plaquettaires. Ces anticorps transmis de la mère à l'enfant peuvent franchir la barrière placentaire à partir de la 14ème semaine de gestation. On distingue deux situations : les allo immunisations et les thrombopénies auto-immunes :

- **Thrombopénies allo-immunes** : dues à une immunisation maternelle contre les antigènes spécifiques des plaquettes, présents chez le fœtus et que la mère ne possède pas. L'immunisation est

favorisée par certains groupes HLA.

La thrombopénie foetale peut exister tôt, dès la 20^{ème} semaine de gestation. Classiquement, elle est découverte dès la naissance ou les deux premiers jours de vie par un purpura. Toutefois, le risque d'une hémorragie grave, en particulier cérébrale, existe dès l'accouchement et durant toute la phase de thrombopénie. Le diagnostic repose sur une thrombopénie chez l'enfant, un taux normal de plaquettes maternelles et la mise en évidence d'anticorps sériques maternels dirigés contre les antigènes foetaux.

En cas de grossesse à risques, on propose un diagnostic anténatal par ponction de sang foetal au cordon. En fin de grossesse, si le taux des plaquettes est inférieur à $100 \times 10^9/l$, on propose une césarienne. De toute façon, la surveillance doit être rigoureuse la première semaine de vie. Un traitement par immunoglobulines s'impose si le taux de plaquettes est $< 50 \times 10^9/l$.

- **Thrombopénies auto-immunes.** Elle est due à l'existence d'une thrombopénie auto-immune chez la mère. Le taux des plaquettes maternelles est en règle diminué mais ne permet pas de prévoir le taux du nouveau-né. La grossesse de la mère se déroule habituellement bien et l'affection est parfois découverte en raison de la thrombopénie du nourrisson. Chez le nouveau-né, le purpura apparaît au bout de quelques heures ou la première semaine. Comme précédemment le taux plaquettaire anténatal par ponction de sang foetal est possible et fiable. Un accouchement par voie basse est autorisé si le taux est $> 100 \times 10^9 /l$. Le nouveau-né est étroitement surveillé et traité par immunoglobulines I.V si le taux plaquettaire est $< 50.10^9/l$.

Les thrombopénies néonatales non immunes sont exceptionnelles.

3.3.2.5 - Thrombocytopénies au cours de diverses affections

lupus, anémie hémolytique auto-immune, hypersplénisme, hémolyse avec incompatibilité foeto-maternelle sévère, après transfusions importantes.

3.3.2.6 Thrombocytopénies familiales ou au cours de déficits immunitaires

Elles sont exceptionnelles.

3.3.2.7 Purpura thrombopénique idiopathique

Ce diagnostic est envisagé quand aucune cause n'est retrouvée.

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

Ce purpura lié à une hyperdestruction des plaquettes d'origine immunologique, d'où parfois l'appellation de purpura thrombocytopénique auto-immun.

1 Diagnostic positif

1.1 Signes cliniques

Il s'agit le plus souvent d'un jeune enfant de 2 à 10 ans ou l'adulte jeune. Le début est brutal par un purpura pétéchial et ecchymotique, principalement cutané et parfois muqueux. Il peut s'associer des épistaxis et des hémorragies viscérales : buccales, hématuries, hémorragies digestives ou cérébro-méningées. La présence de bulles hémorragiques endobuccales est un facteur de gravité. L'état général est excellent. L'examen clinique est par ailleurs normal, une splénomégalie modérée est rare. Il survient soit spontanément soit au décours d'une infection d'allure virale ou après vaccination (ex. ROR).

1.2 Examen biologique

1.2.1 Numération formule sanguine (NFS) et plaquettes

Il existe une thrombopénie isolée, souvent inférieure à 50 000/mm³
Il peut y avoir une anémie en cas d'hémorragie.

1.2.2 Le myélogramme++

- riche, avec intégrité des lignées rouges et blanches,
- contient de nombreux mégacaryocytes.

Le diagnostic du PTI est souvent évident de sorte que certains ne font pas de myélogramme systématiquement, mais il est obligatoire en cas de corticothérapie.

1.2.3 Test de la coagulation

- inutiles pour le diagnostic,
- anomalies de l'hémostase primaire : fragilité capillaire, allongement du T.S., irrétraction du caillot,
- les temps de Quick, de céphaline-kaolin et dosage du fibrinogène sont normaux.

1.2.4 Enquête immunologique

à la recherche d'anticorps fixés sur les plaquettes : test de Dixon, Coombs plaquettaire. Cet examen est difficile et nécessite une quantité importante de sang. Aussi, il est en règle difficile de le faire chez l'enfant.

1.2.5 Enquête étiologique

anticorps antinucléaires, anti EBV, anti CMV, anti HIV et anti hépatite B.

2 Diagnostic différentiel

2.1 Eliminer les purpuras vasculaires

Dans ce cas, le taux des plaquettes est normal.

2.2 Eliminer les purpuras thrombopathiques

Le taux des plaquettes est normal mais le T.S est allongé.

2.3 Eliminer les autres causes de thrombopénie

2.3.1 centrale

le myélogramme montre l'absence de mégacaryocytes,

2.3.2 périphérique

le diagnostic repose sur l'élimination des étiologies précédemment rapportées. Ce diagnostic est facile avec l'anamnèse et un examen clinique normal.

3 Evolution et traitement

3.1 Evolution des deux premiers mois

La gravité de la maladie est liée à l'importance des signes clinique hémorragiques et au taux de plaquettes (inférieur à 30 000/mm³). Il n'y a pas d'hémorragie grave en absence de purpura. Les risques hémorragiques surviennent surtout au début de la maladie.

3.1.1 Forme commune purpurique

On envisage un traitement lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30.10⁹/l ou s'il existe un purpura important. Au-dessus, on se contente d'une simple surveillance avec parfois une rémission spontanée. Dans la plupart des cas, on propose une corticothérapie à la posologie de 2 à 4 mg/kg/j pendant une semaine avec un arrêt en une semaine quelque soit l'évolution. Si les signes hémorragiques paraissent menaçants, certains proposent les immunoglobulines à haute dose (1g/kg/j durant 2 jours) car elles sont plus rapidement efficaces. L'évolution est jugée sur le taux de plaquettes et l'existence ou non de signes hémorragiques. Il faut arrêter le sport, les activités violentes et contre-indiquer les intramusculaires.

3.1.2 Formes graves avec hémorragie autre que le purpura

- les transfusions de plaquettes sont transitoirement efficaces et n'ont qu'un intérêt ponctuel lors d'une hémorragie viscérale grave.
- les plasmaphères : difficiles chez l'enfant,
- les gammaglobulines standards à fortes doses (1g/kg/j durant 2 jours) doivent être préférées aux autres traitements.

Dans ces deux formes, l'évolution immédiate est schématiquement la suivante :

- soit remontée rapide des plaquettes et normalisation en une semaine. En cas de remontée franche et de normalisation, le taux reste habituellement normal à l'arrêt du traitement.
- soit remontée partielle ou lentement subnormale. On peut assister à une rechute à l'arrêt du traitement.
- soit échec complet. Cela est rare.

3.2 Evolution à long terme

3.2.1 En cas de rémission complète

L'évolution est en règle favorable. Des rechutes transitoires peuvent survenir lors d'un épisode viral. Les vaccinations peuvent être réalisées un an après la rémission complète.

3.2.2 En l'absence de rémission complète

on surveille régulièrement l'enfant et on parle de thrombopénie chronique après 6 mois d'évolution.

- si le taux des plaquettes est supérieur à 30.10⁹/l, le risque hémorragique est très faible. L'abstention thérapeutique est de règle. Très souvent, après plusieurs mois ou années les plaquettes augmentent progressivement et peuvent se normaliser. Il n'y a pas d'indication à faire une splénectomie ;
- si le taux des plaquettes est inférieur à 30.10⁹/l, une surveillance étroite s'impose. En l'absence de signes hémorragiques, l'abstention thérapeutique est de règle. En présence de signes hémorragiques (ex. purpura important,...), la splénectomie est indiquée. Certains la réalisent après une durée de vie des plaquettes qui est généralement inférieure à deux jours. avec une séquestration splénique exclusive.

3.2.3 Risque d'anticorps anti plaquettes

chez les nouveaux-nés de mères qui ont des antécédents de PTI. Il faut prévenir les filles de ce risque sans les inquiéter. Quelque soit le taux des plaquettes maternelles, le nouveau-né peut avoir une thrombopénie dès la naissance ou au cours de la première semaine par passage transplacentaire d'auto-anticorps transmis.

PTI AIGU en abrégé

Bilan de départ :

- **Bio. :** Sg.c. plaq., CRP, Fibrin., P.S., IgA-G-M, Ac. anti-plaquettes, Coombs, C3 - C4 - CH50, FAN, Compatibilité, Sérothèque (10 ml sur tube sec, à conserver dans le frigo des S.I.E., avec date et nom).
- **Myélogramme :** 1) Si autre lignée atteinte
2) Si signes cliniques (hépato- ou splénomégalie, adénopathies, asthénie, ...)
3) **Avant toute corticothérapie**
- Urines (**hématurie ?**)
- **F.O.**
- **Scan SNC** en cas de signes neurologiques

Attitude :

- 1) Plaquettes > 50 000 sans signe hémorragique autre que les pétéchies** et sans autre signe clinique :
→ Retour à domicile. Contrôle biologique après 24 ou 48 h.
- 2) Plaquettes 10 000 - 20 000 sans signe hémorragique cutané ou muqueux** et sans autre signe clinique (découverte fortuite) :
→ Hospitaliser. Surveillance. Contrôle biologique après 24 h.
- 3) Plaquettes 20 000 - 50 000 sans signe hémorragique autre que les pétéchies** et sans autre signe clinique :
→ Hospitaliser. Surveillance. Contrôle biologique après 24 h.
- 4) Plaquettes < 50 000 avec saignement muqueux (épistaxis, gingivorrhagie)** et sans autre signe clinique :
→ Ig (Multigam^o) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
- 5) Plaquettes < 20 000 avec signes hémorragiques cutanés ou muqueux**, sans autre signe clinique :
→ Ig (Multigam^o) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
→ Si réponse transitoire : discuter 2ème cure d'Ig ou corticothérapie (Prednisolone 1 mg/kg/j).
- 6) Plaquettes < 10 000 avec ou sans signes hémorragiques cutanés ou muqueux**, sans autre signe clinique :
→ Ig (Multigam^o) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
- 7) Diathèse hémorragique : F.O., hématurie, hémorragie intracrânienne, ... quelque soit le nombre de plaquettes :**
→ Ig (Multigam^o) 1 g/kg/dose IV lente (5 h), 2 jours de suite.
+ Corticoïdes : Solu-Médrol 30 mg/kg/j IV lente, 3 jours; puis Prednisolone 1 mg/kg/j.
+ Transfusion de plaquettes.
+ Si rebelle : discuter immunosuppresseurs (Immuran), splénectomie, ...

N.B. : ! Pas d'Ig IV si déficit complet en IgA.

L'HYPERCOAGULABILITE OU LA THROMBOPHILIE : Aspects intéressants pour le pédiatre

→ L'hypercoagulabilité, également appelée thrombophilie, est une maladie qui prédispose le patient à une thrombo-embolie veineuse (TEV) et, parfois, artérielle.

→ Parfois, l'hypercoagulabilité peut entraîner un avortement spontané en fin de grossesse et des fausses couches à répétition, par la suite, tout comme un retard de développement intra-utérin et, probablement, d'autres complications obstétricales.

Le dépistage systématique de l'hypercoagulabilité est habituellement infructueux et peut donner des résultats faussement positifs qui mèneront à un faux diagnostic d'hypercoagulabilité.

FORMES ACQUISES

→ Les causes passagères et traitables peuvent inclure l'immobilisation, un trauma ou une chirurgie lourde, l'usage de contraceptifs oraux, l'hormonothérapie substitutive, et un voyage prolongé.

→ Les causes qui sont généralement irréversibles comprennent les maladies myéloprolifératives, le syndrome néphrotique, les tumeurs malignes, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et le syndrome des anticorps antiphospholipides.

FORMES HÉRÉDITAIRES

→ les déficits : en antithrombine, en protéine C, en protéine S,
→ l'élévation des taux du facteur VIII, du facteur V Leiden (résistance à la protéine C activée) et du facteur II 20210A, la dysfibrinogénémie.

La plupart de ces anomalies sont transmises selon un mode autosomique dominant. → L'hyperhomocystéinémie peut être héréditaire ou acquise; par ailleurs des facteurs non héréditaires peuvent influencer sur le taux de facteur VIII.

CAS QUI DOIVENT FAIRE L'OBJET D'EXAMENS EN VUE DU DÉPISTAGE DE LA THROMBOPHILIE

✓ Survenue d'une thrombose à un jeune âge

✓ TEV idiopathique

✓ TEV récurrente

- ✓ Thrombose localisée à un endroit inhabituel
- ✓ Antécédents familiaux de TEV ou prédisposition héréditaire à l'hypercoagulabilité
- ✓ Nécrose cutanée induite par la warfarine
- ✓ Récidive ou dissémination d'une thrombose en dépit d'un traitement anticoagulant approprié.

EXPLORATION D'UNE PRÉDISPOSITION AUX THROMBOSES :

Remarques :

- Les dosages effectués au moment où la maladie est à un stade aigu ou pendant un traitement anticoagulant risquent de ne pas être fiables et de donner lieu à un diagnostic erroné. Par exemple, le traitement anticoagulant par la warfarine peut modifier les taux de protéine C, de protéine S et d'antithrombine, ainsi que les résultats des tests mesurant le taux d'anticoagulant circulant ou la résistance à la protéine C activée.
- L'héparine, quant à elle, risque de modifier le dosage de l'antithrombine. Une thrombose, une maladie inflammatoire ou une grossesse récentes peuvent également fausser les résultats de certaines de ces épreuves. Chez l'enfant, les taux normaux peuvent être différents de ceux chez l'adulte.
- À l'exception des contraceptifs oraux, de l'hyperhomocystéinémie et du syndrome des anticorps antiphospholipides, les anomalies d'hypercoagulabilité qui prédisposent aux TEV ne sont probablement pas, en temps normal, susceptibles de mener à des thromboembolies artérielles. Il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens systématiques dans ce cas.
- La plupart des anomalies héréditaires prédisposant aux thromboses doivent être confirmées par un deuxième dosage réalisé dans des circonstances idéales.
- Il est souhaitable de confirmer la présence d'une anomalie familiale chez les parents du premier degré des patients dont les résultats des examens fonctionnels sont positifs.

- Il est recommandé d'entreprendre une batterie de tests. En effet, il n'est pas rare qu'un patient souffrant d'une TEV présente plusieurs anomalies à la fois.
- La signification de la présence d'anticorps anticardiolipine chez les sujets souffrant d'une TEV est actuellement controversée.
- Les sujets chez lesquels apparaît une TEV durant une circonstance clinique passagère à risque élevé (par exemple, après une intervention chirurgicale), sont peu susceptibles de souffrir de thrombose à répétition après un traitement d'une durée de trois mois. Ils doivent cependant faire l'objet d'une thromboprophylaxie appropriée pour parer à des circonstances où le risque est élevé. De plus, en cas de prédisposition probable aux thromboses, il serait justifié d'effectuer une exploration plus approfondie.
- Les patients victimes d'une TEV, qui présentent en même temps une tumeur maligne, des anticoagulants circulants ou une hémoglobinurie paroxystique nocturne ou d'autres facteurs de risque constants, sont exposés à un risque élevé de TEV à répétition. Dans leur cas, il faudrait envisager un traitement anticoagulant à long terme. Dans la plupart de ces cas (par exemple, en présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides), il est recommandé de consulter un spécialiste.
- Les sujets qui souffrent d'un trouble d'hypercoagulabilité héréditaire doivent recevoir les conseils appropriés, notamment sur la nécessité d'un dépistage chez des parents de premier degré.
- Après un premier épisode de TEV spontanée, il faut envisager chez ces patients un traitement anticoagulant prolongé. Toutefois, ce traitement prolongé doit être adapté aux besoins individuels de chaque patient. Il doit tenir compte de divers facteurs, tels que la nature exacte du trouble, les circonstances où il est survenu, les risques du traitement anticoagulant et les préférences du patient. Dans tous les cas, il est recommandé de consulter un spécialiste. Les recommandations peuvent changer en fonction des découvertes quant à l'évolution naturelle du trouble et des résultats des essais cliniques.
- Les sujets qui présentent des thrombophilies héréditaires et certaines thrombophilies acquises sont exposés à un risque accru, mais variable de TEV, lors de la grossesse, de l'usage de contraceptifs oraux ou du recours à une hormonothérapie substitutive. La prise en charge, dans ces cas, doit être guidée par les conseils d'un spécialiste et les préférences éclairées des patientes.
- On ne cesse de découvrir de nouvelles causes de la thrombophilie. Ces découvertes détermineront également les modifications qu'on apportera aux recommandations

concernant la prise en charge.

ÉPREUVES À RÉALISER EN CAS D'HYPERCOAGULABILITÉ

- _ Hémogramme, temps de Quick, PTT
- _ Protéines C et S
- _ Antithrombine
- _ Facteur V Leiden (et/ou résistance à la protéine C activée)
- _ Facteur VIII C
- _ Facteur II 20210 A
- _ Taux d'homocystéine à jeun
- _ Anticoagulant circulant
- _ Anticorps anticardiopiline

Les anomalies de l'hémostase qui prédisposent aux thromboses sont:

1. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation
2. Les anticoagulants circulants de type antiprothrombinase
3. Les anomalies de la fibrinolyse
4. l'homocystinurie qui est un type de désordre thrombogène : anomalies génétiques dans le métabolisme de l'homocystine, avec accumulation des précurseurs -homocystéine, méthionine- dans les cellules et les liquides de l'organisme, ce qui d'une part interfère notamment avec le métabolisme de la substance basale dans la paroi des vaisseaux et d'autre part stimule l'adhésivité plaquettaire.

Ces anomalies peuvent être congénitales ou acquises.

→ ACQUISES :

- voies centrales veineuses ou artérielles
- syndrome néphrotique
- déficit AT III, PC, PS
- LLA (30% d'accidents TE !)
- maladie cardiovasculaire (malformation, cathétérisme, prothèse),
- chirurgie traumatisme
- anticoagulants circulants (antiphospholipides, anticardiopiline, anticoag. lupique) inhibiteurs des activateurs du plasminogène, hypofibrinolyse

→ CONGENITALES

- déficit en facteur : AT III, PC, PS, (XII), plasminogène, tPA
- résistance à la PCa - facteur V Leiden
- dysfibrinogénémie, dysplasminogénémie
- hyperhomocystinurie

Chez un nouveau-né : tester parents + fiable car l'interprétation résultats est difficile

TYPES DE DESORDRES

→ Déficit AT III

Constitutionnel (AD) : quantitatif (risque ++) ou qualitatif (risque variable)

Acquis :

- CIVD, TVE massive (consommation)
- médicaments (oestrogènes, asparaginase, héparine non fractionnées)
- maladie hépatique
- chirurgie (cardio, abdo, ortho. majeures)
- syndrome néphrotique

→ Déficit protéine C

Constitutionnel (AD) : homoZ (sévère ++, nné) ou hétéroZ (risque variable, nombreux asymptomatiques)

Acquis :

- CIVD
- maladie hépatique
- traitement AVK
- chirurgie majeure
- Ac anti-PC (exceptionnel)

→ Déficit protéine S

Beaucoup de sujets asymptomatiques ; plutôt thromboses artérielles ?

Constitutionnel (AD), quantitatif ou qualitatif

Acquis :

- CIVD
- maladie hépatique
- carence vit K ou AVK
- réaction inflammatoire aigue (□ protéine S libre)
- LED, syndr. néphrotique, état inflammatoire, chirurgie majeure
- oestrogènes
- HIV

→ Résistance à la protéine C activée

90% = facteur V Leiden □ mutation du f V □ insensible à la protéolyse par la PCa.

Présent chez au moins 15% des adultes avec une thrombose veineuse inexpliquée

→ Anomalies fibrinolyse

-déficit en plasminogène (AD), rôle discuté ; ou dysplasminogénémie

-déficit en tPA ou excès de son activateur (constitutionnel ou acquis)

-déficit en f XII : rôle discuté

→ Anticoagulants circulants

-prédisposent à thrombose veineuse et/ou artérielle

+/- fausses couches spontanées répétées

+/- thrombopénie

-primitif ou associé à une maladie auto-immune

On distingue :

i. les inhibiteurs spécifiques des protéines de la coagulation

- anti-F VIII le + fréquent

allo-Ac chez les hémophiles

auto-Ac (post-partum, maladie AI, cancer, réaction médicamenteuse, spontané-chez 50% des personnes âgées !...)

- anti-F IX : +rare

- autres anti-facteurs : très rares

ii. les inhibiteurs de la fibrinoformation

- antithrombinase, antipolymérase de la fibrine

- les antiphospholipides

! effet anticoagulant IN VITRO mais thrombogène in vivo ! !

(par effet PS libre ou aPCR notamment)

-2 grands groupes : les anticardiolipine et les anticoagulants lupiques

-fréquents après des infections virales ou certains traitements

-transitoires ou permanents

NB : les antiphospholipides dans les maladies auto-immunes, qui prédisposent aux thromboses sont ceux qui perturbent les tests de coagulation, pas les marqueurs immuno.

	Anti VIII, IX, XI	Anti V, II, X	Antithrombine Antipolymérase	Antiphospholip
TCA			+ -	
TQ	N		+ -	+ -
TT	N	N	ou N	N

A PROPOS DES ANTICOAGULANTS LUPIQUES CHEZ L'ENFANT

2 grands types d'anticoagulants lupiques chez l'enfant :

- un type fréquent, bénin, transitoire, probablement post-infectieux, asymptomatique chez la majorité mais associé chez un petit nombre à des saignements modérés dus à une hypoprothrombinémie
- un second type, le type " autoimmun " de l'adulte, survenant en majorité à l'adolescence, persiste et est hautement associés à des complications thromboemboliques.

Remarque : ne pas post poser une chirurgie chez un enfant avec anti-coagulant lupique si asymptomatique et tout le reste du bilan normal !

TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES CHEZ L'ENFANT

Les recommandations courantes actuelles chez l'enfant continuent d'être en majorité extrapolées des recommandations chez l'adulte.

Cette attitude doit et va changer pour plusieurs raisons :

-l'importance et le sérieux des problèmes thromboemboliques chez l'enfant ont amené le développement de programmes institutionnels, nationaux et internationaux centrés sur la thrombophilie de l'enfant

-deux études internationales randomisées sur le rôle des LMWH dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques (DVP/TE) chez l'enfant sont en cours et formeront vraisemblablement la base pour de nouvelles recommandations thérapeutiques.

-le développement des moniteurs d'INR sur sang total à domicile contribuera de manière significative à la sécurité du traitement par ACO chez l'enfant.

Problèmes posés en pédiatrie :

-accès veineux (pour héparine, pour monitoring ; espoir avec home monitoring)

-monitoring + fréquent ! (réponse nettement plus exponentielle que chez adulte pour traitement par héparine ; TCA difficilement prédictible)

-valeurs tests souvent très variables

-héparine : ostéoporose

-AVK : interactions avec régime +++, difficilement contrôlable chez enfant, et traitement (antibiotiques) fréquents !

INTERET DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRES (LMWH)

- pharmacocinétique plus facile (pas de réponse exponentielle comme pour héparine)

- administration SC : mieux qu'IV, surtout grâce à Emla

- thrombocytopénie moins fréquente qu'avec héparine

Leur efficacité thérapeutique est médiée par la catalyse de l'inhibition de l'AT III (IIa, Xa) mais sont préférentiellement " anti-Xa " que IIa car ont une capacité moindre de fixer simultanément l'AT III et la fibrine (II).

L' enoxaparine (Clexane^o) et reviparine ont déjà été bien étudiées chez l'enfant.

ENOXAPARINE 1mg/Kg SC 2x/j pour anti-Xa 0.5-1 U/ml si > 2 mois
1.5 mg/Kg " " " " si < 2 mois

REVIPARINE 100 U/Kg SC 2x/j " " si > 2 mois
150 U/Kg " " si < 2 mois

BESOIN DE MONITORING ?

Controversé chez l'adulte, mais il paraît nécessaire chez l'enfant, car :

- pharmacocinétique chez un enfant en croissance !
- traitements plus longs que chez l'adulte ? effets ?
- atteintes rénales ou coagulopathies acquises ne sont pas rares chez l'enfant

En cas de traitement à long terme, et ceci est une règle générale en pédiatrie, il est nécessaire d'écoiler les parents et les milieux d'accueil (source d'erreurs potentielles)

EFFETS SECONDAIRES

- héparin-induced thrombocytopenia moins fréquente
- ostéoporose ? pas encore d'étude à long terme sur croissance osseuse

Remarques :

- si il y aura plusieurs semaines de traitement, il faudra doser les anti-Xa toutes les 2-4 semaines (car il y un risque d'accumulation)
- et si le traitement se fait sur un long terme, faire ostéodensitométrie.

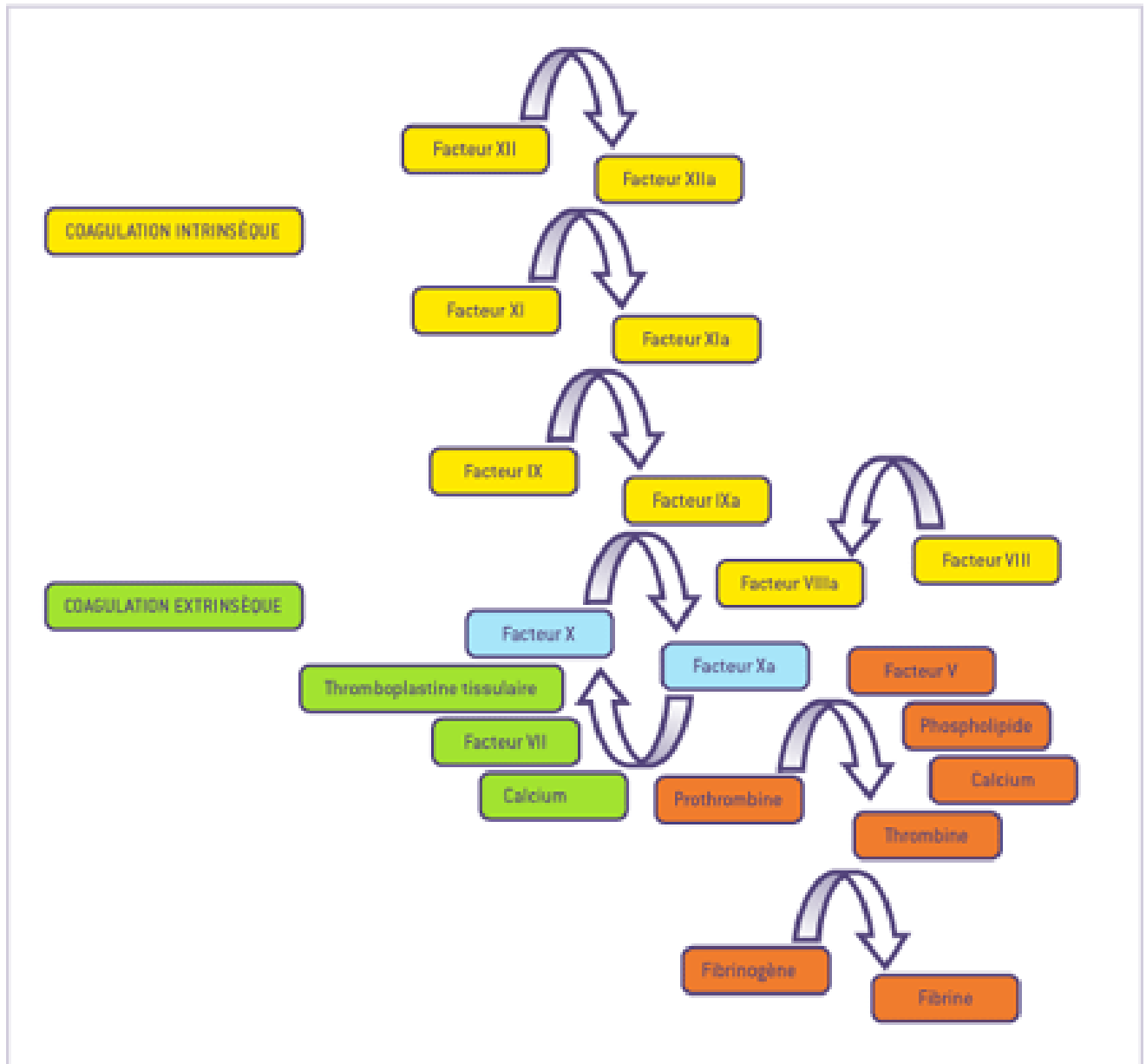


Figure rappel des voies de la coagulation

Les neutropénies

Définition

Une neutropénie est définie par une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles **au-dessous de 1,5 Giga/l** (< 0,8 Giga/l chez l'africain).

L'exploration de la granulopoïèse se base sur :

- **les données quantitatives et qualitatives de l'hémogramme** concernant la lignée granuleuse ; le caractère d'atteinte isolée ou non de la lignée.
- **Le myélogramme** qui explore la lignée granuleuse : la granulopoïèse représente 43 à 70% des cellules nucléées médullaires.
- **Il est au besoin complété par une biopsie ostéomédullaire.**

La granulopoïèse normale

Le myéloblaste

Il s'agit d'une cellule de 15-20 µm à noyau arrondi ou parfois identé par le centrosome. La structure chromatinienne est très fine et claire. Les nucléoles sont souvent nombreux. Le cytoplasme bleu clair renferme des granulations azurophiles.

Le promyélocyte

Il s'agit d'une cellule de 15-20 µm de diamètre qui possède un noyau ovalaire présentant souvent une petite concavité. La chromatine se condense par endroit. Le cytoplasme est faiblement mais nettement basophile. Les granulations azurophiles du promyélocyte sont variées dans leur taille leur forme et leur coloration (rouge vineux, rouge vif).

Le myélocyte est une cellule à noyau arrondi ou ovalaire parfois légèrement identé. A mesure de la maturation, le cytoplasme vire de la basophilie à l'acidophilie légère. Les granulations spécifiques apparaissent d'abord autour du centrosome.

Le métamyélocyte présente un noyau réniforme ou en bâtonnet incurvé. Sa chromatine est dense. Les granulations sont colorées en beige marron ou lilas.

Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques des neutropénies dépendent de son intensité. Devant une neutropénie, **le risque infectieux dépend** de :

1- de l'importance de la neutropénie :

- entre 1,5 et 1 Giga/l PNN , le risque infectieux est minime voire nul ;
- entre 1 et 0,5 Giga/l PNN, le risque infectieux est modéré, sauf si la neutropénie est d'aggravation attendue après un traitement anti-tumoral par exemple ;

- entre 0,5 et 0,2 Giga/l PNN, le risque infectieux est majeur;
- en-dessous de 0,2 Giga/l PNN, le risque infectieux est extrême et comportant un risque vital si un événement infectieux survient.

2- **d'éventuels déficits fonctionnels associés du PNN**, comme dans les neutropénies des syndromes myélodysplasiques.

3- **de l'existence de foyers infectieux chroniques** de type sinusien, dentaire ou vésiculaire qui peuvent s'exprimer lors d'une neutropénie sévère.

Une antibiothérapie empirique en urgence doit être réalisée quand le taux de PNN réel ou attendu est $< 0,5$ Giga/l ; l'antibiothérapie étant adaptée aux résultats microbiologiques et/ou à l'émergence de foyers infectieux. Il peut s'agir **d'un tableau infectieux aigu** avec fièvre, frissons et parfois retentissement hémodynamique avec choc septique ou parfois d'une fièvre prolongée de plus faible intensité. Si la neutropénie est sévère $< 0,5$ Giga/l et, qui plus est, en cas d'agranulocytose aiguë, il survient des manifestations infectieuses : il s'agit du syndrome infectieux d'origine granulocytaire. Si la neutropénie se prolonge, il existe **un risque de survenue d'une infection aspergillaire et d'aspergillose pulmonaire invasive**. Le risque infectieux est celui de la survenue d'une complication vitale : le choc septique.

Diagnostic positif

Il repose sur la réalisation **d'un hémogramme** demandé de façon systématique, en situation pré opératoire ou devant l'existence d'un syndrome infectieux d'origine granulocytaire, bactérien et caractérisé par sa résistance au traitement ou son caractère récidivant.

Il existe des **neutropénies bénignes chroniques ou « pseudo-neutropénies »**, d'intensité modérée (taux de PNN $> 1,0$ Giga/l). Il s'agit d'un excès de margination des PNN sur les parois vasculaires (trouble de la répartition des PNN), définissant un secteur marginal des PNN s'additionnant au secteur circulant seulement numéroté lors de l'hémogramme.

L'accroissement stable du pool marginal des PNN s'observe chez les sujets noirs et les femmes en période de pré ménopause. Un test de démargination des PNN par une injection d'adrénaline ou de corticoïdes démontrerait le phénomène. Leur évolution est bénigne et il n'existe pas de risque infectieux (le nombre de PNN reste suffisant pour éviter toute infection).

Il existe des **neutropénies constitutionnelles physiologiques** chez les sujets d'ascendance africaine. Elles sont asymptomatiques. Le taux de PNN circulants est entre 0,8 Giga/L et 1,5 Giga/L.

Diagnostic étiologique

Il se base sur :

1- sur l'examen clinique

L'examen clinique recherche les circonstances d'apparition du syndrome infectieux d'origine granulocytaire : apparition aiguë du syndrome infectieux ; l'existence de signes généraux associés ; l'existence d'une consommation médicamenteuse ; l'existence d'une modification de volume des organes hématopoïétiques ;

2- sur l'analyse rigoureuse de l'hémogramme

Existent-t-il des modifications du frottis sanguin et de la morphologie du polynucléaire neutrophile sur lame ; existe-t-il des anomalies morphologiques érythrocytaires associées ; existent-t-il des modifications de la formule leucocytaire ? ; la neutropénie est-elle caractère isolée ou non ?.

3- L'examen du myélogramme

L'analyse du myélogramme appréhende la richesse globale médullaire, précise le nombre normal, augmenté ou diminué des cellules de la lignée granuleuse, appréhender leur morphologie et l'existence de signes de dysgranulopoïèse; l'existence d'une infiltration anormale. Le recours à la biopsie ostéo-médullaire est rarement nécessaire afin d'apprécier la richesse globale de la moelle osseuse et la richesse réelle en éléments segmentés médullaires et réaliser une coloration de la réticuline afin d'appréhender l'état du réseau de soutien de la moelle osseuse.

Dans les cas difficiles, **une culture des pro géniteurs granulo-monocytaires de type CFU-GM** peut être réalisée en aide au diagnostic étiologique de la neutropénie.

Une neutropénie de nature immunologique s'accompagne d'une diminution de la durée de vie des polynucléaires neutrophiles (PNN)

(1) par destruction immunologique des PNN circulants ou de progéniteurs de la lignée granuleuse. L'anticorps peut également toucher les PNN médullaires voire les métamyélocytes. Ceci explique l'aspect du myélogramme des neutropénies immunologiques où est parfois observé une difficulté de maturation après le myélocyte.

(2) I Circonstances de découverte Il s'agit d'un syndrome infectieux neutropénique d'apparition souvent aiguë ou de début insidieux ou pas d'expression clinique.

(3) II Diagnostic positif

Il s'agit d'une **neutropénie strictement isolée** à l'hémogramme.

Le myélogramme montre l'existence d'une lignée granuleuse normale avec un index de maturation normal (Rapport M/E = 3,5 0,5) (1), sans signes de dysgranulopoïèse.

La culture des pro géniteurs granulo-monocytaires (CFU-GM) montre une pousse normale ou augmentée lorsque le conflit immunologique touche les cellules matures de la lignée granuleuse (Métamyélocytes, PNN médullaires et circulants) ; aucune pousse lorsque le conflit immunologique touche les pro géniteurs granulo-monocytaires (CFU-GM) : c'est le cas de l'agranulocytose aiguë médicamenteuse de nature immuno-allergique.

Il n'existe aucune étiologie reconnue de neutropénie **(1)**.

Il existe des anticorps sur la membrane du PNN **(2)**.

- (1) Il n'existe pas de modification de l'examen clinique des organes hématopoïétiques. La neutropénie est habituellement prononcée ($< 0,2$ Giga/l), sans splénomégalie, strictement isolée car les autres lignées sanguines sont normales à l'hémogramme et il n'existe pas d'anomalie morphologique du frottis érythrocytaire. Le VGM est normal.
- (2) La détection d'anticorps anti-polynucléaires n'est pas toujours facile du fait de la neutropénie extrême. Plusieurs techniques sont utilisables pour affirmer leur présence : la granulo-agglutination ou **test de Coombs anti-polynucléaire** qui nécessite des PNN frais ; et la détection de l'anticorps circulant par immunofluorescence indirecte. La démonstration d'une spécificité de l'anticorps est un élément important de la nature immunologique de la neutropénie : anti-NA1, -NA2, anti-NB1. La spécificité la plus fréquente est anti-NA1. **III Diagnostic étiologique** La destruction des PNN est la conséquence d'un conflit immunologique se développant sur la membrane du PNN. Les neutropénies immunologiques correspondent à trois situations cliniques :
- 1- l'anticorps est un auto anticorps** : il s'agit d'une neutropénie auto-immune soit de l'adulte soit de l'enfant;
 - 2- l'anticorps est un allocataire** : l'anticorps provient de la mère dans une situation d'incompatibilité foeto-maternelle : il s'agit d'une neutropénie allo-immune.
 - 3- il existe un conflit immunologique s'exerçant contre l'ensemble de la lignée granuleuse y compris les pro géniteurs: c'est l'agranulocytose aiguë médicamenteuse immuno-allergique.**

Neutropénie auto-immune du nourrisson ou neutropénie auto-immune primitive

a Circonstances de découverte. Il s'agit d'un nourrisson d'âge médian 8 mois. Il s'agit d'une neutropénie chronique. Les épisodes infectieux sont de gravité modérée.

b Diagnostic positif

- Hémogramme:** neutropénie profonde < 0.5 Giga/l, isolée, chronique
- Myélogramme :** hyperplasie de la lignée granuleuse; parfois blocage tardif au métamyélocyte
- Culture des CFU-GM:** pousse normale ou augmentée
- Rechercher la présence d'auto anticorps** anti-PN, par granulo-agglutination ou IFI : anti-NA1; NA2; NB1...
- Rechercher une infection** à Parvovirus B19.

c Diagnostic de gravité Il faut traiter rapidement les épisodes infectieux. Une évolution spontanément favorable est habituellement observée en 12 à 24 mois (pas de pathologie auto-immune associée). **d Traitement** Il repose sur la prophylaxie des infections : Bactrim 50 mg/kg/j de sulfaméthoxazole (SMZ). Si une infection survient, il faut réaliser une antibiothérapie IV rapide , associée soit à un traitement par immunoglobulines intra veineuses (IgIV) à fortes doses (400 mg/kg/j x 3 jours) et/ou par le G-CSF.

C Neutropénies immunes néo-natales

Chez la mère, il existe anticorps anti-PNN soit auto-Ac, soit allo-Ac traversant la barrière placentaire. Il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité foeto-maternelle dans les systèmes de groupe spécifiques des PNN dont les cibles sont soit des antigènes (Ag) du système HLA, soit des Ag spécifiques du PNN (systèmes NA1/NA2, NB, NC...) . Il existe des AC maternels agglutinants les PN de l'enfant ou du père. Elles régressent spontanément en quelques semaines (3-20 semaines). S'il survient un événement infectieux, traitement par antibiothérapie IV associée à un traitement par IgIV.

Leucémies LGL NK CD3- Dans la leucémie à LGL NK CD3-, il existe une neutropénie dans 50% des cas mais le plus souvent la présentation clinique est en général bruyante marquée par une hépatosplénomégalie tumorale et des signes généraux et un syndrome d'insuffisance médullaire (l'anémie et la thrombopénie sont profondes).

La description princeps de l'agranulocytose congénitale a été réalisée par Kostman en 1956. La transmission de la maladie est transmission autosomale et il existe des cas sporadiques.

- Circonstances de découverte.** Il s'agit d'un syndrome infectieux d'origine granulocytaire néonatal : bactérien, mycotique; stomatite herpétique.

Agranulocytose constitutionnelle de Kostman ou agranulocytose congénitale

- Diagnostic positif**

1. **Hémogramme** : neutropénie $< 0.2 \times 10^9/l$ et isolée; monocytose; éosinophilie; thrombocytose.
2. **Myélogramme** : hypoplasie de la lignée granuleuse avec blocage promyélocytaire.
3. **Culture CFU-GM**: pas de pousse.

- Diagnostic de gravité**

Le risque infectieux est permanent. Il s'agit d'une grande urgence infectieuse si fièvre survient. Il existe une possibilité de survenue de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë (SMD/LA).

- Traitement**

- Il est préventif des infections** : - Bactrim prophylactique 50 mg/kg/j SMZ

- G-CSF (5 à 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) si infections à répétition mais son utilisation est associée à un risque de MDS/LA (9%) .

- Le traitement curatif** : il faut mettre en place une antibiothérapie IV d'urgence si survient un sepsis grave, selon la clinique elle sera associée à un traitement antifongique et/ou anti-herpès.

- Dans les formes sévères avec infections récidivantes, se pose la question de la recherche d'un donneur HLA identique familial.

Elles sont le plus souvent liées à une infection virale

Dans l'infection VIH, la neutropénie est multifactorielle: infections opportunistes, traitements antiviraux, survenue de phénomènes auto-immuns, carences nutritionnelles.

Les virus du groupe du virus Herpès peuvent être responsables de neutropénie: varicelle-zona, CMV (après greffe), EBV (MNI), virus des hépatites (hépatite associée),

Neutropénie infectieuse

parvovirus B19, myxovirus (myxovirus influenzae; oreillons, rubéole, rougeole) La neutropénie est réversible en quelques jours à semaines.

Les autres causes infectieuses sont :

- **bactériennes** : salmonellose, brucellose, septicémies à bacille gram négatif, mycobactéries, rickettsioses et dans les infections néonatales (Streptocoque B) ; - **parasitaires** : leishmaniose, paludisme ;
- **fongiques** : histoplasmosse.

Une neutropénie est fréquente lors de la phase initiale d'infections septicémiques par diapédèse tissulaire excessive.

Il existe des causes endocrinologiques de neutropénie (pathologie thyroïdienne, surrénalienne, hypophysaire) et des causes nutritionnelles (carence ferrique chez le nourrisson et petit enfant, folates, alcoolisme, vit.B12, cuivre, anorexie mentale).

Elles se révèlent dans l'enfance mais demeurent parfois cliniquement latentes. Une neutropénie de l'enfant ou du nourrisson doit de principe faire évoquer une cause héréditaire ou constitutionnelle.

L'agranulocytose constitutionnelle de Kostmann ou agranulocytose congénitale infantile.

La neutropénie cyclique : il s'agit d'une maladie autosomique dominante qui débute dans la deuxième enfance. La neutropénie est souvent extrême et évolue par cycles réguliers entrecoupés de périodes de normalisation : la périodicité est de 21 jours en moyenne. Elle est améliorée par le G-CSF. L'agranulocytose constitutionnelle et la neutropénie cyclique résultent de mutations du gène de l'élastase.

Neutropénie endocrinologique et nutritionnelle

Neutropénie héréditaire

Les autres neutropénies constitutionnelles primitives :

- elles sont soit isolées telles **des neutropénies familiales** dominantes sévères ou bénignes : la myélokathexis présente des PNN segmentés et vacuolisés ; le syndrome des leucocytes paresseux et les neutropénies ethniques bénignes sont rencontrées chez les Noirs ou les Juifs yéménites.
- ces neutropénies sont parfois associées à **une maladie congénitale complexe** telle la maladie de Schwachman-Diamond associant une neutropénie, une insuffisance pancréatique externe, une splénomégalie et souvent un retard de croissance. Il existe un risque d'évolution en leucémie aiguë.

Neutropénies constitutionnelles de l'enfant a- Neutropénies constitutionnelles primitives Agranulocytose constitutionnelle de Kostmann Neutropénie cyclique Myelokathexis Syndrome des leucocytes paresseux Neutropénie intermittente

Neutropénies liées à une maladie génétique complexe Déficit immunitaire cellulaire et / ou mixte DICS, syndr de Wiskott Aldrich, déficit MHCII, ataxie-télangiectasie Déficit humoral Bruton, dysglobulinémie de type I, hypogammaglobulinémie Déficit phagocytaire Chediak Higashi, Lymphohistiocytose familiale, Cartilage hair hypoplasia Hémopathies constitutionnelles Fanconi, DC, monosomie 7, Shwachman Diamond, maladie de Blackfan-Diamond Maladies métaboliques Glycogénose Ib, aminoacidopathies Cytopathies mitochondriales Maladie de Pearson . Il existe des **neutropénies néonatales non constitutionnelles** Neutropénies infectieuses Infections materno-foetales Foetopathies virales (CMV) Neutropénies immunes néonatales Neutropénies et souffrance foetale HTA maternelle Syndrome HELLP.

Le cancer de l'enfant

Le cancer existe chez les enfants de sorte que beaucoup de médecins seront amenés à en évoquer le diagnostic et à en surveiller le traitement. Il faut combattre l'idée encore trop souvent répandue du caractère inéluctable des cancers chez les enfants puisque les deux tiers d'entre eux guérissent. La mise en route d'un traitement nécessite une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire pour adapter au mieux le traitement afin d'obtenir non seulement la guérison mais aussi une bonne qualité de vie par la suite.

Nous donnerons des notions générales qui méritent d'être connues car elles s'appliquent à tous les cancers.
Nous citerons des exemples de cancers les plus fréquents.

1 Epidémiologie des cancers de l'enfant

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent 1 % de l'ensemble des cancers. A partir de 3 ans, c'est la deuxième cause de mortalité après les accidents.

1.1 La fréquence

- L'incidence annuelle moyenne est de 13 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans.
- La répartition des principales tumeurs est la suivante :
 - leucémies et lymphomes : 45 %,
 - tumeurs cérébrales : 20 %,
 - neuroblastomes : 8 %,
 - tumeurs des tissus mous : 8 %,
 - néphroblastomes : 7 %,
 - rétinoblastomes : 3 %.
- On note que 40% des cancers se développent avant 4 ans et sont généralement embryonnaires dans cette tranche d'âge.
- En fonction du sexe, le rapport M/F est de 1,2/1.
- L'influence de la race est démontrée. Les variations de fréquence selon l'ethnie et la géographie permettent d'évoquer le rôle protecteur de la race vis-à-vis de certains cancers ou la responsabilité d'agents environnants.

1.2 Etiologie

1.2.1 Rôle des facteurs génétiques

Beaucoup de recherches sont actuellement consacrées à ce sujet.

1.2.1.1 Cancers héréditaires transmis selon le mode autosomique dominant

Le cancer est la manifestation essentielle du gène mutant : rétinoblastome. Dans 40 % des cas, cette tumeur est héréditaire et généralement bilatérale, se révélant dans la première année. 60 % des rétinoblastomes ne sont pas héréditaires et sont unilatéraux. La découverte d'un rétinoblastome unilatéral impose de surveiller l'autre oeil et d'examiner régulièrement les autres membres de la fratrie. Il faut y penser devant la survenue d'un strabisme ou d'un reflet blanchâtre à travers la pupille.

Il peut s'agir d'un désordre systémique avec des anomalies de développement et des cancers multiples. A titre d'exemple, nous citons la neovomatose basocellulaire : noevi cutanés, dyskératose palmoplantaire, fibromes, lipomes, anomalies du faciès...

1.2.1.2 Syndromes préneoplasiques héréditaires

Ils prédisposent inconstamment à une tumeur bénigne ou maligne, unique ou multiple.

- Les phacomatoses (transmission autosomique dominante) : maladie de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Les génodermatoses. Nous citerons le xéroderma pigmentosum qui est une affection autosomique récessive. Les lésions cutanées déclenchées par l'exposition aux U.V. évoluent vers l'apparition d'épithéliomas spino ou baso-cellulaires.
- Les syndromes avec instabilité chromosomique représentés par la maladie de Fanconi, l'ataxie télangiectasie et la maladie de Bloom.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis. Il existe une prédominance des leucémies et des lymphomes, principalement avec des déficits de l'immunité cellulaire. Ceci se confirme avec le SIDA

1.2.1.3 Aberrations chromosomiques constitutionnelles

- Chez les sujets atteints de trisomie 21 libre, le risque de leucémie aiguë est multiplié par 15 à 20.
- Délétions chromosomiques : pertes d'anti-oncogènes

1.2.1.4 Cancers et autres malformations

- Aniridie congénitale. L'incidence de cette anomalie est de 1,8 pour 100 000 naissances et de 1,1% chez les sujets atteints de néphroblastome. L'existence d'une aniridie impose une recherche systématique de néphroblastome dans les cinq premières années de la vie au moyen d'une UIV et/ou une échographie rénale tous les ans.
- Asymétrie de croissance,
- Chyptorchidie : l'incidence des tumeurs germinales est multipliée par 40.

1.2.1.5 Etude des jumeaux

L'atteinte de jumeaux monozygotes plaide en faveur du rôle de facteurs génétiques.

1.2.1.6 Susceptibilité familiale

"familles à cancer", syndrome de Li-Fraumeni

1.2.2 Rôle de l'environnement

Le rôle des agents exogènes paraît très mince en cancérologie infantile.

1.2.2.1 Rôle des agents physiques

les radiations ionisantes : après irradiation prénatale, le risque de leucémie est lié à la dose reçue. En cas d'irradiation postnatale, on connaît le risque élevé de leucémies après irradiations atomiques, le risque de cancer de la thyroïde après une irradiation du cou, les sarcomes secondaires en zone irradiée.

les rayons ultraviolets : on a déjà vu leur rôle dans la survenue de cancers cutanés lors de prédisposition génotypique (Xéroderma pigmentosum).

1.2.2.2 Rôle des agents chimiques

rôle carcinogène du **di-éthylstilbestrol** : indépendamment du moment d'exposition du fœtus et de la dose reçue, 50 % des filles exposées in utero ont un risque de cancer vaginal.

la **diphényl-hydantoïne** est responsable de syndromes lymphoprolifératifs bénins ou malins.

augmentation de la fréquence des cancers chez les malades traités par **immunosuppresseurs**.

1.2.2.3 Rôle des virus

Le virus **d'Epstein-Barr** est associé dans plus de 90 % des cas aux lymphomes de Burkitt africains, ainsi qu'aux carcinomes indifférenciés de naso-pharynx dont on connaît la grande fréquence chez les sujets du pourtour méditerranéen et du sud-est asiatique.

Le virus de **l'hépatite B** est associé à l'hépatocarcinome dont la prévention par la vaccination semble prometteuse.

2 Conduite à tenir

2.1 Clinique

L'examen clinique des tumeurs dépend de leur taille et de leur localisation.

La palpation est possible dans les tumeurs périphériques (membres, cou) même petites ou devant des tumeurs profondes déjà volumineuses (abdomen, pelvis)

La douleur est un symptôme retrouvé dans les tumeurs osseuses ou celles comprimant les racines nerveuses, ou proliférant dans la boîte crânienne. Rappelons que le petit enfant n'exprime pas sa douleur mais diminuera son activité (jeux, sourire, langage) pour la combattre. Les tumeurs des tissus mous ne sont pas douloureuses.

□ Une symptomatologie révélant une compression (axe trachéobronchique, axe vasculaire, axe digestif, axe nerveux) par la tumeur peut être au premier plan.

Devant chaque cas, il faut faire un choix entre les examens les plus performants et éviter des examens inutiles ou dangereux.

2.2 Examens radiologiques

2.2.1 Examens sans préparation

Radiographies pulmonaires, abdomen sans préparation, squelette osseux.

2.2.2 L'échographie

C'est actuellement un examen essentiel qui doit être prescrit au moindre doute et qui apporte au diagnostic le siège exact de la tumeur et ses rapports avec les autres organes, ses dimensions, sa nature liquidienne ou non. Certaines tumeurs malignes nécrosées peuvent avoir des zones liquidiennes. Si l'échographie est indispensable pour une tumeur abdominale ou pelvienne, elle a sa place aussi pour les tumeurs des tissus mous des membres et du cou.

2.2.3 Urographie intraveineuse

Cet examen, indispensable avant le scanner pour toutes tumeurs abdominales, est actuellement supplanté par l'angioscanner avec clichés standards de face et de profil en fin d'examen, ce qui permet de visualiser l'appareil excréteur urinaire ou complet.

2.2.4 Tomodensitométrie

Cet examen est indispensable devant la plupart des tumeurs. Toutefois, il n'est pas plus performant qu'une échographie devant une tumeur abdominale.

2.2.5 I.R.M

Cet examen précise bien l'extension des tumeurs. Il est actuellement très utile dans les tumeurs cérébrales et osseuses. Mais, ses indications s'élargissent dans les autres tumeurs.

2.2.6 Les examens isotopiques

□ **La scintigraphie osseuse** permet d'apprécier le volume d'os atteint et de dépister une métastase. Des techniques actuelles permettent de quantifier la radioactivité et donc d'apprécier l'évolutivité sous traitement.

Cet examen remplace souvent des radiographies du squelette : une hyperfixation ne correspond pas obligatoirement à une lésion maligne.

□ **La scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine** (MIBG) : elle est spécifique des tumeurs sympathiques et carcinoïdes. Cet examen est indispensable dans le diagnostic et la surveillance des neuroblastomes.

□ **La scintigraphie thyroïdienne** peut préciser le caractère chaud ou froid d'un nodule.

2.3 Examens biologiques

Certains examens sont faits couramment : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique. La vitesse de sédimentation a peu de valeur en dehors de la maladie de Hodgkin ou du neuroblastome. D'autres examens sont très utiles à la recherche d'une sécrétion tumorale spécifique permettant de faire le diagnostic et de suivre l'évolution. Toute élévation correspond à une prolifération tumorale :

métabolites des catécholamines : neuroblastomes,
alpha foetoprotéine : tératomes et hépatoblastomes,
gonadotrophines : choriocarcinome,
thyrocalcitonine : épithéliomas médullaires de la thyroïde.
acide urique très élevé (> 1000) : évocateur de lymphome de Barkitt,
LDH très élevées : évocateur d'une prolifération maligne,

2.4 Examens anatomopathologiques

2.4.1 La cytologie est un examen simple : ponction d'un ganglion, d'une masse, myélogramme.

2.4.2 L'histologie est obtenue à partir d'une simple biopsie ou d'une exérèse de la tumeur.

2.5 Bilan d'extension de la maladie

L'extension est l'un des facteurs du pronostic de la maladie et est déterminante dans le choix du traitement. Les stades d'extension sont soit cliniques après les investigations diagnostiques, soit pathologiques après chirurgie et étude histologique.

3 Possibilités thérapeutiques

Chez l'enfant, nous disposons des mêmes moyens thérapeutiques que chez l'adulte mais avec des combinaisons différentes. La chimiothérapie tient une large place car il s'agit souvent de tumeurs embryonnaires ayant une grande sensibilité aux antimétabolites.

3.1 La chirurgie

3.1.1 Possibilités

3.1.1.1 Biopsie

Elle doit être de bonne qualité et faite à ciel ouvert, avec une incision aussi discrète que possible.

3.1.1.2 L'exérèse

- **biopsie exérèse** : elle est indiquée en cas d'une petite tumeur
- **l'exérèse** : dans la majorité des tumeurs, l'exérèse est le meilleur traitement local, mais son indication n'est pas toujours d'emblée possible. Elle peut être complète ou partielle mais ne doit jamais être délabrante ni

mutilante. L'exérèse n'est jamais indiquée dans les lymphomes quel que soit leur localisation.

3.1.2 Indications

La chirurgie est possible à divers stades de la maladie : tumeur primitive, vérification d'un résidu tumoral (lymphome, rhabdomyosarcome), récurrences locales, métastases, etc...

3.2 La radiothérapie

3.2.1 Méthodes d'irradiation

3.2.1.1 Irradiation externe

on dispose du Cobalt 60, du Bétatron et des accélérateurs linéaires. Les champs et la dosimétrie doivent être précis. Durant l'irradiation, l'enfant est mis en confiance, pour rester immobilisé. Chez le petit, on peut être amené à faire une prémédication voire une courte anesthésie.

3.2.1.2 Irradiation interne

elle permet une irradiation tumorale précise épargnant davantage les tissus sains. On utilise actuellement des fils d'iridium.

3.2.2 Les indications

A l'exception d'une irradiation corporelle totale dans la préparation à une transplantation médullaire en allogreffe, la radiothérapie est un traitement local. Elle est rarement utilisée seule mais le plus souvent associée à la chirurgie ou à la chimiothérapie. Elle est réalisée après la chirurgie dans un champ qui correspond au lieu de la tumeur primitive avec une marge de sécurité. Elle complète un traitement par chimiothérapie ou par chirurgie. Elle peut être antalgique sur des métastases.

3.2.3 Surveillance et incidents de la radiothérapie

L'irradiation peut être réalisée sans hospitalisation mais certains incidents sont possibles (réactions cutanées, pancytopenie, syndrome coeliaque).

3.2.4 Séquelles particulières de l'irradiation chez l'enfant

Ces séquelles devraient nous rendre prudent dans les indications et les champs d'irradiation.

3.2.4.1 Les os

- **modifications des textures de l'os**. L'os a un aspect moucheté avec des zones d'hypercalcification, d'ostéoporose (lésions de radionécrose) donnant un os fragile difficile à consolider en cas de fracture.

- **ralentissement de la croissance** due à l'irradiation des cartilages fertiles :

au niveau de la colonne vertébrale, les scolioses sont importantes si l'irradiation n'est pas symétrique ; sinon, elle est modérée mais favorisée par les radiolésions des muscles adjacents. La cyphose est plus fréquente.

Ces lésions peuvent s'aggraver à la puberté et nécessiter une kinésithérapie et des mesures orthopédiques.

os longs : le raccourcissement est inesthétique aux membres supérieurs et très gênants aux membres inférieurs.

3.2.4.2 Parties molles

Les scléroses et les atrophies favorisent les séquelles orthopédiques.

3.2.4.3 Systèmes nerveux

Des radionécroses cérébrales et des séquelles neuropsychiques peuvent survenir après des irradiations de 50 à 55 Gys. Les conséquences de l'irradiation sont graves avant l'âge de 4 ans.

3.2.4.4 Glandes endocrines

- **l'hypophyse** : des insuffisances hypophysaires sont classiques après 30 Gys. On constate une cassure de la courbe de taille et on trouve une absence de somathormone. Ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement par l'hormone de croissance.

- **la thyroïde** : il s'agit souvent d'insuffisance thyroïdienne biologique avec un taux de TSH augmenté. Cela survient après une irradiation du cou.

- **les gonades** :

Au niveau de l'ovaire, une dose de 10 à 12 Gys entraîne une castration. C'est pourquoi, lorsqu'on prévoit une irradiation abdominale, il est sage de transposer l'ovaire en le plaçant en dehors du champ d'irradiation.

Au niveau du testicule, une irradiation permet une puberté mais l'azoospermie est définitive.

3.2.4.5 D'autres séquelles peuvent se rencontrer comme chez les adultes, spécifiquement liées à l'organe : oeil, poumons, coeur, intestin, foie, reins. Des cancers secondaires sur les zones irradiées sont possibles.

3.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie a bouleversé le traitement des cancers de l'enfant. Son efficacité dépend de la pénétration des drogues dans la cellule et elle est limitée par la tolérance des tissus sains.

3.3.1 Administration des drogues

De nombreux produits sont utilisés et leur manipulation n'est pas toujours aisée. Les posologies sont diminuées d'un tiers de dose chez l'enfant de moins de un an.

Les chimiothérapies avec une drogue unique sont moins efficaces que les polychimiothérapies. La chimiothérapie est indiquée :

dans les formes cliniquement métastatiques,
dans les métastases dites infracliniques,
sur la tumeur primitive, permettant une régression avant la chirurgie.
L'exemple typique est le néphroblastome. Le lymphome se traite
essentiellement par chimiothérapie.
leucémie.

3.3.2 Les complications

La toxicité des drogues nécessite une surveillance médicale constante et avertie. Nous n'envisageons pas les toxicités propres à chaque drogue.

3.3.2.1 Complications hématologiques

- anomalies de la numération sanguine : leucopénie, anémie, thrombopénie. Actuellement, dans certains cas, la prescription de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF, GM-CSF) permet de faire passer un cap aigu de neutropénie sévère avec infection. Ces facteurs n'ont pas d'action sur le taux de plaquettes.
- une numération est indispensable avant chaque cure.

3.3.2.2 Alopécie

Elle régresse à l'arrêt du traitement.

3.3.2.3 Troubles digestifs

- vomissements et nausées accompagnent de nombreuses chimiothérapies. De nouveaux antiémétiques sont actuellement efficaces.
- l'anorexie dans les 8 à 10 jours après la cure.
- ulcérations buccales.

3.3.2.4 Complications locales

Elles sont dues à la causticité des drogues.

3.3.2.5 Complications allergiques

3.3.2.6 Erreurs de dosage thérapeutique

Dès que l'erreur est connue ou suspectée, l'enfant doit être mis en secteur hospitalier. La prévention de ces erreurs ne peut être faite que par une prescription claire du médecin et l'injection de la drogue par une infirmière bien avertie.

3.3.2.7 Complications infectieuses

Leur fréquence augmente avec l'intensité des chimiothérapies. Elles sont liées à l'immunosuppression :

infections bactériennes en cas de neutropénies,
infections parasitaires, fongiques ou virales en cas de lymphopénie prolongées (pneumocystis carinii, levures, virus (MU, EBU,...))

infections virales : certaines maladies virales communes de l'enfant (varicelle, zona, rougeole) peuvent être gravissimes pour l'enfant immuno-déprimé par la chimiothérapie. Il faut prévenir les parents et en cas de contagé, s'ils ne sont pas vaccinés, il faut débuter le Zovirax I.V. précocement aux premiers éléments zona-varicelle, ou faire des gammaglobulines standards dès la notion de contagé de la rougeole.

3.3.2.8 L'immunosuppression

Elle favorise l'infection et contre-indique les vaccinations par virus ou germes vivants. Une vaccination par anatoxines ou virus tués nécessite un contrôle sérologique. Il ne faut pas oublier de vérifier les vaccinations et au besoin, les faire 6 mois après l'arrêt définitif de la chimiothérapie.

4 Etude des cas particuliers

4.1 Leucémies aiguës

4.1.1 Définition

Il s'agit d'un envahissement médullaire par des cellules malignes dites blastes. Les lignées normales ont disparu.

4.1.2 Diagnostic positif

4.1.2.1 Tableau clinique

Il peut être plus ou moins complet et d'installation variable.

soit des **signes d'insuffisance médullaire qualitative** : pâleur, asthénie, fièvre, infection, signes hémorragiques.

soit des **signes de prolifération tumorale** : adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie, localisation testiculaire et méningée, douleur osseuse. Les douleurs osseuses sont fréquentes réalisant un tableau pseudorhumatismal qu'il ne faut pas confondre avec un rhumatisme articulaire aigu.

4.1.2.2 Tableau biologique

numération formule sanguine : l'anémie et la thrombopénie sont quasi constantes. Le taux des leucocytes est variable : normal avec inversion de la formule, diminué ou augmenté. Il faut apprécier le nombre de blastes circulants.

le **myélogramme** est l'examen indispensable. Il est très riche, envahi avec plus de 90 % de blastes. La forme lymphoblastique est la plus fréquente chez l'enfant (80% des cas). Les autres sont de type myéloblastique ou monoblastique.

d'autres examens permettront de mieux préciser le type de leucémies (cytochimie, marqueurs immunologiques, caryotype, oncogènes) et de

rechercher des signes de gravité pouvant compliquer le traitement (troubles de l'hémostase, métaboliques).

4.1.3 Traitement des leucémies aiguës

La découverte d'une leucémie aiguë impose d'hospitaliser l'enfant, de bien définir le schéma thérapeutique selon la gravité établie à partir des paramètres cités, d'expliquer le traitement aux parents et à l'enfant. Les malades sont traités selon des protocoles et la surveillance réalisée entre le médecin de famille et le centre de traitement.

4.1.3.1 Traitement d'induction

Son but est de détruire les cellules malignes pour obtenir une rémission complète. On parle de rémission complète avec un examen clinique normal, une NFS normale et un myélogramme riche, bien équilibré sans cellule blastique maligne.

Ce traitement initial, toujours commencé dans un service de Pédiatrie spécialisé, varie selon les formes. Les leucémies sans critère de gravité reçoivent une chimiothérapie peu aplasante. Par contre, les leucémies aiguës avec critères de gravité (leucémies aiguës lymphoblastiques dites graves et les leucémies aiguës non lymphoblastiques) sont traitées avec des chimiothérapies lourdes responsables d'aplasies prolongées nécessitant un environnement "protégé". Les leucémies promyélocyaires se compliquent à la phase initiale d'une CIVD.

La prophylaxie neuroméningée débute précocément avec des chimiothérapies intra rachidiennes et parfois ultérieurement une irradiation de l'encéphale (18 Gys) car les drogues faites par voie générale diffusent peu dans le système nerveux central.

4.1.3.2 Traitement au long cours

Une fois l'enfant en rémission complète, on effectue un traitement d'entretien et des réinductions avec les drogues qui ont permis d'obtenir la rémission complète. Les réinductions s'effectuent en hôpital de jour.

Plusieurs problèmes vont se poser durant ce traitement :

- adaptation du traitement d'entretien.** Ce traitement d'entretien est réalisé sous la surveillance du médecin traitant. Les injections sont faites par une infirmière à domicile. Avant chaque injection, on effectue une numération formule sanguine (NFS). Ainsi, la cure peut être faite si l'enfant va bien et que la NFS est bonne ; par contre, elle est reportée si l'enfant a un épisode infectieux intercurrent ou s'il existe une cytopénie.
- survenue d'un épisode fébrile.** La survenue d'un épisode fébrile nécessite un examen clinique complet et une NFS. Si la NFS est normale, il faut avoir le même comportement qu'avec un autre enfant. Si la NFS est anormale, il existe deux possibilités :

soit une neutropénie, isolée ou associée à une atteinte des autres lignées. Dans ce cas, il faut se méfier d'une infection bactérienne et ne pas hésiter à mettre l'enfant sous antibiotiques même s'il n'existe pas de foyer. En

fonction de la nature de la chimiothérapie, il est possible de prévoir la durée de la cytopénie.

soit une lymphopénie : dans ce cas, il faut craindre une immunosuppression importante et évoquer une surinfection virale, mycosique ou parasitaire. Sur ces terrains, les pneumopathies ou les encéphalites peuvent entraîner la mort.

- transfusion de plaquettes** si taux inférieur à 20 000 mm³.
- dépister une rechute**. L'enfant en rémission risque une rechute notamment durant les cinq premières années et il faut un recul important avant de parler de guérison.

il peut s'agir d'une rechute médullaire dépistée devant des symptômes décrits à la phase initiale ou à l'occasion d'un myélogramme fait devant une anomalie de la NFS;

il peut s'agir d'une rechute localisée, méningée ou testiculaire. La rechute méningée est diagnostiquée à la ponction lombaire faite devant toute céphalée ou signe neurologique telle une paralysie des nerfs crâniens. Parfois, c'est une prise de poids importante qui dépiste une atteinte neuroméningée. La rechute testiculaire est caractérisée par une augmentation du volume, indolore d'un testicule.

- l'espérance de vie**. Une fois en rémission, les enfants retournent à l'école. Il faut craindre la rougeole et la varicelle. Les parents nous préviennent s'il existe une épidémie à l'école ou dans l'entourage. Le traitement est arrêté ou bout de 3 ou 4 ans. les résultats globaux donnent 65 % d'espoir de guérison.

4.1.3.3 La greffe médullaire

L'allogreffe médullaire allogénique représente un nouvel espoir mais nécessite une parfaite identité HLA entre le donneur et le receveur.

Les problèmes humains communs aux cancers de l'enfant

Les problèmes humains concernent l'équipe soignante, les parents et l'enfant. Ceci est lié à la notion de cancer, souvent vécue comme une fatalité, l'agression thérapeutique subie par l'enfant, les perturbations familiales entraînées et le risque parfois imprévisible d'une rechute. Ceci nécessite une confiance permanente entre l'enfant, ses parents et l'équipe soignante.

5.1 Diagnostic et premier traitement

Lorsque le diagnostic de cancer est certain, on l'annonce aux parents en adaptant les explications à leur niveau de compréhension. Le traitement est expliqué ainsi que les complications qui peuvent survenir, de sorte qu'ils ne seront pas surpris de ce qui pourra arriver. Il est souvent nécessaire de répéter plusieurs fois les mêmes explications. De même, il faut prévenir l'enfant de la gravité de sa maladie, avec des mots adaptés

à l'âge sans forcément rentrer dans les détails : toujours donner un élément de réponse aux questions posées par l'enfant, toujours expliquer le traitement.

5.2 La rémission

Les parents ressentent un énorme soulagement au point, parfois, de ne plus penser à la gravité de la maladie. C'est dire la nécessité d'une bonne confiance pour poursuivre le traitement qui très souvent rendra l'enfant malade. Le rôle du médecin est de favoriser la réinsertion de l'enfant à l'école. Le petit enfant accepte bien son traitement mais chez le grand enfant, près de l'adolescence, la chimiothérapie entraîne souvent une révolte. La fin du traitement est souvent une étape difficile à franchir entre la joie d'échapper aux désagréments du traitement et la peur de voir disparaître cette protection.

5.3 Les rechutes et la mort

Lorsqu'il n'y a plus de possibilités thérapeutiques, on prévient les parents dont l'attitude est variable, certains souhaitent un soulagement de l'enfant, d'autres demandant des nouveautés thérapeutiques. Le rôle du médecin sera d'éviter à l'enfant des traitements douloureux et inutiles et de savoir prendre en charge l'enfant jusqu'à sa mort ; soit à l'hôpital, soit au domicile. Il ne faut pas hésiter à prescrire des antalgiques majeurs (morphines). Il ne faut pas laisser seul un enfant qui va mourir. Après la mort, la plupart des parents surmontent cette épreuve mais le couple est souvent perturbé. Les frères et soeurs assument cela très mal. Déjà durant la maladie, ils se sont sentis un peu délaissés et après la mort, ils ont le sentiment d'avoir tout perdu.

5.4 La guérison et l'avenir

Un enfant sur deux guérit du cancer. Il faudra un jour lui annoncer la nature de sa maladie. Dans certains cas, il le savait déjà et dans d'autres, il s'en doutait. Les séquelles physiques sont très variables quand il y en a : amputations, séquelles de la radiothérapie entraînant une modification de l'image corporelle. Les séquelles gonadiques sont mal vécues, notamment la stérilité, c'est pourquoi il importe non seulement de guérir les enfants mais de leur apporter une qualité de vie en supprimant les séquelles qui rappellent toujours le cancer.

Pour beaucoup, une vie normale sociale, professionnelle et familiale est possible. L'insertion professionnelle se fera d'autant mieux que leur scolarité aura été bonne.

HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE

Les Anémies de l'enfant

(1 ère partie)

Marie-Françoise Dresse
Oreste Battisti

- **Pathologie hématologique (congénitale ou acquise) est commune en pédiatrie**
- **La numération - formule sanguine est un élément d'orientation majeur**
et doit être interprétée en fonction de l'âge

Valeurs Hématologiques des GR pendant la première année de vie

Appendix 9. NORMAL HEMATOLOGIC VALUES DURING THE FIRST YEAR OF LIFE IN HEALTHY TERM INFANTS*

n	Age (mo)						
	0.5 (N = 232)	1 (N = 240)	2 (N = 241)	4 (N = 52)	6 (N = 52)	9 (N = 56)	12 (N = 56)
Hémoglobine (mean ± SE)	16.6 ± 0.11	13.9 ± 0.10	11.2 ± 0.06	12.2 ± 0.14	12.6 ± 0.10	12.7 ± 0.09	12.7 ± 0.09
-2 SD	13.4	10.7	9.4	10.3	11.1	11.4	11.3
Hématocrit (mean ± SE)	53 ± 0.4	44 ± 0.3	35 ± 0.2	38 ± 0.4	36 ± 0.3	36 ± 0.3	37 ± 0.3
-2 SD	41	33	28	32	31	32	33
RBC count (mean ± SE)	4.9 ± 0.03	4.3 ± 0.03	3.7 ± 0.02	4.3 ± 0.06	4.7 ± 0.05	4.7 ± 0.04	4.7 ± 0.04
-2 SD + 2 SD	3.9-5.9	3.3-5.3	3.1-4.3	3.5-5.1	3.9-5.5	4.0-5.3	4.1-5.3
MCH (mean ± SE)	33.6 ± 0.1	32.5 ± 0.1	30.4 ± 0.1	28.6 ± 0.2	26.8 ± 0.2	27.3 ± 0.2	26.8 ± 0.2
-2 SD	30	29	27	25	24	25	24
MCV (mean ± SE)	105.3 ± 0.6	101.3 ± 0.3	94.8 ± 0.3	86.7 ± 0.8	76.3 ± 0.6	77.7 ± 0.5	77.7 ± 0.5
-2 SD	88	91	84	76	68	70	71
MCHC (mean ± SE)	314 ± 1.1	318 ± 1.2	318 ± 1.1	327 ± 2.7	350 ± 1.7	349 ± 1.6	343 ± 1.5
-2 SD	281	281	283	288	327	324	321

Valeurs hématologiques des GR en fonction de l'âge

Table 2
Normal hematologic values by age

Age (y)	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		MCV (μ^3)	
	Mean	Lower limit	Mean	Lower limit	Mean	Lower limit
0.5–1.9	12.5	11.0	37	33	77	70
2–4	12.5	11.0	38	34	79	73
5–7	13.0	11.5	39	35	81	75
8–11	13.5	12.0	40	36	83	76
12–14						
Female	13.5	12.0	41	36	85	78
Male	14.0	12.5	43	37	84	77
15–17						
Female	14.0	12.0	41	36	87	79
Male	15.0	13.0	46	38	86	78
18–49						
Female	14.0	12.0	42	37	90	80
Male	16.0	14.0	47	40	90	80

Anémie de l'enfant

- Par production inadéquate :
 - Anémie physiologique du nouveau-né
 - Anémie ferriprive
- Hémolytique héréditaire
 - Hémoglobinopathie : thalassémie et drépanocytose (AR)
 - Déficit membranaire : sphérocytose (AD)
 - Déficit enzymatique : déficit en G6PD (lié à l'X)

ANÉMIES PAR PRODUCTION INADÉQUATE

1) Anémie Physiologique du Nourrisson

- NN normaux ont un taux d'Hb et un VGM supérieur à celui des plus grands enfants.
- Pendant les 6 à 8 premières semaines de vie, le taux d'Hb diminue.

Anémie physiologique du nourrisson **s'explique par plusieurs facteurs :**

- 1- augmentation de la saturation artérielle en O₂ à la naissance
- 2- taux bas d'érythropoïétine (hépatique)
- 3- 1/2 vie diminuée des globules rouges
- 4- augmentation importante du volume sanguin durant les 1^{ères} semaines.

Anémie physiologique du nourrisson

- Vers 2 à 3 mois : Hb a chuté à 9 – 11 g/dL et l'érythropoïèse se met alors en route efficacement.
- Adaptation physiologique à la vie extra-utérine.
- **Prématurés** développent une anémie physiologique, souvent plus intense, du fait de la production inadéquate d'érythropoïétine et des prélèvements sanguins fréquents.

2) Anémie Ferriprive

- Réserves en fer de l'adulte sont de 5 g.
- Celles du nouveau-né de 0,5 g.

- Pour maintenir une balance positive, 1 mg de fer doit être absorbé chaque jour.

- Absorption du fer est de $\pm 10\%$, les besoins sont :
 - ± 1 mg/kg/jour avant 1 an
 - 10 mg/j jusqu'à 10 ans
 - 12 à 15 mg/j après 10 ans

2) Anémie Ferriprive

- L'absorption est 2 à 3 fois plus efficace au départ du lait maternel que du lait de vache.
- Durant 1^{ère} année de vie, nourriture est souvent pauvre en fer
→ important de donner au nourrisson du lait et des céréales enrichies en fer :
 - Formule pour nouveau-né à terme : 7 – 12 mg/L
 - Formule pour prématurés < 1800 g : 15 mg/L
 - Nourrissons allaités exclusivement : on conseille des suppléments en fer à partir 4 mois.

Anémie Ferriprive

- **Adolescence** = période très critique :
 - croissance
 - régime inadéquat
 - règles

Anémie Ferriprive Etiologie

- **Réserves insuffisantes**
 - Carence martiale se manifeste après épuisement des réserves ; ne survient qu'à partir du moment où poids naissance a doublé chez NN à terme.
 - *S'il n'y a pas de pertes sanguines significatives, une carence martiale ne doit pas être évoquée avant 3 mois chez NN à terme!*
- **Anémie par carence en fer est par contre très commune entre 9 et 24 mois !**

Anémie Ferriprive

Etiologie

- **Réserves insuffisantes**
 - Chez **petits poids de naissance** et si **hémorragies** périnatales : réserves peuvent s'épuiser plus tôt
 - apport alimentaire est particulièrement important!

Anémie Ferriprive

Facteurs favorisant des carences martiales de l'enfant

1) Causes prénatales et néonatales

- Carence maternelle en fer
- Gémellarité
- Prématurité
- Petit poids de naissance
- Transfusion foeto-maternelle
- Hémorragies néonatales

Anémie Ferriprive

Facteurs favorisant des carences martiales de l'enfant

2) Causes nutritionnelles

Régime lacté exclusif et prolongé

Apports insuffisants en fer

3) Troubles de l'absorption

Pica (conséquence puis cause)

Entéropathies chroniques (intolérance au Lait de vache)

Anémie Ferriprive

Facteurs favorisant des carences martiales de l'enfant

4) Pertes sanguines

Hémorragies digestives

Ménorragies

Hémorragies secondaires à troubles congénitaux de l'hémostase

Prélèvements sanguins répétés

(2 mL de sang = 1 mg de fer)

ANEMIE FERRIPRIVE

CLINIQUE

- Pâleur
- Sclérotiques bleues

Anémie légère à modérée

(Hb = 6 à 10 g/dL) : peu de symptômes car phénomène progressif.

On observe parfois un désir d'ingérer des substances inhabituelles (**pica**) risque de :

- Plombémie
- aggravation d'anémie par chélation du fer de l'alimentation.

ANEMIE FERRIPRIVE

CLINIQUE

- Anémie sévère (Hb < 5 g/dL) :
 - irritabilité et anorexie (évolue vite sous traitement)
 - tachycardie, cardiomégalie, souffle
 - splénomégalie (10 – 15%)
 - obésité ou retard de croissance

NB : Carence en Fer joue un rôle important sur fonctions neurologiques et intellectuelles.

ANEMIE FERRIPRIVE

TRAITEMENT

- Dose journalière PO est de 3 à 6 mg/kg/j de fer métal en 3 prises.
- Il faut continuer 8 semaines après normalisation de la biologie.
- Traitement bien toléré chez l'enfant.

ANEMIE FERRIPRIVE

TRAITEMENT

- Sulfate de fer est souvent utilisé : il contient 20% de fer métal (Ferograd[®] ou Fero-gradumet[®] en comprimés, 105 mg de fer métal/comprimé)
- Fumarate de fer contient 33% de fer métal (Ferumat[®] : 33 mg de fer/5 mL)

ANEMIE FERRIPRIVE

TRAITEMENT

- **Fer dextran** = forme IM; rarement utilisée; n'agit pas plus vite.
- **Transfusion de globules rouges** : rarement utilisée; 2 à 3 mL/kg si Hb < 4 g/dL.
- **Conseils nutritionnels** : ne pas dépasser 500 mL lait/j, ce qui diminue pertes intestinales et augmente les apports en nutriments riches en Fer.

ANEMIE FERRIPRIVE

Réponse au traitement

- **12 – 14 h**: Amélioration subjective; diminution de l'irritabilité ; amélioration de l'appétit
- **36 – 48 h**: Réponse médullaire
- **48 – 72 h**: Réticulocytose; maximale à 5-7 j
- **4 – 30 jours**: Augmentation de l'Hb
- **1 – 3 mois**: Réserves en fer réalisées

ANEMIES HEMOLYTIQUES HEREDITAIRES

ANEMIES HEMOLYTIQUES HEREDITAIRES

- **Hémoglobinopathies :**
 - Anomalie **quantitative** des chaînes de globine (thalassémies)
 - Anomalie **qualitative** des chaînes de globine (drépanocytose)
- **Anomalie de la membrane :**
 - Sphérocytose
- **Déficits enzymatiques érythrocytaires :**
 - Déficit en G6PD

HÉMOGLOBINES EMBRYONNAIRES, FOÉTALES ET ADULTES

- **Hb** = molécule tétramérique comprenant :
 - 4 molécules d'hème (qui contiennent le fer)
 - 4 chaînes polypeptidiques (globines).
- Les diverses Hb varient par leurs chaînes polypeptidiques (le nombre et leurs séquences d'acides aminés).

HEMOGLOBINES EMBRYONNAIRES, FOÉTALES ET ADULTES

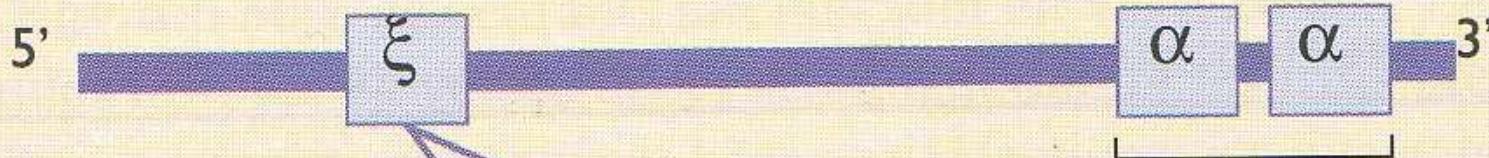
- Hb adulte la plus importante (**HbA**) est faite d'une paire de chaînes α et d'une paire de chaînes β : $\alpha_2\beta_2$.
- Hb foetale (**HbF**) est faite d'une paire de chaînes α et d'une paire de chaînes γ : $\alpha_2\gamma_2$.

HEMOGLOBINES EMBRYONNAIRES, FŒTALES ET ADULTES

Gènes de la **globine α** (et ζ) sont situés sur le **chromosome 16**.

Gènes des **globines β , γ et δ** (et ε) sont situés sur le **chromosome 11**.

Locus du gène
Chromosome 16



Chromosome 11



Types d'hémoglobine

Embryonnaire Foetale Adulte

$\xi_2 \epsilon_2$
Gower I

$\alpha_2 \gamma_2$
HbF

$\alpha_2 \delta_2$
HbA₂

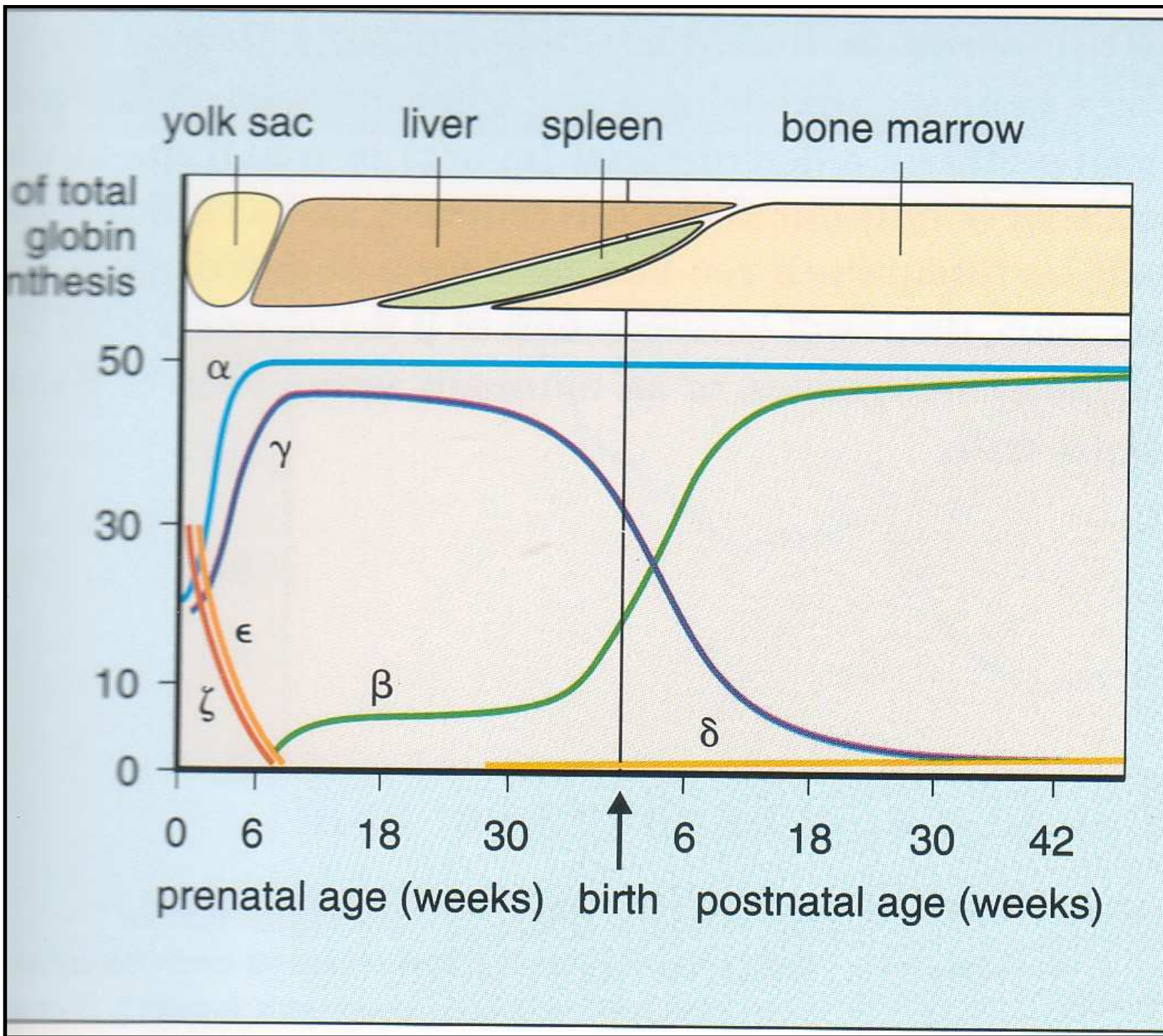
$\alpha_2 \epsilon_2$
Gower II

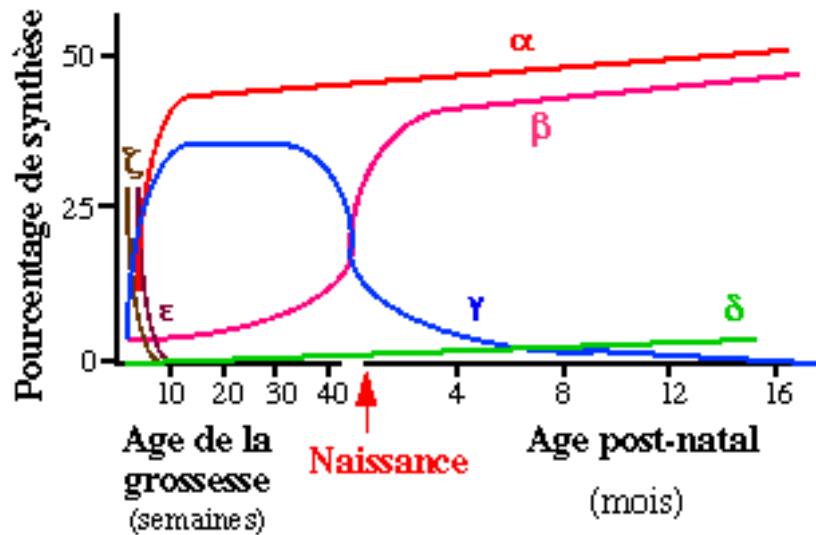
$\alpha_2 \beta_2$
HbA

$\xi_2 \gamma_2$
Portland

HEMOGLOBINES EMBRYONNAIRES, FOÉTALES ET ADULTES

- **À naissance, $\pm 30\%$ d'Hb est HbA et $\pm 1\%$ est HbA2 ; le reste = HbF.**
- **À partir d'1 an, HbF $< 2\%$
et HbA2 ± 2 à $3,5\%$.**





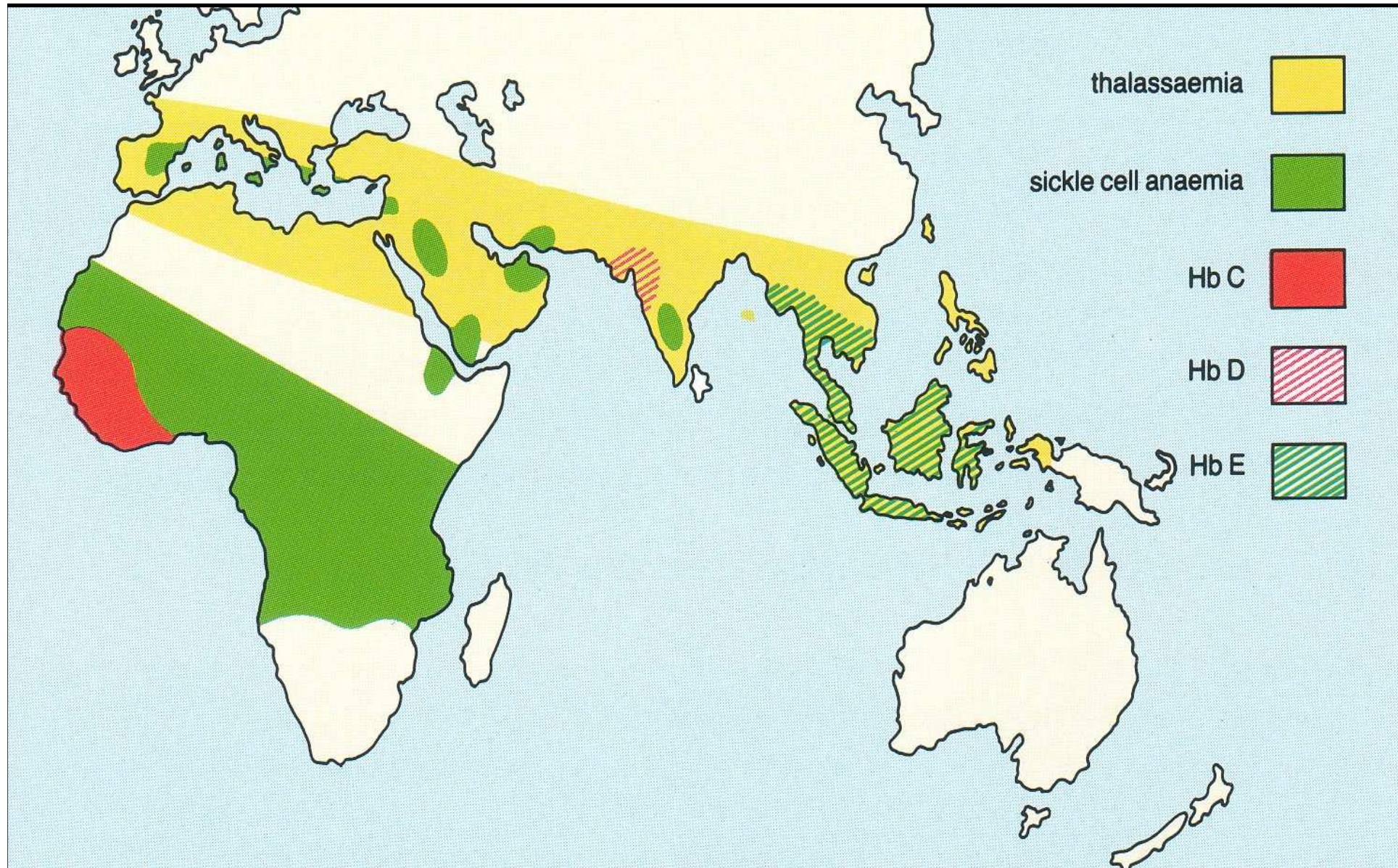
Ainsi, se succèdent différentes hémoglobines pour arriver à l'âge adulte à 97% d'Hb A ($\alpha_2\beta_2$) et 3% d'Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$). Il reste chez l'adulte moins de 1% d'HbF

Hb embryonnaire	$\zeta_2\varepsilon_2$	< 9 sem d'AG
Hb foétale	$\alpha_2\gamma_2$	9 sem d'AG -> naissance puis diminue rapidement
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	après la naissance. Profil adulte atteint
Hb A2	$\alpha_2\delta_2$	après la naissance. vers 6 mois

HEMOGLOBINOPATHIES

Epidémiologie

THALASSEMIE
DREPANOCYTOSE



THALASSEMIES

THALASSEMIES

- Groupe hétérogène d'anémies hypochromes
- de sévérités variées
- dues à **défaut de synthèse des chaînes de globines**

THALASSEMIES

- Très fréquentes : probablement mutations les plus communes
- Surtout dans bassin méditerranéen, Afrique, Moyen-Orient, Inde, Sud-est Asiatique.
- Dans Sud-est Asiatique : 40% de la population ≥ 1 gène thalassémique.
- Globules rouges des thalassémiques sont résistants aux infections *Pl falciparum*.

THALASSEMIE

β thalassémie

- 1 gène de β globine sur chaque chromosome 11 : 2 gènes
- Multiples mutations gènes affectant de manière variable la synthèse de la chaîne β \rightarrow production de globine réduite (β^+) ou absente (β^0)
- Moyen Orient, Inde, Pakistan, Asie Sud-Est
- Expression Clinique :
 - trait β thalassémique
 - β thalassémie intermédiaire
 - β thalassémie majeure

THALASSEMIE

Physiopathologie

Défaut de synthèse d'une chaîne

- 1) moins d'Hb → microcytose
- 2) excès de l'autre type de chaîne
→ précipitation dans globules rouges
→ hémolyse (thalassémie majeure).

- Dans β -thalassémies, **compensation** peut se faire par synthèse d'une autre chaîne non- α :
 - chaîne γ (avec **élévation de l'HbF**)
 - ou chaîne δ (avec **élévation de l'HbA2**).

THALASSEMIE

trait β thalassémique

- **Status de porteur**
- **Hb 10-12 g/dl, MCV 65-75 fL, hypochromie, RBC \uparrow**
- **Electrophorèse HB : 80-95% HbA, 1-5% HbF, 3-7% HbA2**
- **Résistance osmotique accrue**
- **Asymptomatique**
- **Pas de traitement**

THALASSEMIE

β thalassémie intermédiaire

- **Plusieurs mécanismes :**
 - 2 mutations de la β thalassémie mineure
- - HbF élevée
 - α thalassémie concomittante
 - trait β thalassémique et Hb Lepore
 - trait sévère β thalassémie
- **Anémie modérée microcytique hypochrome**
- **Electrophorèse Hb: 30-50% HbA, 50-70% HbF, 0-5% HbA2**
- **Clinique : comme la β thalassémie majeure mais moins sévère**
- **Management :**
 - Peut requérir des transfusions intermittentes
 - Surcharge en fer \rightarrow chélation
 - Folate
 - Treat infections

THALASSEMIE

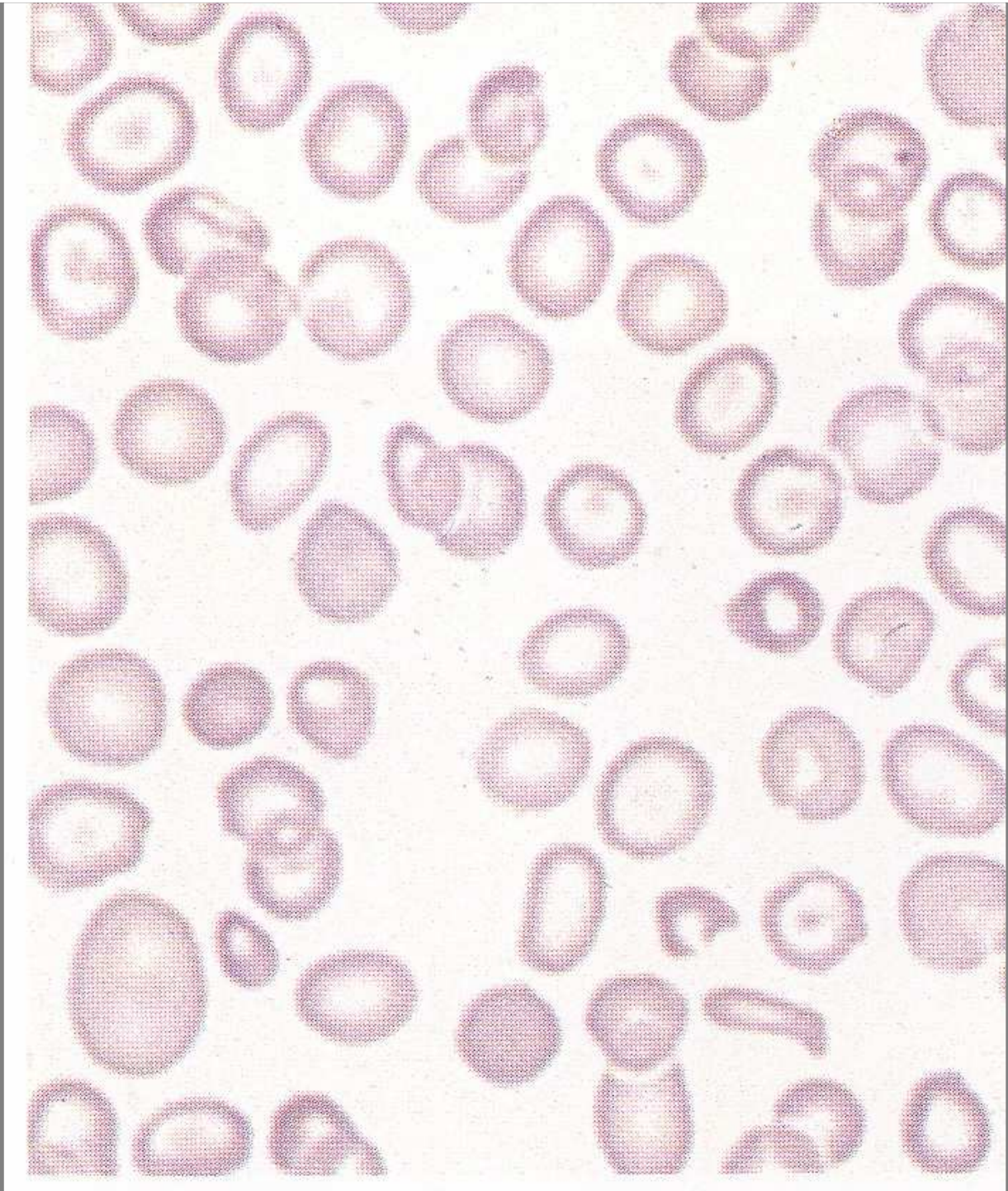
β thalassémie majeure (Anémie de Cooley)

- les deux gènes de la β globine anormaux
- Anémie modérée à sévère (Hb 3-9 g/dL) microcytique, hypochrome, réticulocytose insuffisante, \uparrow NGR
- Electrophorèse HB : 0-20% HbA, 80-100% HbF, 0-13% HbA2
- Caractéristiques cliniques :
 - Hépatosplénomégalie
 - Erythropoïèse extramédullaire
- - Déformations squelettiques
- Retard de croissance
- Infections bactériennes récidivantes
- Surcharge en fer marquée

β^0 thalassémie homozygote (anémie de Cooley, thalassémie majeure)

LABORATOIRE

- Anémie est très intense (Hb < 5 g/dL).
- Microcytose et hypochromie.
- Poïkilocytes (globules rouges déformés) fragmentés, ainsi que des **cellules cibles**.
- Fer et saturation de transferrine sont augmentés.
- **Hb F est très augmentée.**



THALASSEMIE

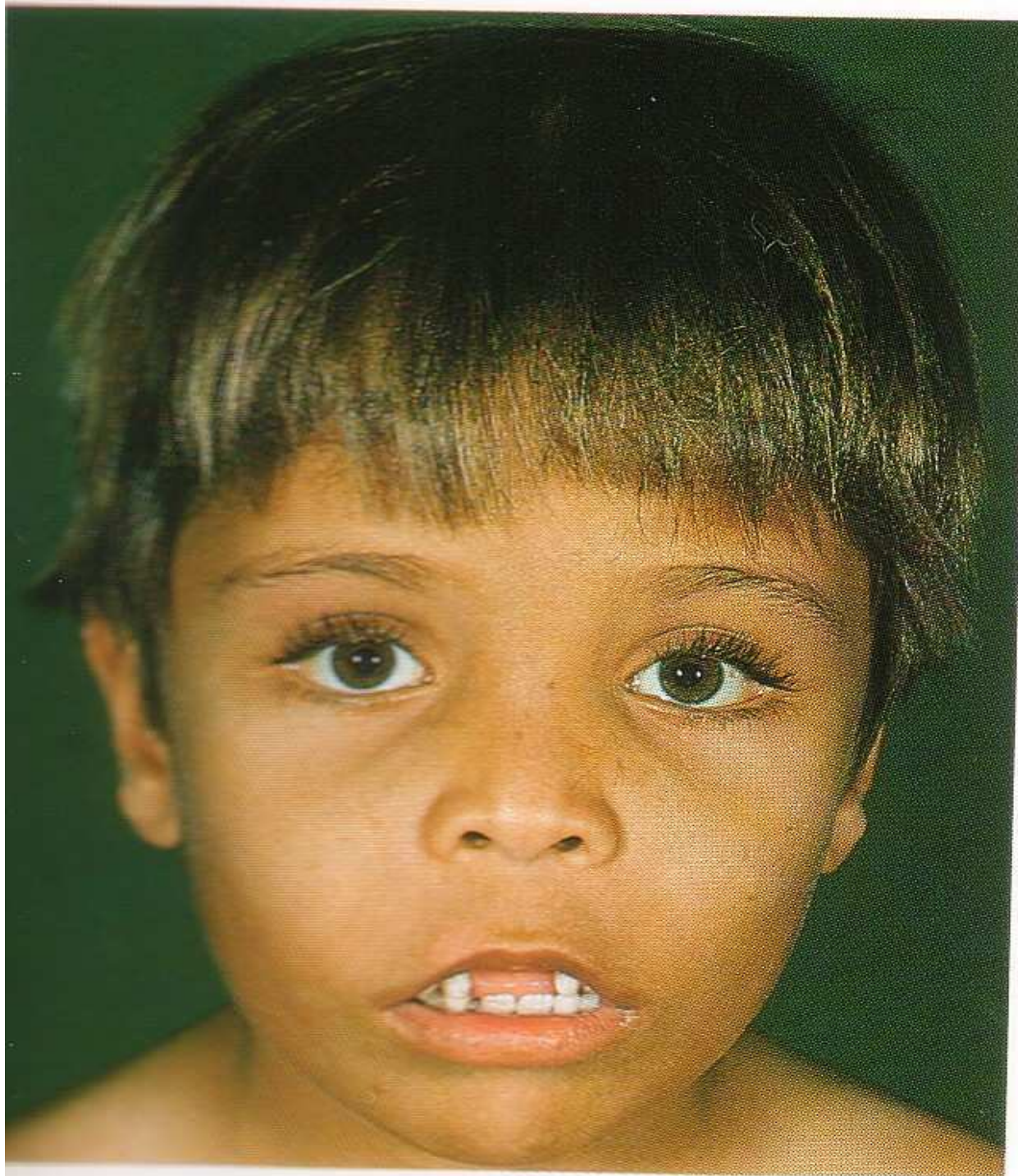
β thalassémie majeure (Anémie de Cooley)

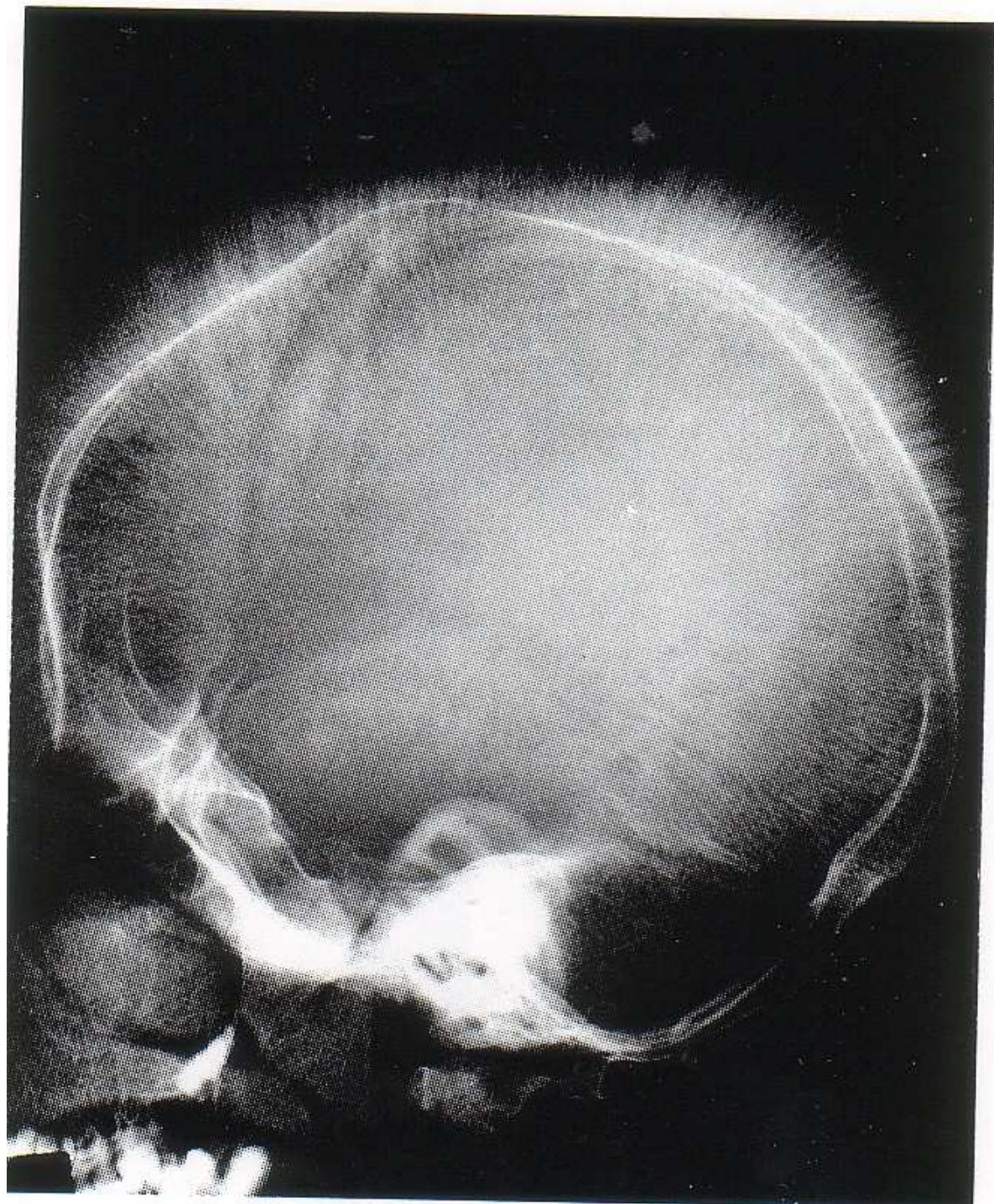


β^0 thalassémie homozygote (anémie de Cooley, thalassémie majeure)

CLINIQUE

- Symptomatique dès 6 à 12 mois de vie : transfusions régulières nécessaires pour compenser insuffisance cardiaque résultant de l'anémie.
- Chez sujets non- ou insuffisamment traités : **hypertrophie des tissus érythropoïétiques intra- et extra-médullaires**.
Os deviennent fins et se fracturent.
Modification de la face et du crâne produisent faciès caractéristique.

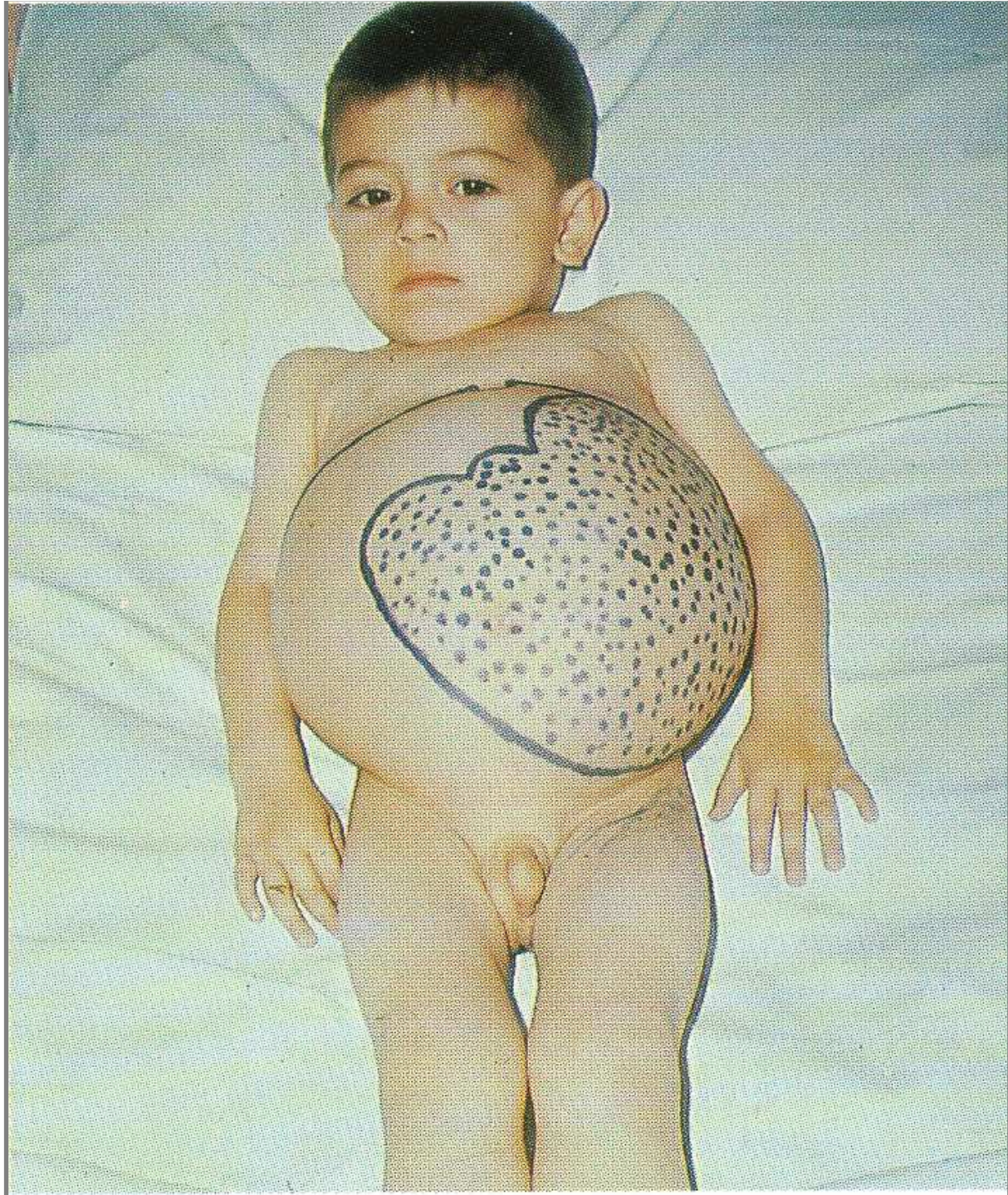




β^0 thalassémie homozygote (anémie de Cooley, thalassémie majeure)

CLINIQUE

- **Pâleur, hémossidérose et jaunisse** produisent une coloration verdâtre/brunâtre de la peau.
- **Hépatosplénomégalie** par érythropoïèse extra-médullaire et hémossidérose.
- Chez grand enfant : souvent une **splénomégalie** très intense avec inconfort et hypersplénisme.



**β^0 thalassémie homozygote
(anémie de Cooley, thalassémie majeure)**

CLINIQUE

Croissance et puberté retardées.

Diabète par sidérose pancréatique.

Sidérose cardiaque entraîne une arythmie et insuffisance cardiaque.

THALASSEMIE

Symptômes & biologie

	MAJOR	INTERMEDIA	MINOR
Clinical	Onset in Infancy	Later Onset	Asymptomatic
Splenomegaly	++++	+++ -++++	0 -+
Jaundice	+++	+ -+++	0 -+
Bone changes	++++	++ -++++	0
Facial changes	++ -++++	0 -++++	0
Hematologic			
Anemia	++++	++ -+++	0 -+
RBC	↓	↓	N - ↑
Microcytosis	+	+	+
NRBC	++ -++++	+ -+++	0
Biochemical			
HbF	10 - 95+%	10 - 95+%	N or <10%
HbA ₂	N or ↑	N or ↑	N or ↑ (>3.5%)

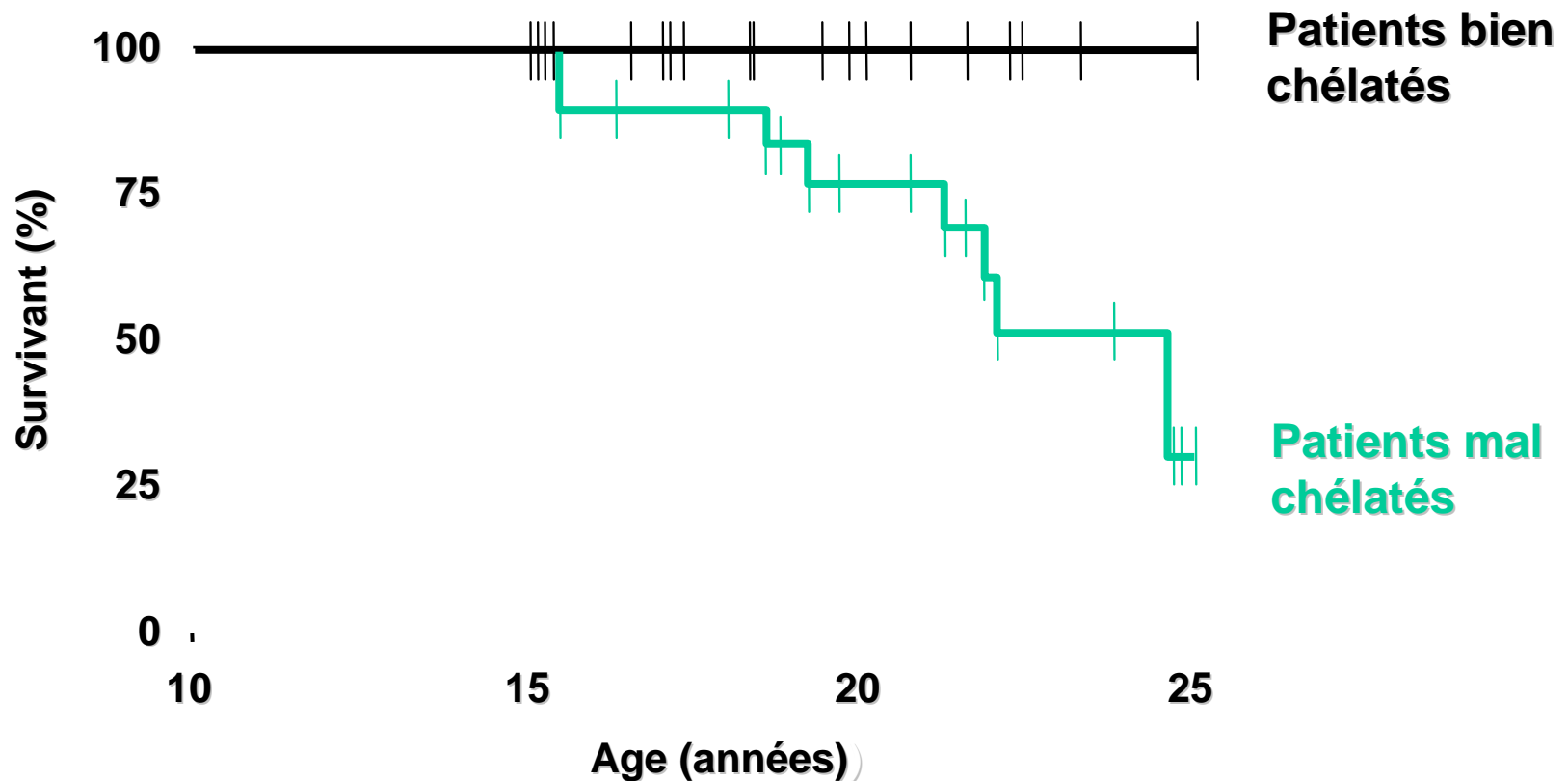
THALASSEMIE

β thalassémie majeure : management

- **Programme transfusion chronique pour Hb >9-10 g/dL**
- **Chélation du fer**
 - Desferrioxamine SC
 - Deferiprone PO
 - Deferasirox PO
- **Splénectomie**
 - Après age 5 si possible
 - Indication : splénomégalie massive, besoin transfusionnel accru
- **Folate 5 mg/d**
- **Prophylaxie Infection : amoxicilline si splénectomie**
- **Traitement des infections**
- **Diagnostic anténatal, diagnostic préimplantatoire**
- **Greffe de cellules hématopoïétiques**

SURCHARGE EN FER TRANSFUSIONNELLE

Survie dans thalassémie



α THALASSÉMIE

- Fréquentes en Afrique, Méditerranée et Asie.
- Il existe **4 gènes de chaînes α** de globine chez un individu « normal »
- 4 types d' α -thalassémies ont été décrits, selon qu'il y a **délétion d'1, 2, 3 ou des 4 gènes.**

α THALASSÉMIE

- **Délétion d'1 gène de globine α :**
porteurs « silencieux »
(\pm 25% population noire américaine)
- **Délétion de 2 gènes de globine α :**
trait α -thalassémique : légère anémie microcytaire. Chez nouveau-né, on retrouve de petites quantités **Hb Bart (= γ 4)**.

α THALASSÉMIE

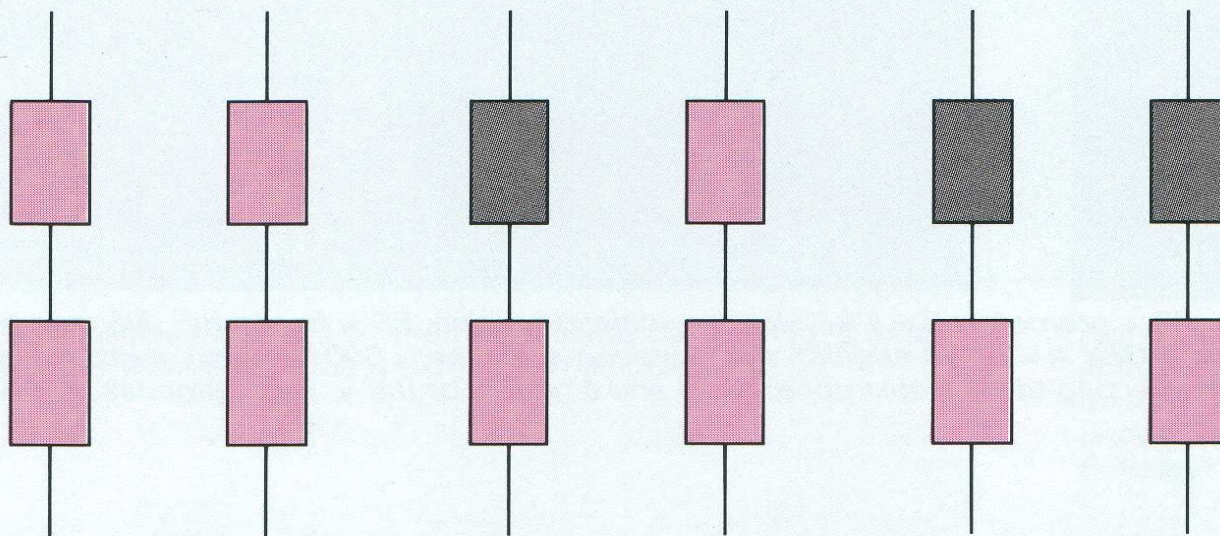
- ***Délétion de 3 gènes de globine α :***
est associée à une « **thalassémie intermédiaire** » appelée **maladie Hb H (= β 4)**

α THALASSÉMIE

- **Délétion des 4 gènes de globine α** : forme la plus sévère car absence totale chaînes α
- Hb A, Hb A2 et Hb F contiennent des chaînes α , donc aucune de ces Hb ne sont produites !
- La plupart de l'Hb = **Hb Bart (= γ 4)** qui a une forte affinité pour l'O₂ → hypoxémie.

Plupart des sujets atteints sont mort-nés ou meurent dans 1^{ères} heures de vie en **hydrops fetalis**
(en insuffisance cardiaque et oedèmes généralisés)

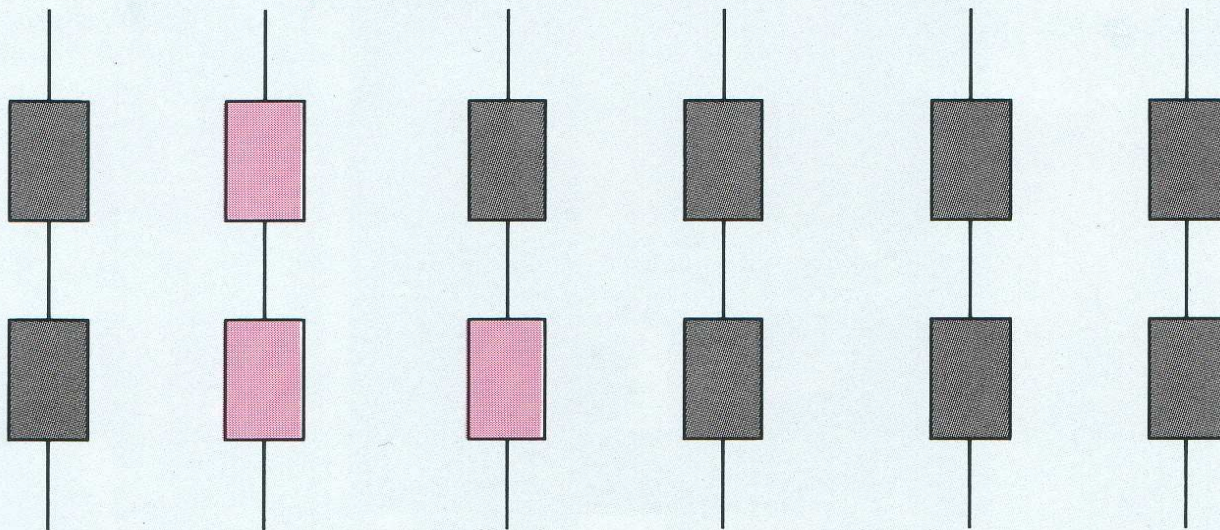
GENETIC LESIONS IN α -THALASSAEMIA



normal

α^+ trait

homozygous α^+ trait



α^0 trait

Hb H disease

hydrops fetalis


```
ERROR: syntaxerror  
OFFENDING COMMAND: --nostringval--
```

```
STACK:
```

```
/Title  
( )  
/Subject  
(D:20121126143432+01'00' )  
/ModDate  
( )  
/Keywords  
(PDFCreator Version 0.9.5)  
/Creator  
(D:20121126143432+01'00' )  
/CreationDate  
(mfdresse )  
/Author  
-mark-
```

HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE
Les Anémies de l'enfant
(2 ème partie)

Marie-Françoise Dresse
Oreste Battisti

α THALASSÉMIE

- 2 gènes α globin sur chaque chromosome 16 : 4 gènes
- Africa, Middle East, India, South-East Asia
- α thalassémie silencieuse : 1 gène délété ($-\alpha/\alpha\alpha$) -
Electrophorèse Hb : normale
- Trait α thalassémique : 2 gènes délétés ($--/\alpha\alpha$ or $-\alpha/-\alpha$)
- Electrophorèse Hb : 85-95% HbA, 5-30% HbH (β_4)
- Maladie HbH : 3 gènes délétés($--/-\alpha$)
- Electrophorèse Hb : 60-95% HbA, 20-40% HbH (β_4)
- Hb Bart's hydrops fetalis : 4 gènes délétés ($--/--$)
- Electrophorèse Hb : 0% HbA, 10% HbH (β_4), 80-90% Hb Bart (γ_4)



α THALASSÉMIE

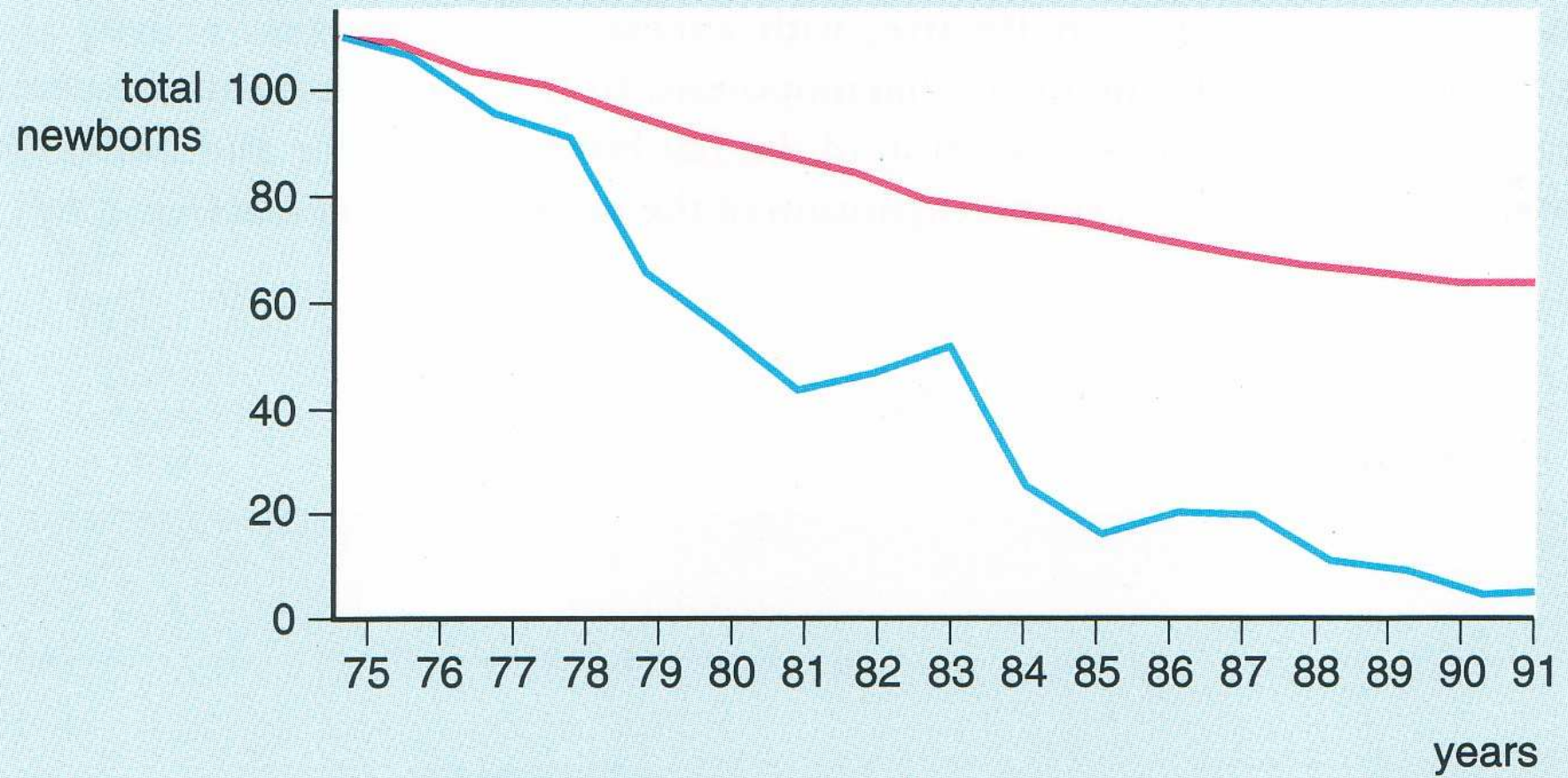
- **α thalassémie silencieuse : 1 gène délété ($-\alpha/\alpha\alpha$) - Asymptomatique**
 - MCV-MCH parfois ↓
- **Trait α thalassémique : 2 gènes délétés ($--/\alpha\alpha$ or $-\alpha/-\alpha$)**
 - Asymptomatique
 - MCV-MCH ↓, parfois anémie mineure
- **Maladie HbH : 3 gènes délétés ($--/-\alpha$)**
 - Hépatosplénomégalie, ulcères jambe
- **- MCV-MCH ↓, anémie modérée (Hb 8-9 g/dL), NRBC, ↑ retics**
 - Traitement : folate, transfusions parfois / splénectomie, \ominus infections
- **Hb Bart's hydrops fetalis : 4 gènes délétés ($--/--$)**
 - Mort-né- Anémie sévère , hépatosplénomégalie , ascite

THALASSEMIE

Diagnostic prénatal

- Possible par **Southern blot** (permet de diagnostiquer les délétions α et β) et par **PCR**
- Importance d'identifier couples à risque, de l'éducation du public et des conseils génétiques
- Conséquence : nombre de naissances d'enfants avec β -thalassémie réduite de 90% dans certaines régions d'Italie et Grèce

Fall in the Birth Rate of Homozygous β -thalassaemia in Sardinia



THALASSEMIE

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

	Bilan martial	Autres examens
Carence fer	Fer bas Transferrine élevée Saturation basse Ferritine basse	
Inflammation	Fer bas Transferrine diminuée Saturation normale Ferritine normale ou augmentée	Autres éléments du syndrome inflammatoire
Saturnisme	Fer élevé (si pas carence martiale!)	Protoporphyrines gr élevées Pbémie et Pburie élevées
Thalassémies	Fer élevé le + souvent	Cellules cibles Electrophorèse Hb anormale

DRÉPANOCYTOSE

(Anémie falciforme)

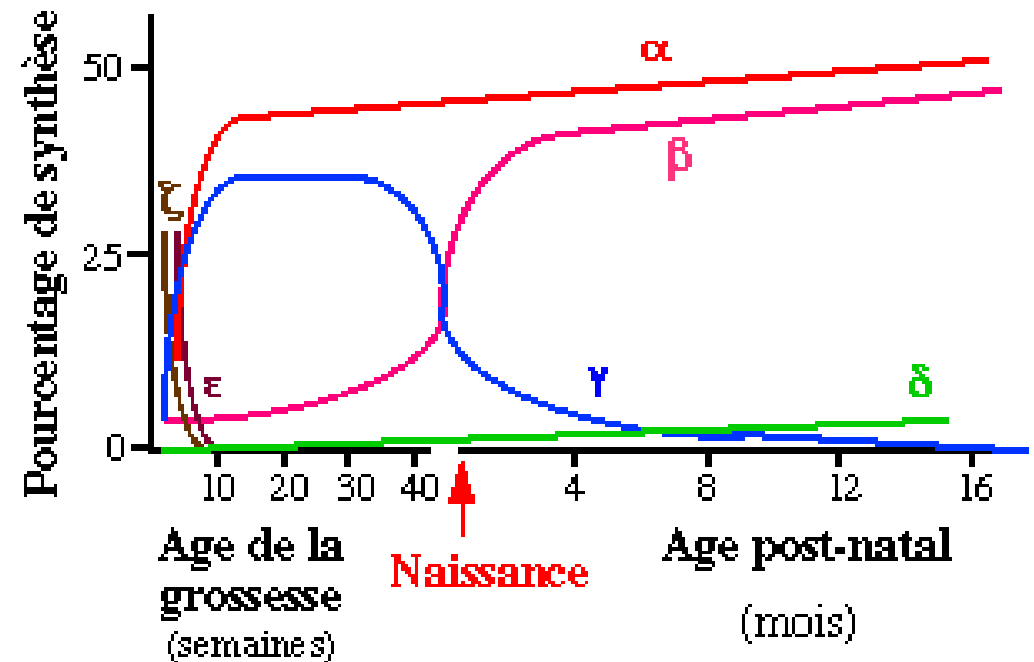
ANEMIE FALCIFORME

Epidémiologie

- **Maladie génétique la plus fréquente dans le monde**
 - **50 millions de drépanocytaires majeurs**
 - **> 300 000 nouveaux-nés SS / an dans le monde**
- **5% de la population mondiale est porteuse d'un gène drépanocytaire ou thalassémique**
 - **10-40 % dans certaines régions d'Afrique**

ANEMIE FALCIFORME

Electrophorèse Hb



- **Adulte sain :**

HbA ($\alpha_2\beta_2$) = 97 %

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) = 2 %

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) = 1 %

- **Anémie falciforme :**

HbA ($\alpha_2\beta_2$) = 0%

HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) = 2 %

HbS = 80-95 %

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) = 5-10 %

DRÉPANOCYTOSE

Physiopathologie

Acide glutamique remplacé par **valine** en position 6 des chaînes β

Si **désoxygénation**, Valine forme **polymères** qui déforment globules rouges



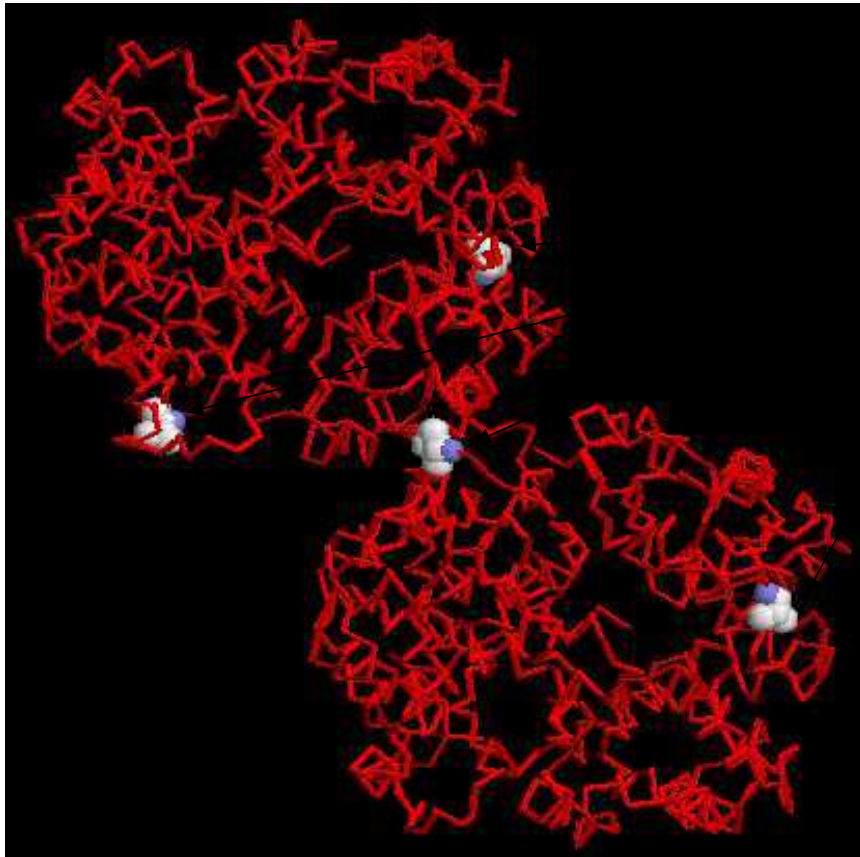
petits agrégats



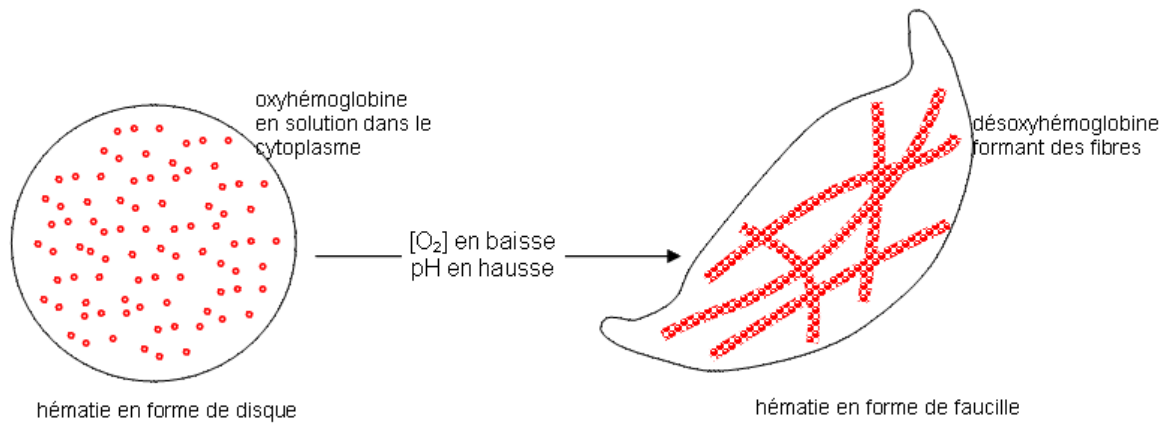
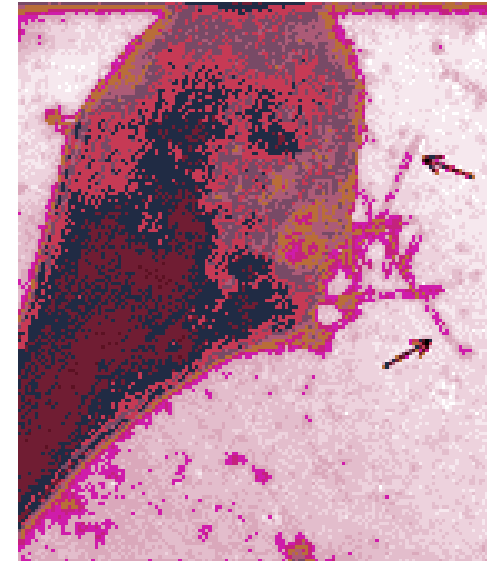
fibres hélicoïdales



globules rouges « en **faucille** »



Valine 6



ANEMIE FALCIFORME

Trait drépanocytaire (porteur)

- **Un gène β normal + un gène Hb β^S anormal**
- **Hémogramme normal**
- **Electrophorèse Hb : 30-45% HbS, 55-70% HbA, 1% HbF**
- **Crises en cas d'hypoxie sévère (anesthésie !)**
- **Nécrose papillaire rénale occasionnelle**



DRÉPANOCYTOSE

Physiopathologie

Falciformation rend les globules rouges moins déformables

→ limite leur capacité à franchir microcirculation avec possibilité de microthromboses et d'altérations membranaires responsables de l'hémolyse

Il en résulte finalement une **ischémie des tissus distaux** et une **nécrose**

- Conséquences de la polymérisation de l'HB:

- 1) GR déformés => agrégats obstruant la microvascularisation



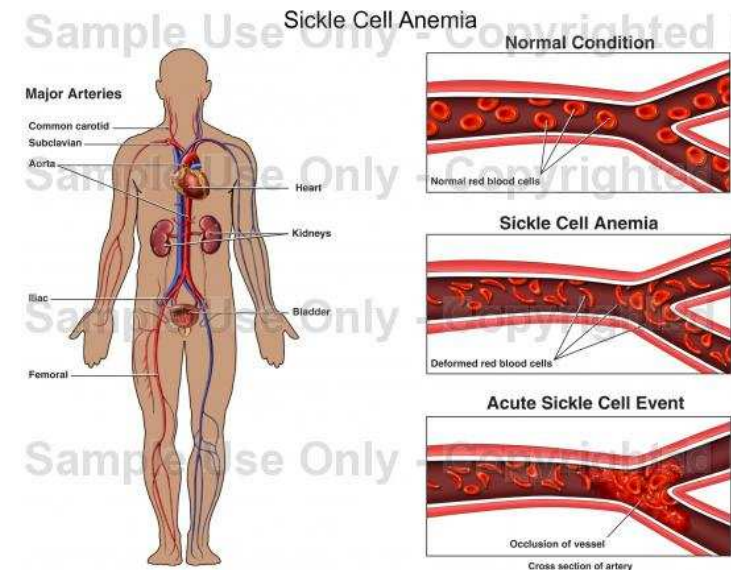
Ischémie locale => **crise vaso-occlusive douloureuse**



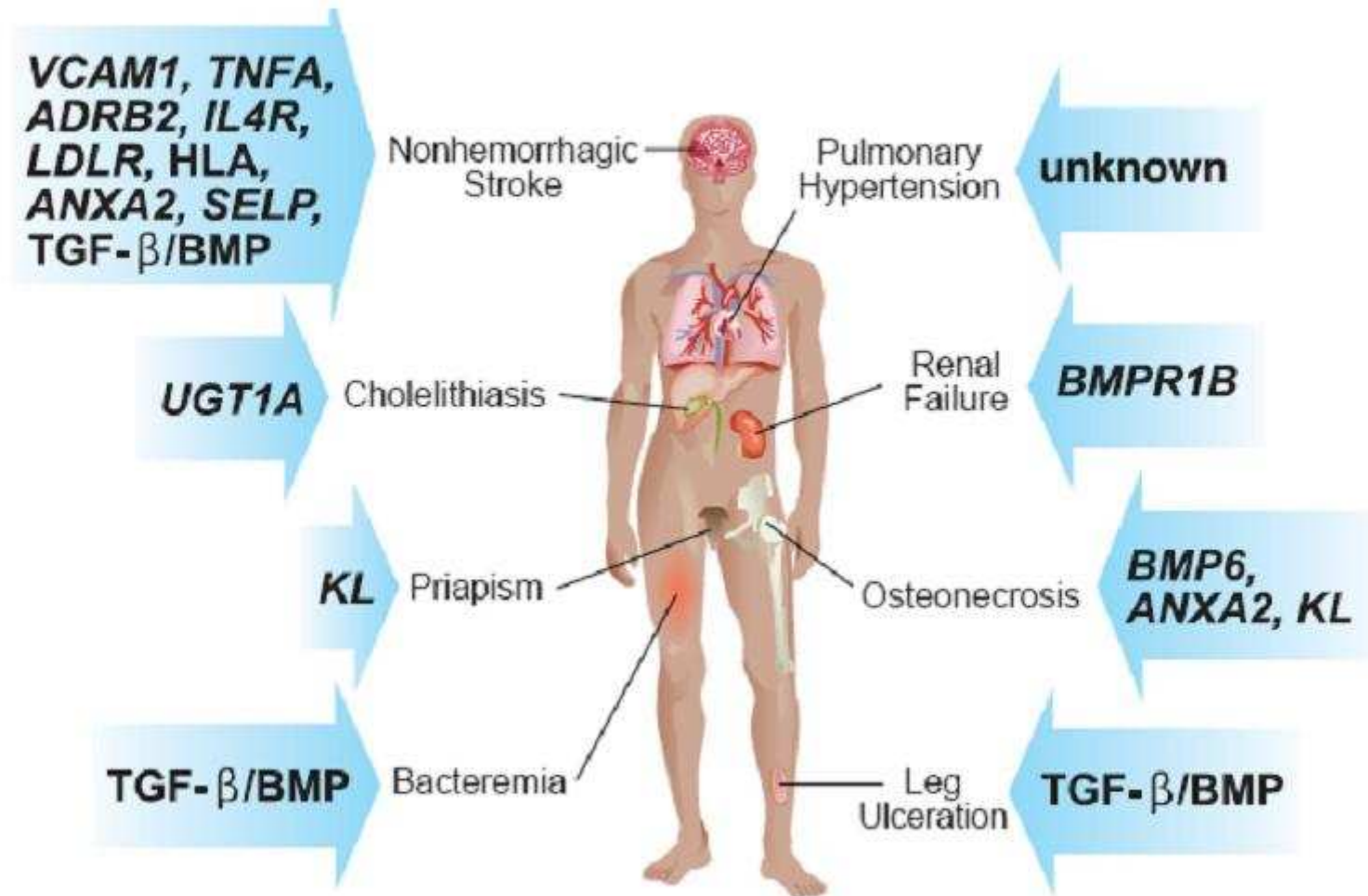
Risque **d'infarctissement tissulaire**

Risque plus important au niveau

- des tissus à vascularisation terminale
- de la moelle osseuse (persistance de moelle rouge dans le squelette périphérique, moelle très vascularisée par des petits vaisseaux sinusides)
- des organes fonctionnant à plus basse Po2 (rate, rétine, médullaire rénale, muscle en exercice)



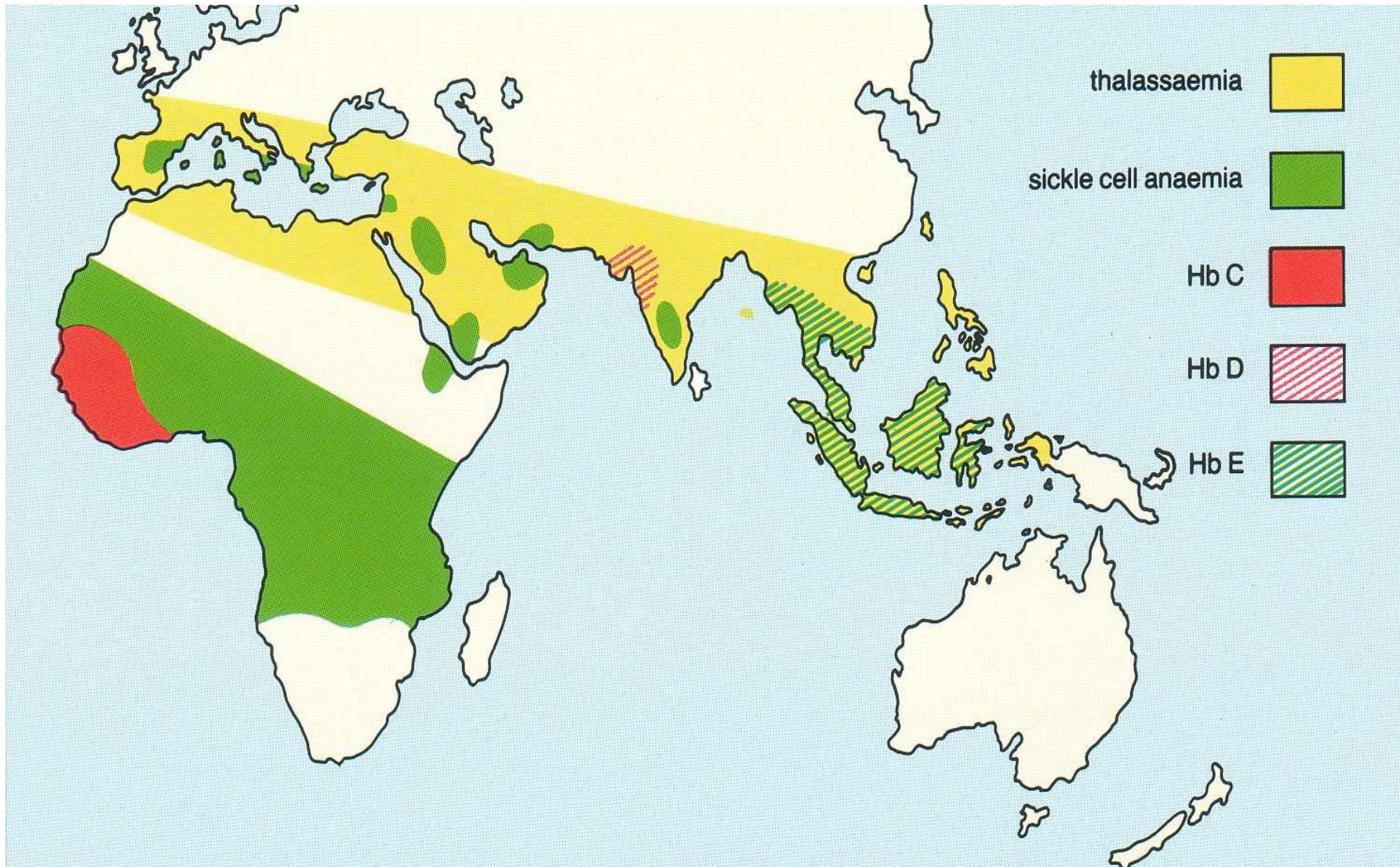
Genetic Modulation of Sickle Cell Anemia



DRÉPANOCYTOSE

Epidémiologie

- **Gène** muté est fréquent dans populations noires d'Afrique centrale, des Antilles et des Etats-Unis.
- Peut aussi se retrouver aussi en Inde, au Proche-Orient et en Méditerranée.
- Globules rouges des hétérozygotes sont résistants au *Pl falciparum*.



DRÉPANOCYTOSE

Diagnostic

- **Electrophorèse d'Hb**
- **Possibilité de diagnostic prénatal**
(ADN amniocyte ou villosités chorioniques)

DRÉPANOCYTOSE CLINIQUE

Dominée par 3 présentations :

- 1- infarctus viscéraux et osseux**
- 2- infections sévères**
- 3- accentuations de l'anémie**

DRÉPANOCYTOSE CLINIQUE

Signes d'anémie hémolytique se manifestent dès 2 à 4 mois (Hb F chute).

Autres signes sont rares avant 6 mois.

Le 1^{er} signe = souvent **syndrome main-pied** :
nécrose ischémique des petits os.

RX non informative au début ; ensuite signes de destruction et phénomène de réparation.

DRÉPANOCYTOSE

Atteintes vaso-occlusives peuvent induire

- infarcissements osseux
- infarcissement splénique → asplénie fonctionnelle
- Syndrome pulmonaire aigu («*Acute chest syndrome*») 2^{aire} à infection ou embolie graisseuse : d+ thoraciques, T°, toux, hypoxie, hyperleucocytose et infiltrat radiologique
- occlusion cérébro-vasculaire avec hémiplégie
- cœur, foie
- rein
- priapisme

DRÉPANOCYTOSE

Complications spléniques

- Splénomégalie chez jeunes enfants
→ **hypersplénisme** aggrave anémie et parfois thrombopénie.
- Séquestration splénique aiguë (jeune enfant avec maladie aiguë) = accumulation massive de sang dans rate (et autres organes)
→ splénomégalie très intense et une défaillance circulatoire.

DRÉPANOCYTOSE

Complications spléniques

- Atteinte splénique des jeunes enfants
→ susceptibilité aux méningites,
septicémies, etc dues le plus souvent au pneumocoque.
- infection à pneumocoque = 1^{ère} cause de mortalité avant 5 ans!
- risque de développer une septicémie à pneumocoque dans les 5 premières années de vie est de $\pm 30\%$.

DRÉPANOCYTOSE

Complications spléniques

- Activité phagocytaire de la rate est diminuée.
- Diminution de voie alterne du Complément contre le pneumocoque.
- Susceptibilité aux **ostéomyélites à *Salmonella*** (sur nécroses osseuses).



DRÉPANOCYTOSE

Complications aplasiques

Risque de développer des épisodes
d'aplasie
dus à une infection à Parvovirus B19.

Danger +++.

DRÉPANOCYTOSE

Résumé des complications

1- Crises vaso-occlusives douloureuses

2- Séquestrations sanguines

3- Aplasies

4- Infections bactériennes sévères

DRÉPANOCYTOSE

BIOLOGIE

Réticulocytes entre 5 et 15%

Globules blancs sont souvent augmentés de 12 à 20.000/mm³, avec prédominance neutrophiles.

Plaquettes sont aussi augmentées.

Tests hépatiques perturbés
(hyperbilirubinémie,
hypergammaglobulinémie).

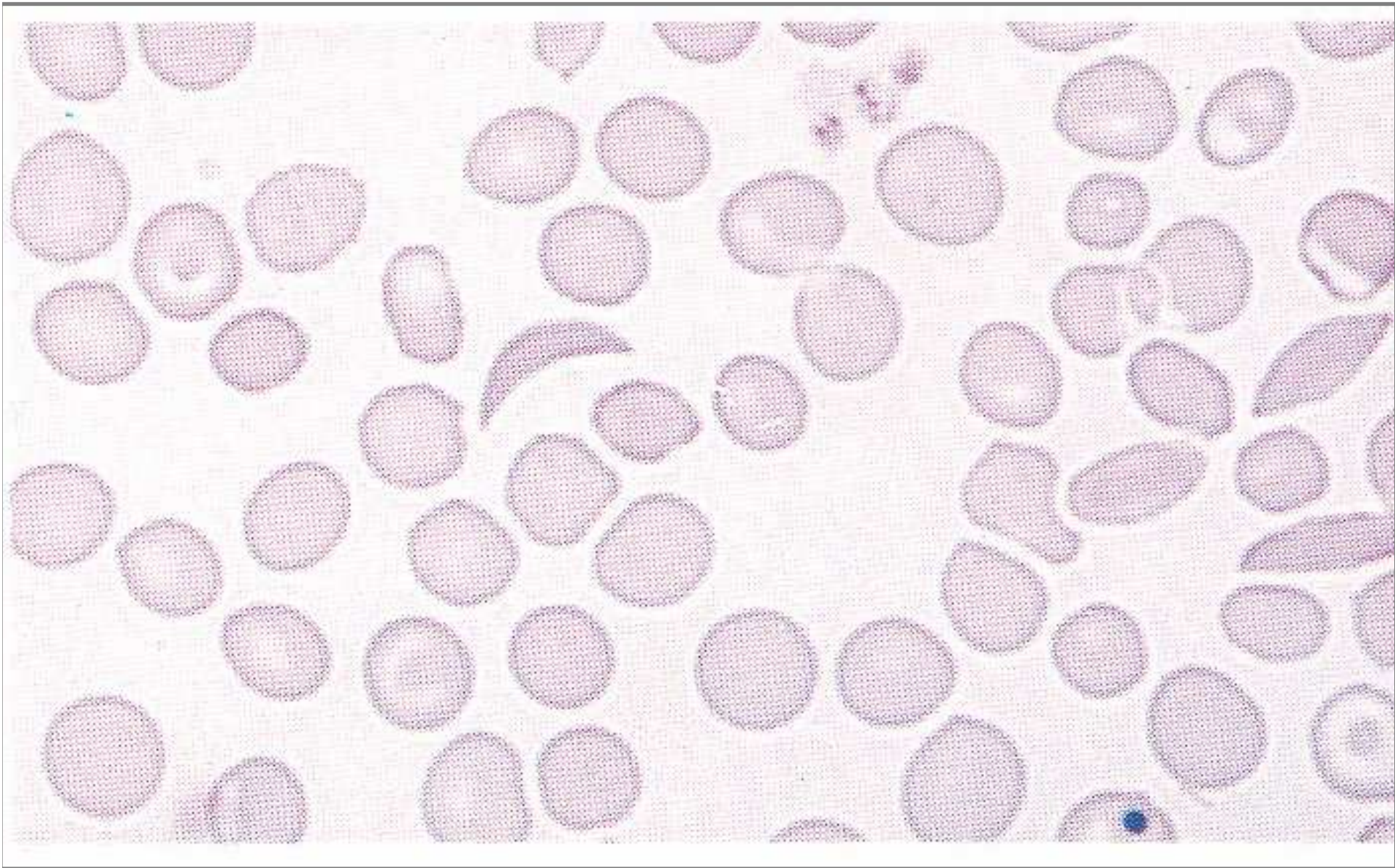
DRÉPANOCYTOSE

DIAGNOSTIC

- Hb F = 2 à 20%
- **Pas d'HbA!**
- HbA2 normale

- Electrophorèse en milieu alcalin montre une mobilité intermédiaire = HbA2 < Hb S < Hb A

- Confirmé par électrophorèse en milieu acide, préparation de falciformation ou test de solubilité de l'Hb.



DRÉPANOCYTOSE

TRAITEMENT

- Informer parents, surtout risques aigus:
séquestration splénique aiguë, infections
- **Prévention infections à pneumocoque** :
vaccins (Prevenar®=vaccin conjugué heptavalent)
+ **prophylaxie** à pénicilline (4 mois à 5 ans).
- **Vaccins** contre Hib, méningo C et HBV.
- **Administration d'antibiotiques IV si fièvre élevée (ceftriaxone).**

DRÉPANOCYTOSE

TRAITEMENT

- **Episodes vaso-occlusifs peu sévères** :
traités par antalgiques : paracétamol ± codéine
ou anti-inflammatoires.
- **Transfusion** :
Anémie chronique doit être respectée!
Transfusions simples sont indiquées si :
 - 1- crise aplastique
 - 2- séquestration splénique

DRÉPANOCYTOSE

TRAITEMENT

- **Transfusion** :

Dans **cas les plus urgents** (crise pulmonaire, priapisme, accident vasculaire) une **exsanguinotransfusion** doit être envisagée.

Un programme de **transfusion systématique** doit être proposé en cas d'épisodes vaso-occlusifs graves (accident vasculaire cérébral) pour diminuer risque de récurrences, l'objectif étant de diminuer l'HbS à moins de 40%.

DRÉPANOCYTOSE

TRAITEMENT

- Correction de la **déshydratation** et de l'**acidose** sont essentiels.
- Si séquestrations spléniques répétées, une **splénectomie** doit être envisagée.
- **Grefe** de moelle (pour cas sélectionnés).
- Traitement médicamenteux :
hydroxyurée → érythropoïèse « de stress » et augmente l'Hb F.

ANEMIE FALCIFORME

Biologie

- **Anémie chronique (Hb 6-10 g/dL) aggravée durant les crises**
- **Normochrome normocytaire**
sauf si aussi thalassémie mineure (25%)
- **↑ réticulocytes**
- **Souvent hyperleucocytose**
- **Frottis sanguin :** **cellules falciformes & cellules cibles**
 corps Howell-Jolly (si asplénique)
- **↑ bilirubine**
- **Electrophorèse Hb : 80-95% HbS, 0% HbA, 5-10% HbF**
- **HPLC / IEF → dépistage néonatal**
- **PCR → diagnostic prénatal**

ANEMIE FALCIFORME

Caractéristiques cliniques

- **Anémie chronique bien tolérée**
- **Manifestations cliniques très variables**
 - ↑ HbF → **crises moins fréquentes et plus légères**
- **Crises vaso-occlusives**
- **Autres crises aiguës**
- **Complications SNC**
- **Complications à long terme**
- **Infections**

ANEMIE FALCIFORME

Clinique : chez nourisson

- **2-4 mois : anémie hémolytique (diminution HbF)**
- **Autres signes rares avant 6 mois**
- **Premier signe = souvent syndrome main-pied
= nécrose ischémique des petits os
RX non informative au début, puis signes de
destruction et phénomène de réparation**

ANEMIE FALCIFORME

Crises vaso-occlusives

- **Déclenchement** : infection, déshydratation, alcool, menstruation, froid, changement de t° ...
- Douleur abdominale
- Douleur osseuse et articulaire (os longs, colonne vertébrale...)
- Dactylite (enfants >) : gonflement mains & pieds
- Priapisme
- Infarctus splénique
- Occlusion artérielle rétinienne
- Syndrome thoracique aigu

ANEMIE FALCIFORME

Syndrome thoracique aigu

- **Souvent du à une infection :**
 - **Pneumocoque**
 - **H. influenzae**
 - **Mycoplasme**
 - **Legionelle**
- **Ressemble à infection / infarctus / embolie**
- **Symptômes :**
 - **Dyspnée**
 - **Douleur thoracique**
 - **Fièvre**
 - **Pleurite**
- **10% mortalité**

ANEMIE FALCIFORME

Complications SNC

- **Aiguës & chroniques**
- **Symptômes :**
 - **Convulsions**
 - **AIT**
 - **AVC**
 - **Surdité cochleaire**
 - **Moya-moya = artériopathie proliférative**
- **Traitement :**
 - **Programme transfusionnel : HbS < 30%**
 - **Allogreffe**

ANEMIE FALCIFORME

Autres crises aiguës

- **Crises aplasiques**
 - Infection par parvovirus B19
 - Auto-limitée (1-2 sem)
 - Ig IV si nécessaire
- **Crises hémolytiques**
 - Rare
 - Infection (malaria...), médicaments, carence en G6PD...
- **Crises de séquestration splénique**
 - Surtout enfants < 6 ans
 - Infection virale
 - Hypersplénisme aigu avec anémie très sévère
 - Mort possible



ANEMIE FALCIFORME

Infections

- **Morbidité & mortalité élevées**
- **Favorisée par une asplénie fonctionnelle**
- **Agents : Pneumocoque**
 - Meningocoque**
 - Haemophilus influenzae**
 - E Coli**
- **Ostéomyélite : Salmonella**
- **Pneumonie & septicémie : Pneumocoque**
- **Infections urinaires chez les femmes**

ANEMIE FALCIFORME

Autres complications

- **Retard de croissance**
- **Nécrose avasculaire de l'os**
- **Ulcères jambiers chroniques**
- **Nécrose papillaire rénale → IR chronique**
- **Hyposplénisme (> 1 an d'âge)**
- **Calculs vésiculaires**
- **Troubles hépatiques : surcharge en Fe, HC, HB**
- **Rétinopathie proliférative, décollement de la rétine**



ANEMIE FALCIFORME

Traitement

- **Gestion des crises vaso-occlusives**
- **Transfusions**
- **Prophylaxie des infections**
- **Chélation du fer si programme transfusionnel chronique**
- **Splénectomie urgente si séquestration splénique**
- **Hydroxycarbamide (Hydrea[®]) 15-30 mg/kg jusqu'à HbF > 10-20% et GB > 3,000**
- **Acide folique 5 mg/j**
- **Allogreffe**
 - **Complications récurrentes**
 - **Complications du SNC**
 - **Immunsation pour les transfusions de GR**

ANEMIE FALCIFORME

Traitement (1) : crises vaso-occlusives

- **Crises vaso-occlusives**
 - **Hydratation**
 - **Analgésiques : opiacés IV → médication orale**
 - **O₂ (oxymétrie de pouls peut être érronée !)**
 - **Antibiotiques :**
 - * **Amoxycilline**
 - * **AB empiriques si suspicion d'infection**
 - * **Couvrir pour les atypiques si ACS**
 - **α-stimulateur si priapisme**
 - **Exsanguino-transfusion**
 - si ACS / complication cérébrale / priapisme

ANEMIE FALCIFORME

Traitement (2) : transfusions

- **Transfusion simple**
 - Séquestration splénique
 - Crise aplasique
 - Avant intervention chirurgicale lourde
- **Transfusions chroniques**
 - Complication cérébrale
 - Grossesse ?
- **Exsanguino-transfusion jq HbS < 30%**
 - ACS ($\text{PaO}_2 < 60$ mm à l'air)
 - Complication cérébrale
 - Priapisme
 - Atteintes organiques aiguës



ANEMIE FALCIFORME

Traitement (3) : prophylaxie infectieuse

- **Prophylaxie des infections**
 - **Vaccinations**
 - * **Pneumocoque**
 - * **Meningocoque**
 - * **H. influenzae**
 - * **HB**
 - **Amoxicilline : à vie > à chaque crise**

ANEMIE FALCIFORME

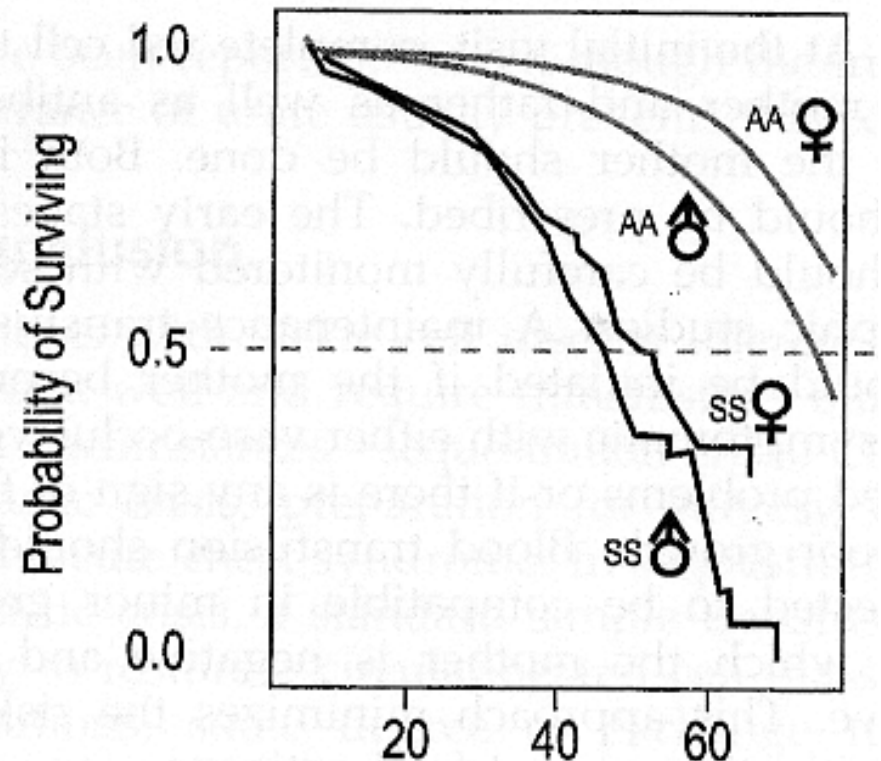
Grossesse : risques

- **Risques maternels (x 100) et foetaux (x 10) élevés**
- **La grossesse augmente les risques de**
 - Crises vaso-occlusives
 - ACS
 - Anémie
 - Oedème pulmonaire aigu
- **Autres risques spécifiques**
 - Infection urinaire
 - Altérations placentaires : prématurité, retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, décollement précoce du placenta

ANEMIE FALCIFORME

Espérance de vie

- **Espérance de vie**
 - Hommes : 42 ans
 - Femmes : 48 ans
- **Espérance de vie diminuée si**
 - > 2 crises vasoocclusives / an
 - ACS



ANEMIE HEMOLYTIQUE

Défaut membranaire: Sphérocytose (1)

Hémolyse extravasculaire

- **Incidence : Europe du Nord : 1:5000**
- **Déficiences en spectrine / ankyrine / band 3 or protéine 4.2**
- **Cytosquelette GR anormal → perte de lipides → GR sphériques piégés dans la rate**
- **Mode de transmission:**
 - **AD:75 %**
 - **De novo**
 - **AR**

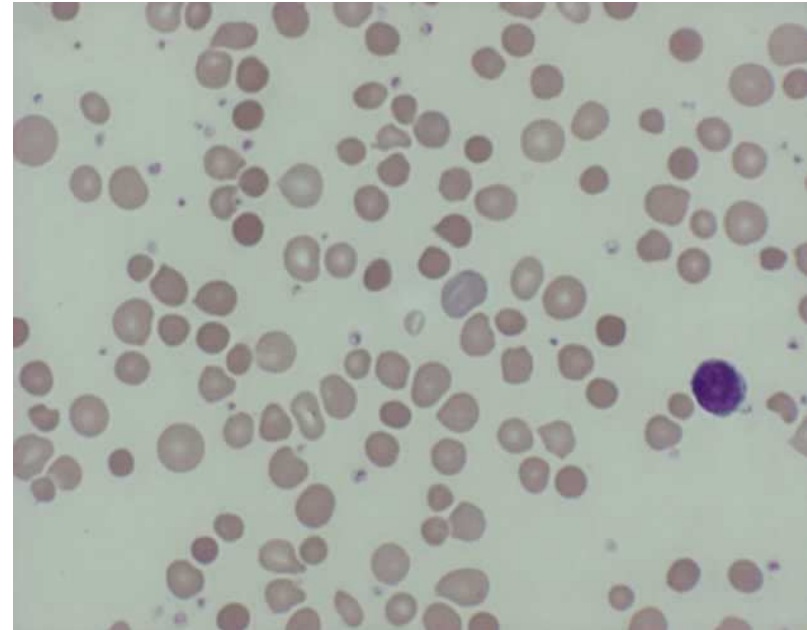
ANEMIE HEMOLYTIQUE

Défaut membranaire: Sphérocytose

(2)

- **Diagnostic**

- ↑ MCHC (seule maladie)
- Augmentation de la fragilité osmotique
- Test d'autohémolyse + (3% vs 1% chez normal), corrigé par le glucose
- Frottis sanguin : ↑↑ sphérocytes
→ exclusion Hb instable et anémie hémolytique auto immune
- Analyse des protéines des membranes érythrocytaires
- Tests génétiques (pas en routine)

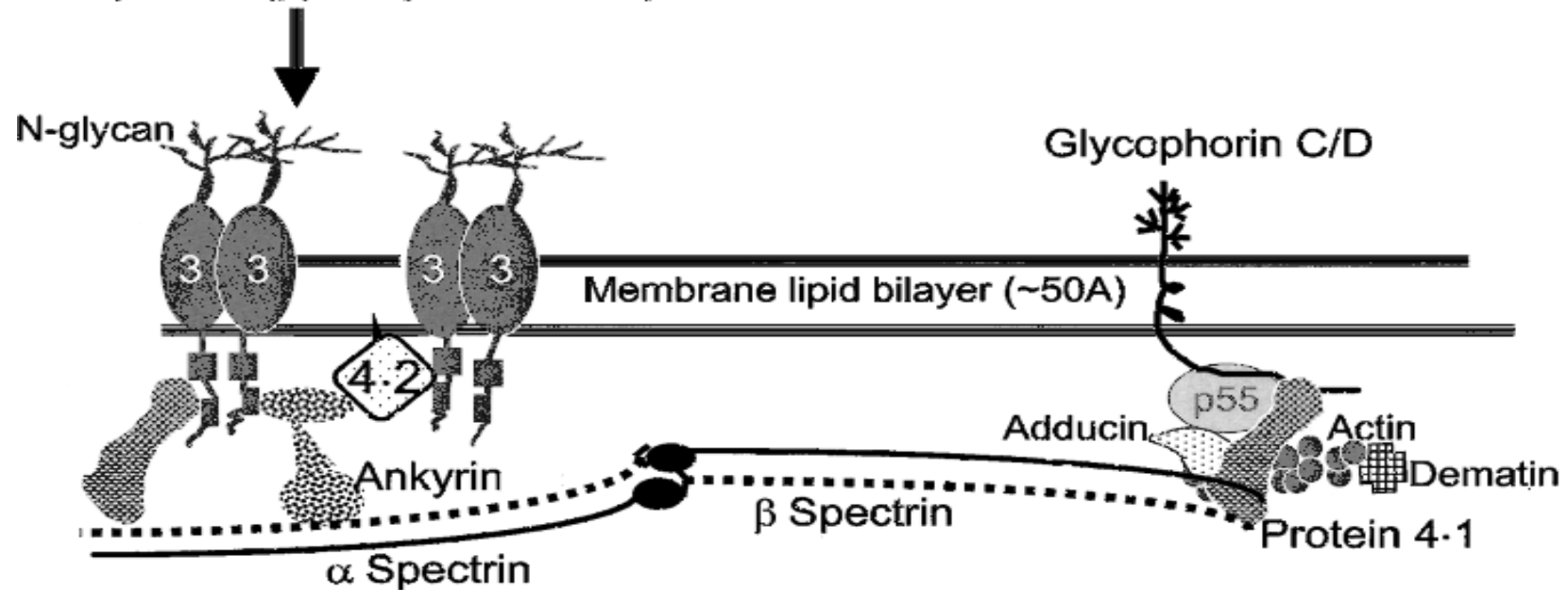


ANEMIE HEMOLYTIQUE

Défaut membranaire: Sphérocytose

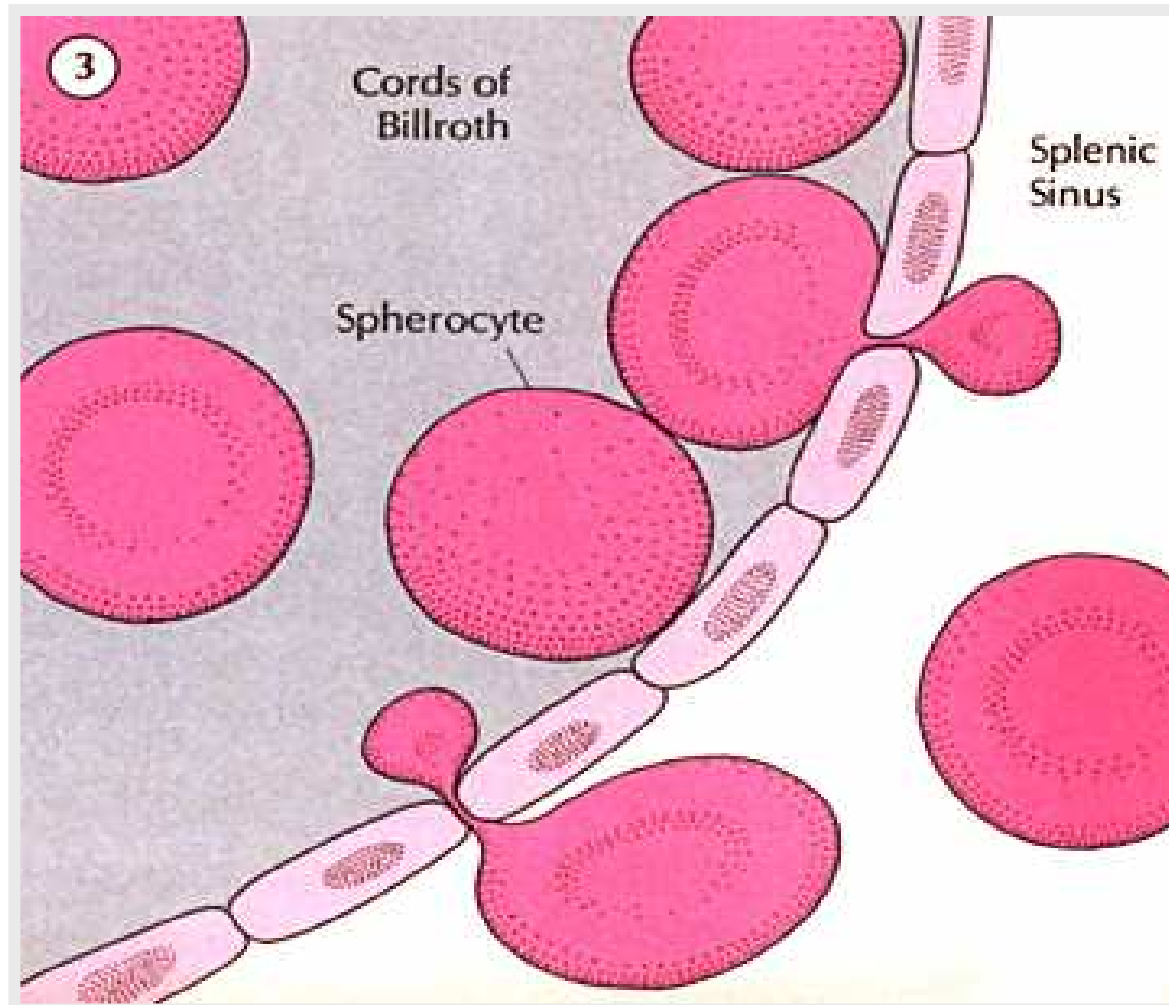
Red Cell Cytoskeleton

Vertical interaction in HS
Spectrin (β)-ankyrin-band 3-protein 4-2



ANEMIE HEMOLYTIQUE

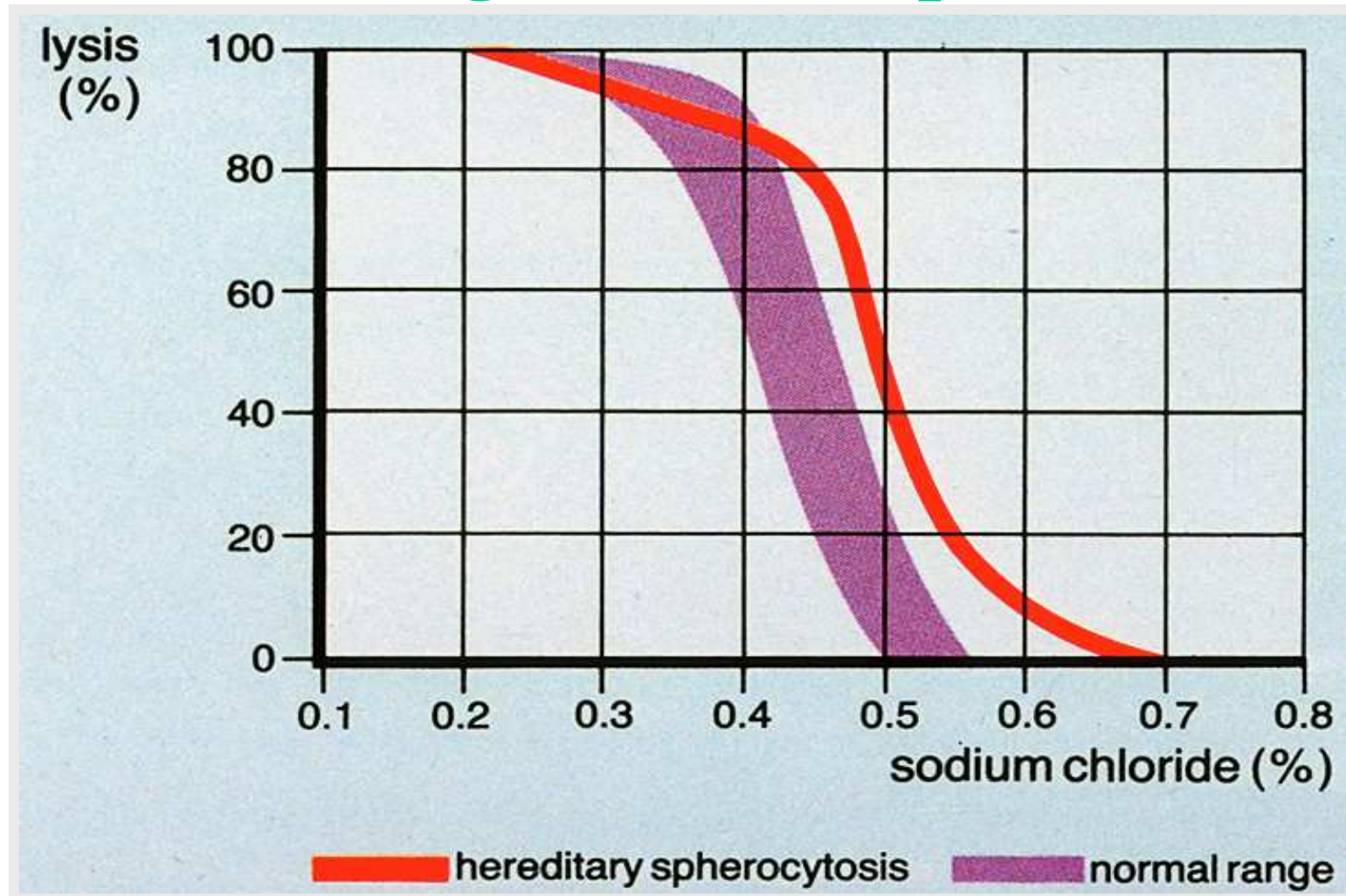
Défaut membranaire: Sphérocytose (3) : trapping de la rate



ANEMIE HEMOLYTIQUE

Défaut membranaire: Sphérocytose (4)

fragilité osmotique



ANEMIE HEMOLYTIQUE

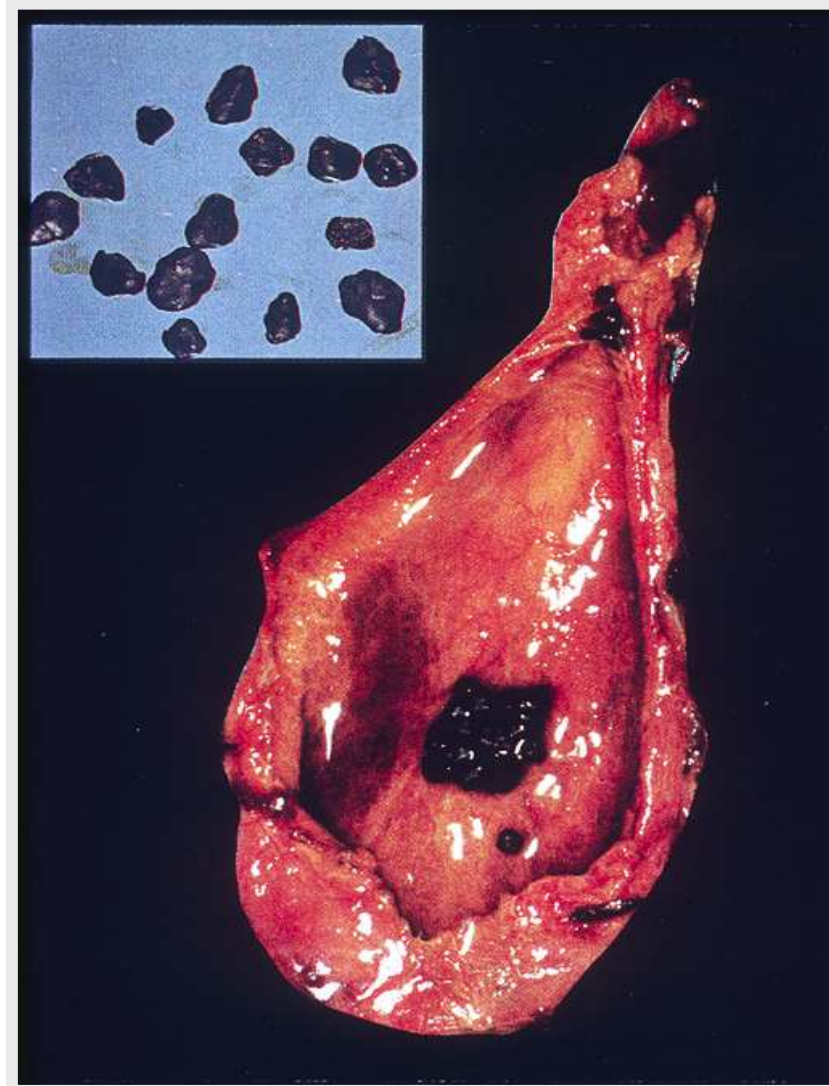
Défaut membranaire: Sphérocytose(5)

- **Caractéristiques cliniques**
 - Hémolyse très variable
 - Splénomégalie
 - Lithiases vésiculaires (50%)
 - Ulcère de jambe
 - Hématopoïèse extramédullaire
 - Surcharge en fer
 - Déficience en folates
 - - Crise aplastique: parvovirus B19 (récepteur = P antigène)
- **Management**
 - Acid folique 5 mg/j adulte, 1mg/j nourrisson, 2.5 mg/j enfant)
 - Splénectomie si symptomatique / anémie sévère
 - Transfusion occasionnelle (crise aplastique)

ANEMIE HEMOLYTIQUE

Défaut membranaire: Sphérocytose (6)

Lithiases vésiculaires



ANEMIE HEMOLYTIQUE

Déficit enzymatique: G6PD (1)

- **2 isoformes normales : A (20% of Africains) & B (mondiale)**
- **La sévérité dépend du degré du déficit enzymatique**
- **400+ variants avec 2 cliniquement significatives :**
 - **Type A(-) : Africains (10% activité enzymatique)**
 - **Méditerranéen (1-3% activité enzymatique) (donc la forme la plus sévère)**
- **Afrique de l'Ouest, Europe du Sud, Moyen Orient Asie du Sud**
- **Transmission lié à l'X : M > F**
- **Mécanismes : Incapacité de renverser les dommages oxydatifs des GR : oxydants → Hb dénaturée → MetHb → corps de Heinz → GR moins déformables → GR piégés dans la rate**
- **GR normal steady state**
- **Hémolyse : Corps de Heinz , sphérocytes, GR fragmentés si sévère**



ANEMIE HEMOLYTIQUE

Déficit enzymatique: G6PD (2)

- **Caractéristiques cliniques :**
 - **Ictère néonatal (Méditerranéen >)**
 - **Anémie hémolytique chronique (modérée)**
 - **MetHb**
 - **Episodes d'hémolyse aigue : après 0.5-3 jours**
 - * **Infection (mineure)**
 - * **Favisme (peut être fatal)**
 - * **Médicaments: sévérité dépend de la dose**
 - **Anti-malarique : primaquine > quinine/quinidine, chloroquine**
 - **Aspirin, phénacétine**
 - **Dapsone, sulfonamides**
 - **4-quinolones (ciprofloxacine, acid nalidixic), nitrofurantoin**
 - **Bleu de Méthylène**

ANEMIE HEMOLYTIQUE

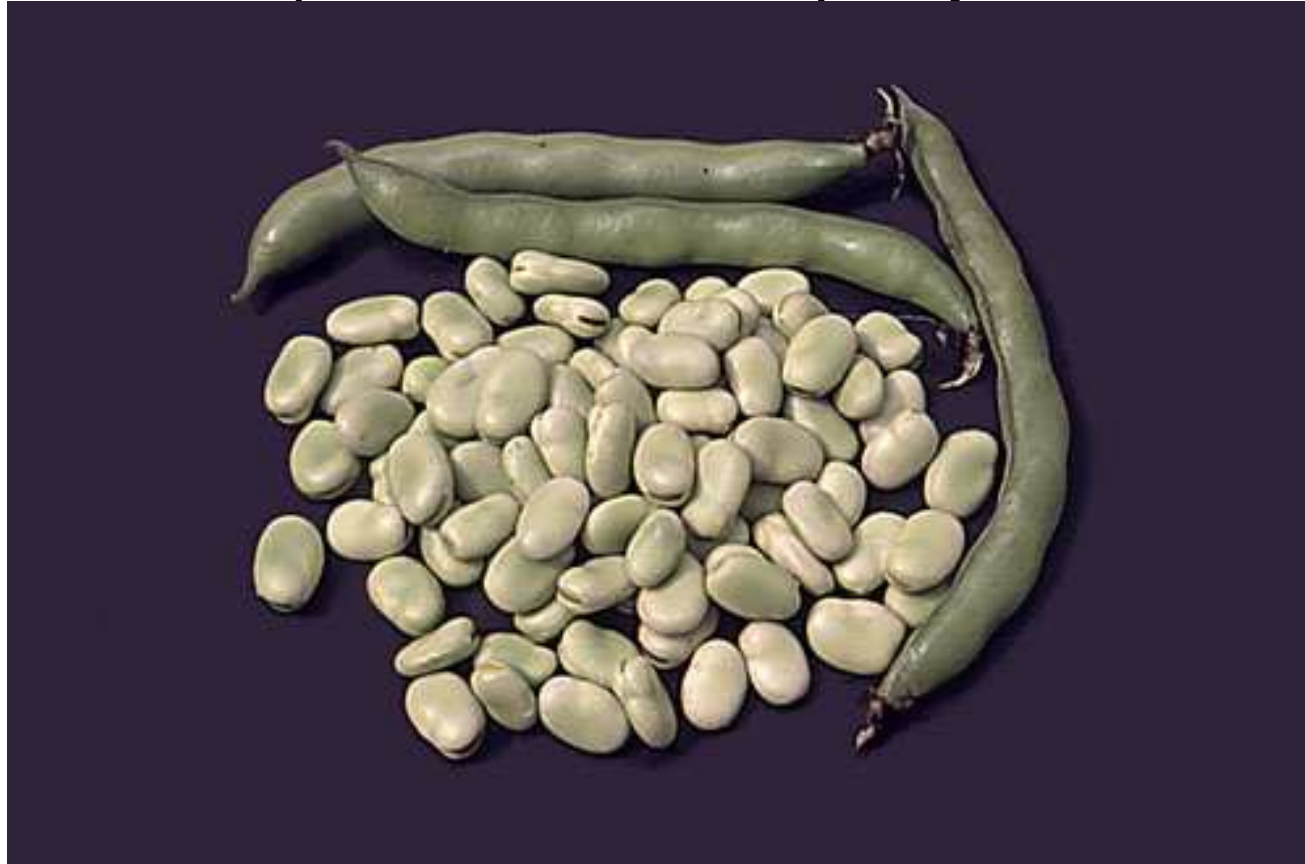
Déficit enzymatique: G6PD (3)

- **Management :**
 - **Eviter les oxydants (médicaments , fèves)**
 - **Eviter le fer (sauf si déficit)**
 - **Hydration IV**
 - **Folates 5 mg/d**
 - **Transfusion si symptomatique/ anémie sévère
(exsanguino-tranfusion chez le nouveau né)**
 - **Splénectomie si hémolyse récidivante sévère**

ANEMIE HEMOLYTIQUE

Déficit enzymatique: G6PD

Fèves (*Vicia Fava*) à proscrire



ANEMIE HEMOLYTIQUE

Déficit enzymatique: G6PD

- La plupart du temps, les personnes déficientes en G6PD se portent parfaitement bien.
- Des problèmes peuvent survenir en cas d'ingestion de fèves (de la variété *Vicia fava*) et de certains médicaments
- Dans les heures qui suivent, les globules rouges se détruisent, faisant apparaître des signes hémolyse aiguë: pâleur, fatigue, douleurs lombaires, urines foncées.

ANEMIE HEMOLYTIQUE

Déficit enzymatique: G6PD

Diagnostic

- Dépistage néonatal sur le Guthrie
- Frottis sanguin : GR fragmentés, « Bite cellule »
- Activité enzymatique

HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE
Leucémie
Thrombopénie

Marie-Françoise Dresse

Oreste Battisti

Yves Beguin

PLAN

- **LEUCEMIE AIGUE (adulte et enfant)**
 - Principe de traitement
 - Traitement supportif
 - Leucémie de l'enfant
- **SEQUELLES** chimiothérapie chez l'enfant
- **THROMBOPENIE** de l'enfant
 - Purpura thrombocytopénique aigu

LEUCEMIE AIGUE

LEUCEMIE AIGUE

- **Traitement de la leucémie**
 - ✓ **Chimiothérapie** ←
 - ✓ **Leucophérèses**
 - ✓ **Irradiation de masses**
 - ✓ **Agents différenciants**
 - ✓ **Facteurs de croissance (mise en cycle)**
 - ✓ **Immunothérapie**
 - ✓ **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Traitement supportif** ←

LEUCEMIE AIGUE

Rémission complète (RC)

➤ **Définition RC**

- ✓ **< 5% blastes dans la moelle osseuse**
- ✓ **Hémogramme normal**
 - **Pas de blastes**
 - **Hb \geq 10 gr/dL**
 - **Plaquettes \geq 100,000/ μ L**
 - **Neutrophiles \geq 1,500/ μ L**
- ✓ **Génétique & immunophénotype pas pris en compte**



LEUCEMIE AIGUE

Résultats du traitement

	% RC	RC à 5 ans	Guéris
LMA Adulte	80%	25%	20%
LMA Agé	50%	15%	8%
LLA Adulte	80%	30%	25%
LLA Enfant	>90%	85%	80%

LLA

Facteurs de pronostic défavorable

Au diagnostic

- **Age (< 2 ou > 15 ans)**
- **Sexe masculin (rechute testiculaire)**
- **Taux élevé de globules blancs**
- **Atteinte extramédullaire (SNC...)**
- **Cytogénétique**
- **Immunophénotype (Cell B mature)**

Réponse initiale

- **Cortico-résistance initiale : > 1000 blastes après 1 semaine**
- **Chimio-résistance initiale : > 5% blastes dans la moelle après 1 semaine**
- **> 28 jours pour obtenir RC**
- **Maladie résiduelle élevée à la fin de l'induction/ mi-consolidation**

LLA

Principes de traitement

- 1. Chimiothérapie adaptée au Risque LLA**
faible *vs* standard *vs* haut *vs* très haut risque
→ **Faible/standard : toxicité réduite**
→ **Haut/très haut : intensité traitement accrue**
 - Chimiothérapie intensive courte (LLA B cell)
 - Greffe de cellules hématopoïétiques
- 2. Nombreux médicaments en alternance**

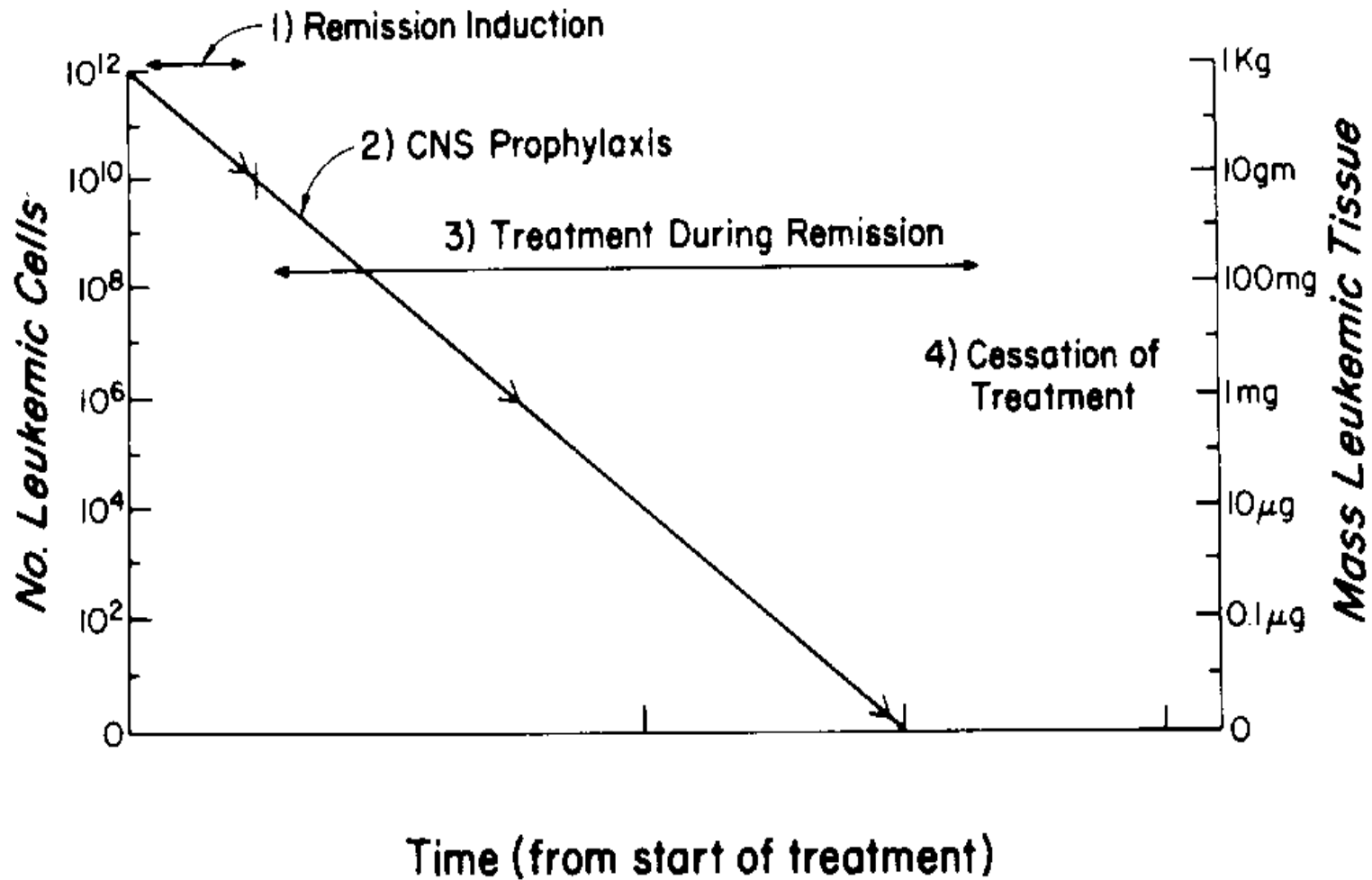
LLA

Principes de traitement

- **Pré-phase : sensibilité aux stéroïdes ?**
- **Induction : sensibilité à la chimiothérapie ?**
- **Consolidation**
- **Ré-induction**
- **Prophylaxie SNC (Chimio intra-thécale > radiothérapie)**
- **Maintenance**

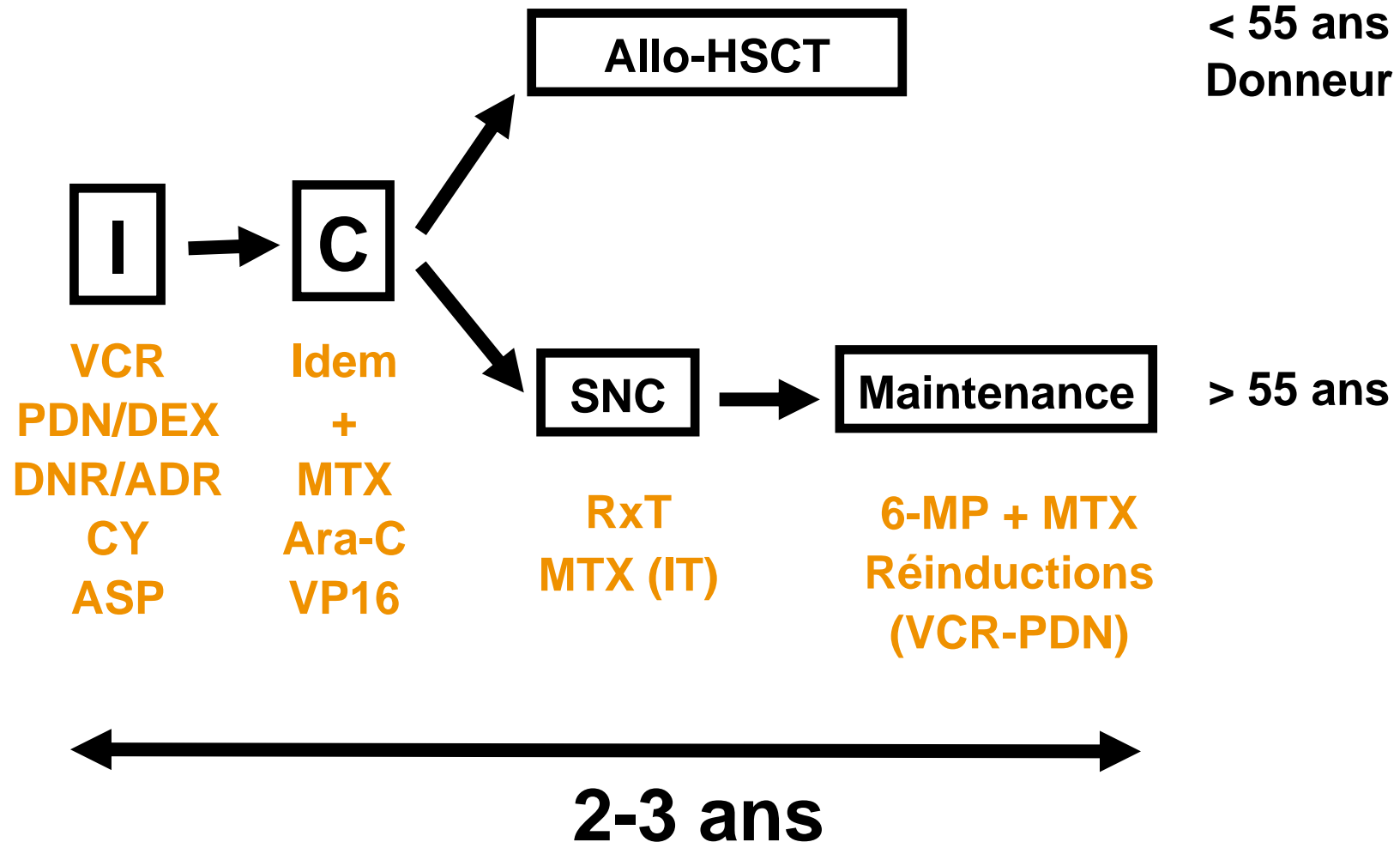
LLA

Leukemic burden



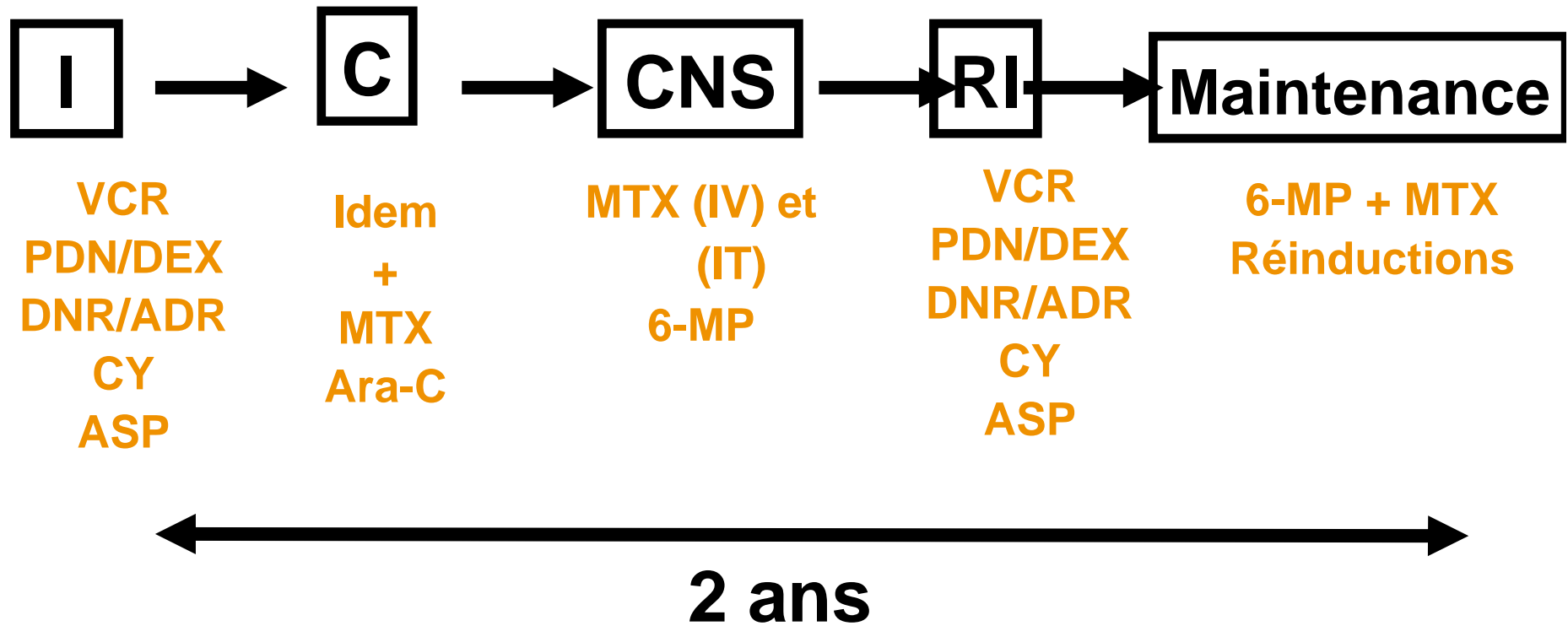
LLA

Traitement LLA Adultes (Haut risque)



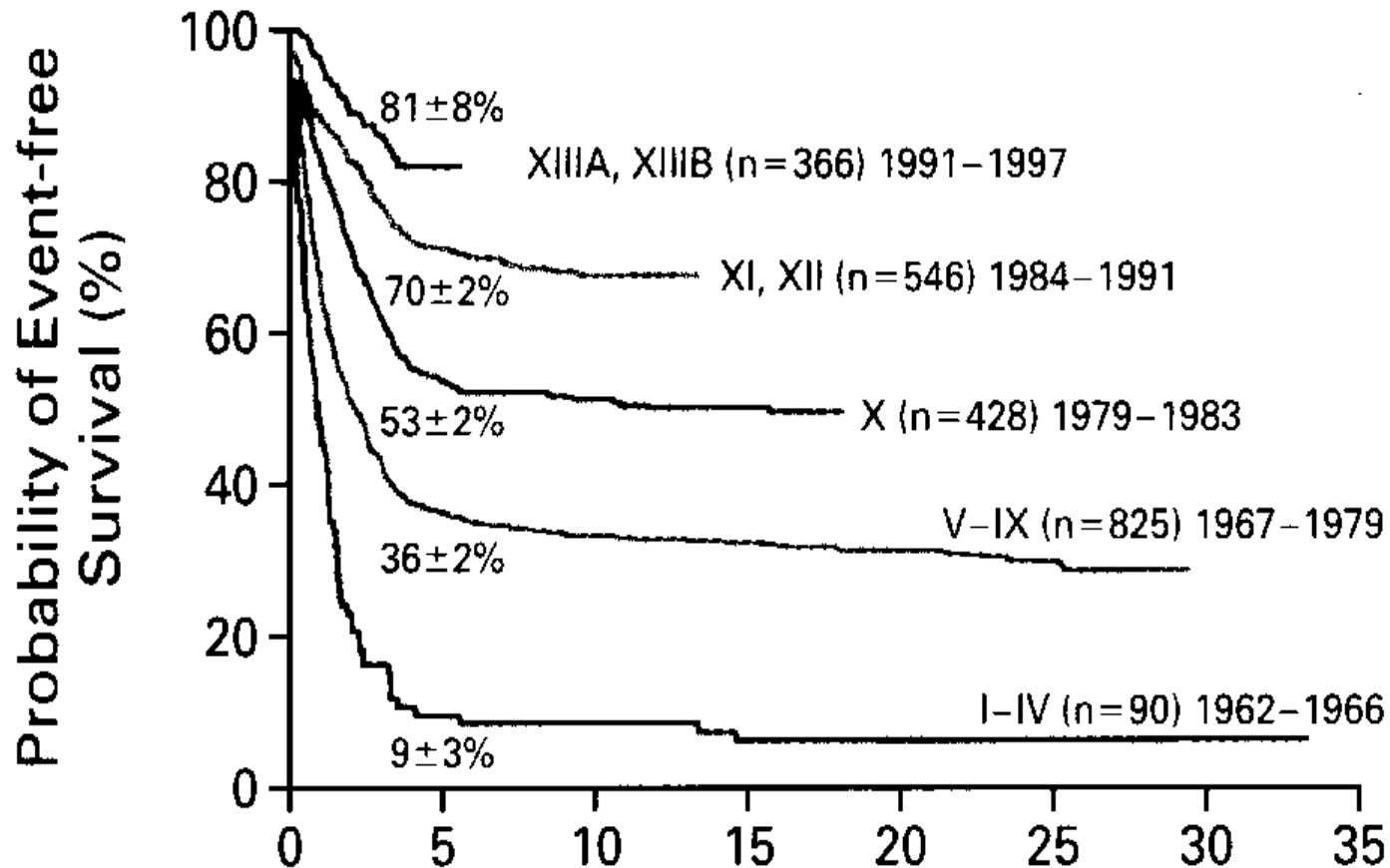
LLA

Traitement enfants (bas risque)



LLA de l'enfant

Amélioration de la DFS dans les études consécutives



Pui et al, NEJM 1998



LLA de l'adulte

Amélioration de la survie globale : 1980-1984 vs 2000-2004

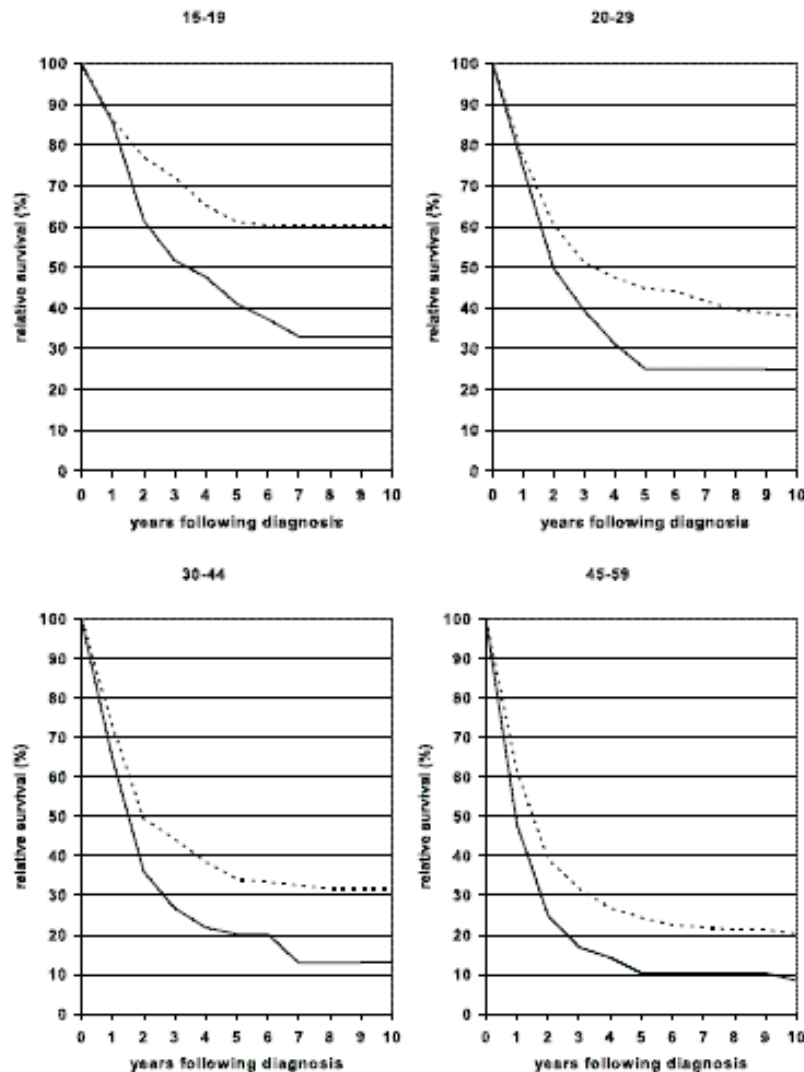


Figure 1. Ten-year relative survival curves of patients with ALL by major age groups. Period estimates for 1980-1984 (solid curves) and 2000-2004 (dashed curves).



LMA

Facteurs de pronostic défavorable

Au diagnostic

- Age (> 60 ans)
- Génétique
 - Caryotype
 - Mutations (Flt3-ITD, autres)
- Antécédent SMD/LMA secondaire
- Taux élevé de globules blancs
- Réponse initiale
- > 1 cure d'induction pour obtenir RC

Bon risque

t(8;21) avec GB < 20000/ μ L

inv16/t(16;16)

t(15;17)

Caryotype normal avec mutation NPM1 or CEBPA

Mauvais risque : toutes les autres

LMA (Adulte)

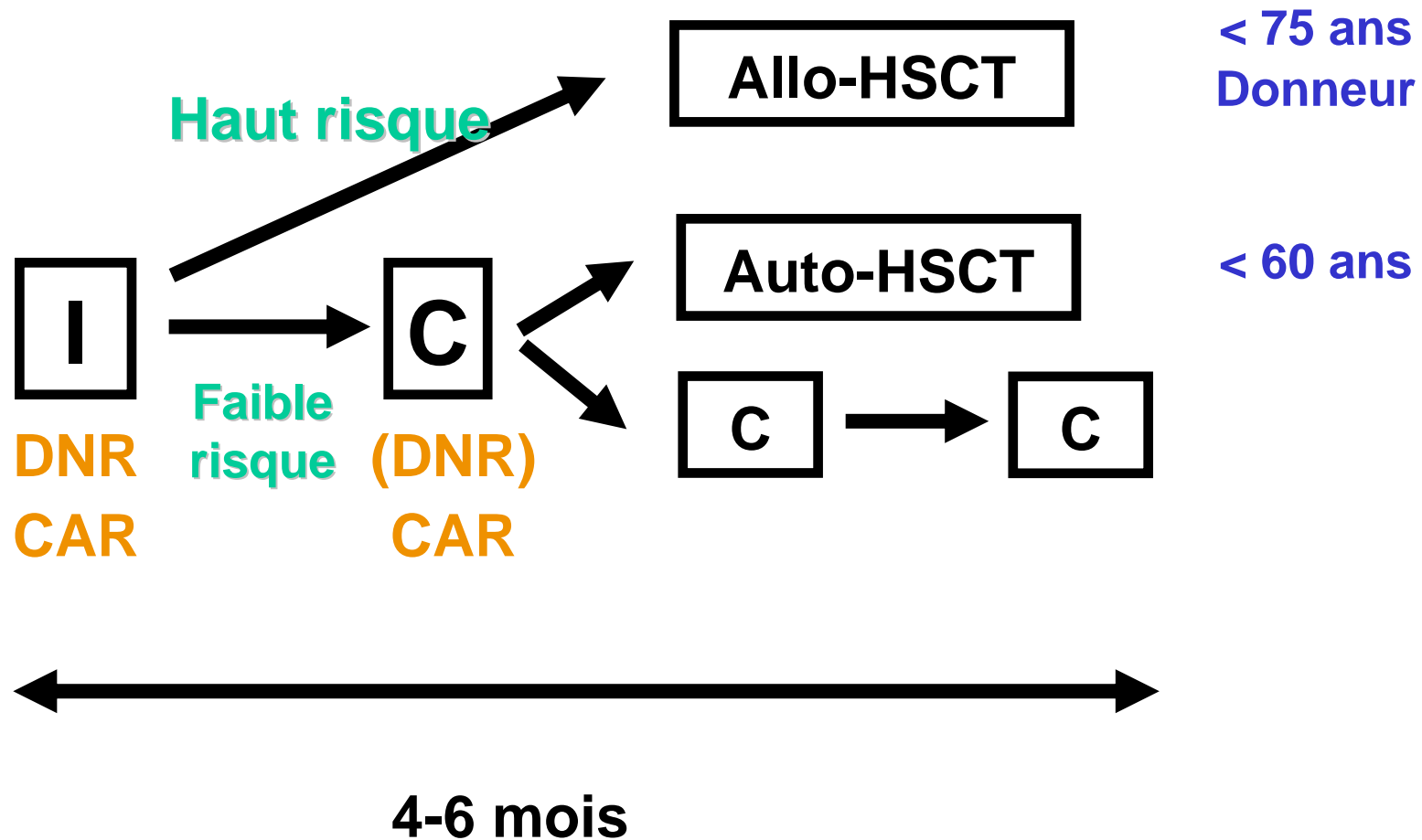
Traitement Standard

Induction : **DNR 3 x (60)-90 mg/m² IV**
 Ara-C 7 x 100 mg/m² IVC

Induction	Favorable	Intermediate	Unfavorable
	Standard anthracycline + cytarabine (3 + 7) or similar		
Post Remission Therapy		Allogeneic transplant as soon as possible	
(i) HLA-matched family donor available	High-dose cytarabine or similar x 2-3 cycles		
(ii) No donor	± autologous peripheral stem cell transplant	High-dose cytarabine or similar x 2-3 cycles autologous transplant	High-dose cytarabine or similar x 2-3 cycles ± autologous transplant

LMA

Traitement (excepté M3)



LMA

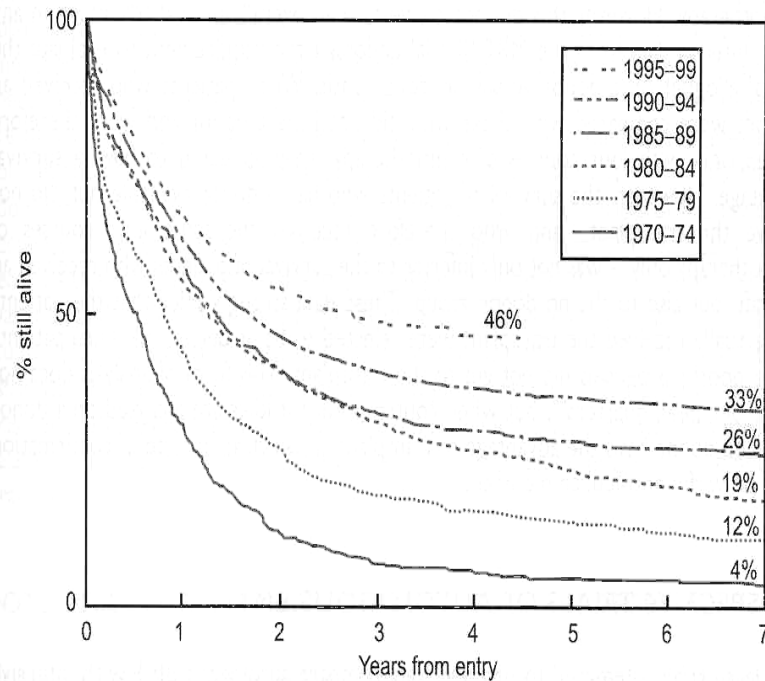
Leucémie aigue promyélocytaire (LAP)

- **M3 : promyélocytes > blastes**
- **CIVD**
- **t(15;17), PML-RARA gène fusion**
- **Thérapie de Différentiation : ATRA, arsenic**
+
Chimiothérapie : IDA (+ Ara-C)

LMA

Progrès dans les 30 dernières années?

Jeune < 60 ans



Agé > 60 ans

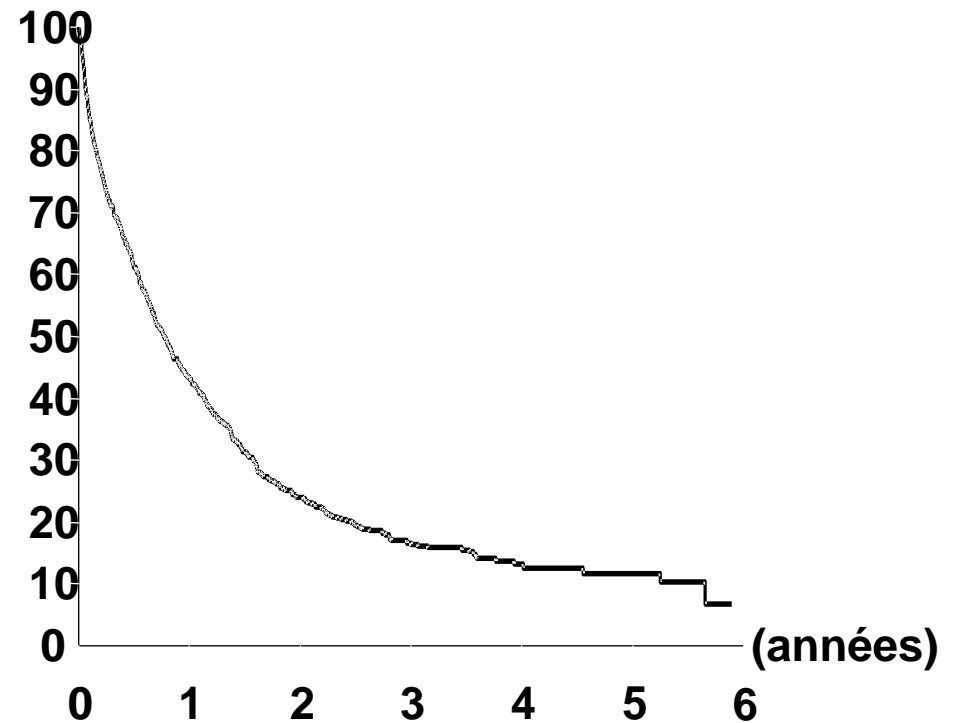


Figure 1. Improved survival in patients aged 15-59 years who entered MRC Trials in 1970-1999.

LEUCEMIE AIGUE

**TRAITEMENT
SUPPORTIF**

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

➤ Prévention des hémorragies

- ✓ transfusions plaquettaires : plaquettes > 10-20000
sauf APL : > 50000
- ✓ surveillance du fond d'œil
- ✓ pas de constipation
aspirine et AINS
IM

➤ Prévention de l'anémie

- ✓ transfusions de GR: Hb > 8
- ✓ rHuEpo inefficace

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

➤ **Prévention des infections**

- ✓ **hygiène**
- ✓ **médicaments :**
 - **anti-bactériens**
 - **anti-fongiques**
 - **anti-viraux**
 - **anti-parasites**
- ✓ **alimentation propre**
- ✓ **Isolement protecteur en chambre à air filtré**

➤ **Traitement des infections**

- ✓ **empirique**
- ✓ **large spectre**
- ✓ **escalade progressive**

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

- **Prévention des infections (1) : hygiène**
 - ✓ soins anus, bains de bouche, savon normal
 - ✓ lavage mains, masque
 - ✓ alimentation propre
 - ✓ isolement protecteur en chambre à air filtré
 - ✓ pas de plantes en pot
 - ✓ pas certains animaux (oiseaux, reptiles), pas litières
 - ✓ pas de suppo, lavements, toucher rectal
 - ✓ cultures de surveillance

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

- **Prévention des infections (2) : médicaments**
 - ✓ **Prévention bactérienne :**
 - totale : **non**
 - sélective : **quinolone**
 - pneumocoque (si splénectomie) : **pénicilline**
 - ✓ **Prévention mycotique :**
 - **fluconazole** (PO ou IV) → candida
 - **posaconazole** (sirop) → candida + aspergillus
 - ✓ **Prévention virale :**
 - **acyclovir** → herpes, varicelle/zona
 - **ganciclovir préemptif** → CMV
 - ✓ **Prévention pneumocystis :**
 - **cotrimoxazole**
 - **aérosols de pentamidine**

LEUCEMIE AIGUE

Traitement des infections

1. Amikacine + céphalo 4 (cefepime)
 ou + céphalo 3 (ceftazidime)
 ou + pénicilline large (pipéra/tazo)
2. Soit :
 - changer pour carbapenem
 - ajouter glycopeptide
 - adapter selon antibiogramme
3. Antifongique
 - standard = Amphotéricine B
 - alternatives : liposomal ampho B
 azole (voriconazole...)
 echinocandine (caspofungine...)
4. Changement de cathéter
5. Transfusions de granulocytes

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

- **Prévention de la goutte**
 - ✓ allopurinol, uricase
 - ✓ hyperhydratation
 - ✓ alcaliniser urines : bicarbonate
- **Traitement du syndrome de lyse tumorale**
 - ✓ hydroxyde d'aluminium
 - ✓ hyperhydratation
 - ✓ rasburicase
 - ✓ ne pas alcaliniser les urines
 - ✓ dialyse
- **Traitement de la CIVD**
 - ✓ facteurs de coagulation (fibri, PFC), plaquettes
 - ✓ héparine à faible dose : non
 - ✓ Acide traxenamique : non
- **Traitement de la leucostase**
 - ✓ oxygène
 - ✓ hyperhydratation
 - ✓ pas de transfusion de GR, transfusion Plt > 50000
 - ✓ cytophérèse jq GB < 30-50000/μL : pas si M3

LEUCEMIE AIGUE

Traitement supportif

- **Syndrome de lyse tumorale : après chimio/corticoides**

- ↑ **K** → **Kayexalate, Insuline + Glucose**
- ↑ **Ac. urique** → **Allopurinol, Rasburicase**
- ↑ **PO₄** → **Alucol**
- ↓ **Ca** → **Ca IV uniquement si très sévère**

+ **ne pas alcaliniser urines (phosphates) !**

+ **dialyse précoce**

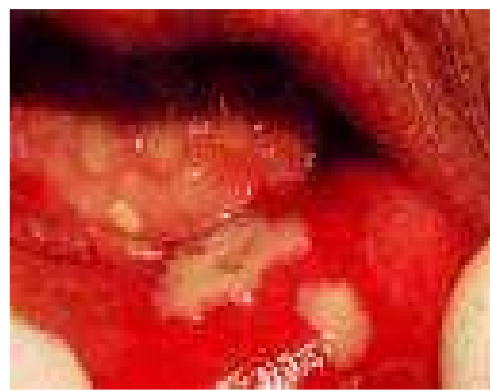
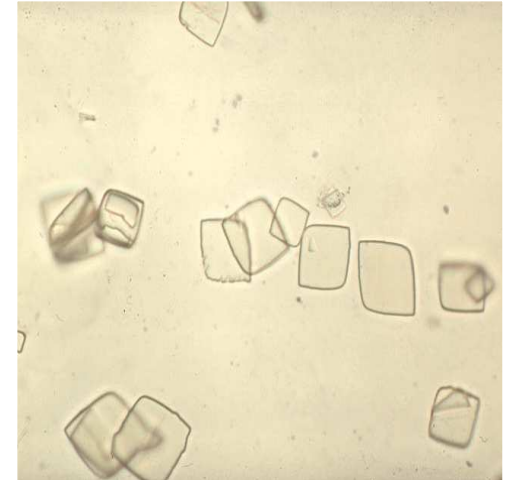
LEUCEMIE AIGUE

Chimiothérapie effets secondaires

- **Aplasie médullaire**
 - ✓ neutropénie : **infections**
 - ✓ thrombopénie : **hémorragies**
 - ✓ anémie
- **Atteinte de la peau et des muqueuses**
 - ✓ nausées/vomissements, mucosite, diarrhée
 - ✓ alopecie, éruptions cutanées
- **Toxicités variables selon les agents**
 - ✓ Corticoïdes, Vincristine (constipation), anthracyclines (coeur)
- **Séquelles à long terme**
 - ✓ fertilité, troubles intellectuels (irradiation SNC)

LEUCEMIE AIGUE

Chimiothérapie effets secondaires



LEUCEMIE DE L'ENFANT

**Le cancer est une maladie rare
chez l'enfant**

1 enfant sur 600 avant l'âge de 15 ans

-Incidence en augmentation ?

Le cancer de l'enfant est différent du cancer de l'adulte

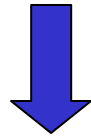
- Localisation
- Histologie
- Index prolifératif
- Potentiel métastatique
- Rapidité d'évolution
- Chimiosensibilité

**Le cancer de l'enfant survient
préférentiellement
entre 2 et 5 ans**

Spécificité des cancers en fonction de l'âge

Pourquoi un enfant développe t-il un cancer ?

- Facteurs génétiques ?
- Facteurs environnementaux ?



« Ecogénétique »

Pourquoi un enfant développe t-il un cancer ?

- Facteurs génétiques

- **cancer héréditaire** : rare

 - ex: rétinoblastome (AD)

- **maladie « héréditaire » prédisposant au cancer**

 - ex: neurofibromatose, polypose intestinale

- **maladie prédisposant au cancer**

 - ex: coeliaquie

- **malformation congénitale**

 - ex: hémihypertrophie,

- **déficit immunitaire: anomalie chromosomique**

Pourquoi un enfant développe t-il un cancer ?

Facteurs environnementaux ?

- Rarement démontrés
- !! Exposition parentale et pendant la grossesse
- !! Exposition pédiatrique

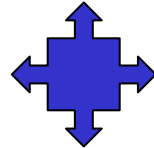
 cancer à l'âge adulte

(tabagisme, hépatite B ...)

Pourquoi un enfant développe t-il un cancer ?

« **écogénétique** »

- « **terrain favorable** »



- **facteur « déclenchant »**

- toxique

- virus (EBV,...)

Le cancer est une maladie génétique

{ -gène suppresseur de tumeur
-Proto-oncogène  oncogène

- Les mutations génétiques peuvent être :**
- héritées
 - germinales (pré-conception)
 - somatiques (post-conception)

Les traitements en oncologie pédiatrique

- **Chirurgie d'exérèse**
 - Rarement en 1ère intention
 - Non mutilante dans la mesure du possible
- **Radiothérapie**
 - toxicité spécifiquement pédiatrique
 - le MOINS possible (tissus en croissance)
- **Chimiothérapie**
 - la PREMIERE arme

Les cancers de l'enfant

- Leucémie (30%)
- Tumeur cérébrale (30%)
- Lymphome
- Neuroblastome
- Tumeur du rein – Wilms
- Tumeur osseuse
- Tumeur des tissus mous – rhabdomyosarcome
- Tumeur germinale
- Rétinoblastome
- Tumeur du foie – hépatoblastome

Les leucémies de l'enfant

- Leucémies aiguës >>>> chroniques
- LLA >>> LMA
- Protocoles thérapeutiques pédiatriques

LEUCEMIES de l'enfant

- LLA : leucémie lymphoblastique aigue 70%
- LMA : leucémie myéloïde aigue 30 %
- Leucémie chronique (1 %)
- LMC: leucémie myéloïde chronique

Les leucémies de l'enfant

Causes : ???

- radiations ionisantes ?
- produits chimiques ?
- prédisposition génétique ?
- prédisposition immunitaire ?

Les leucémies de l'enfant

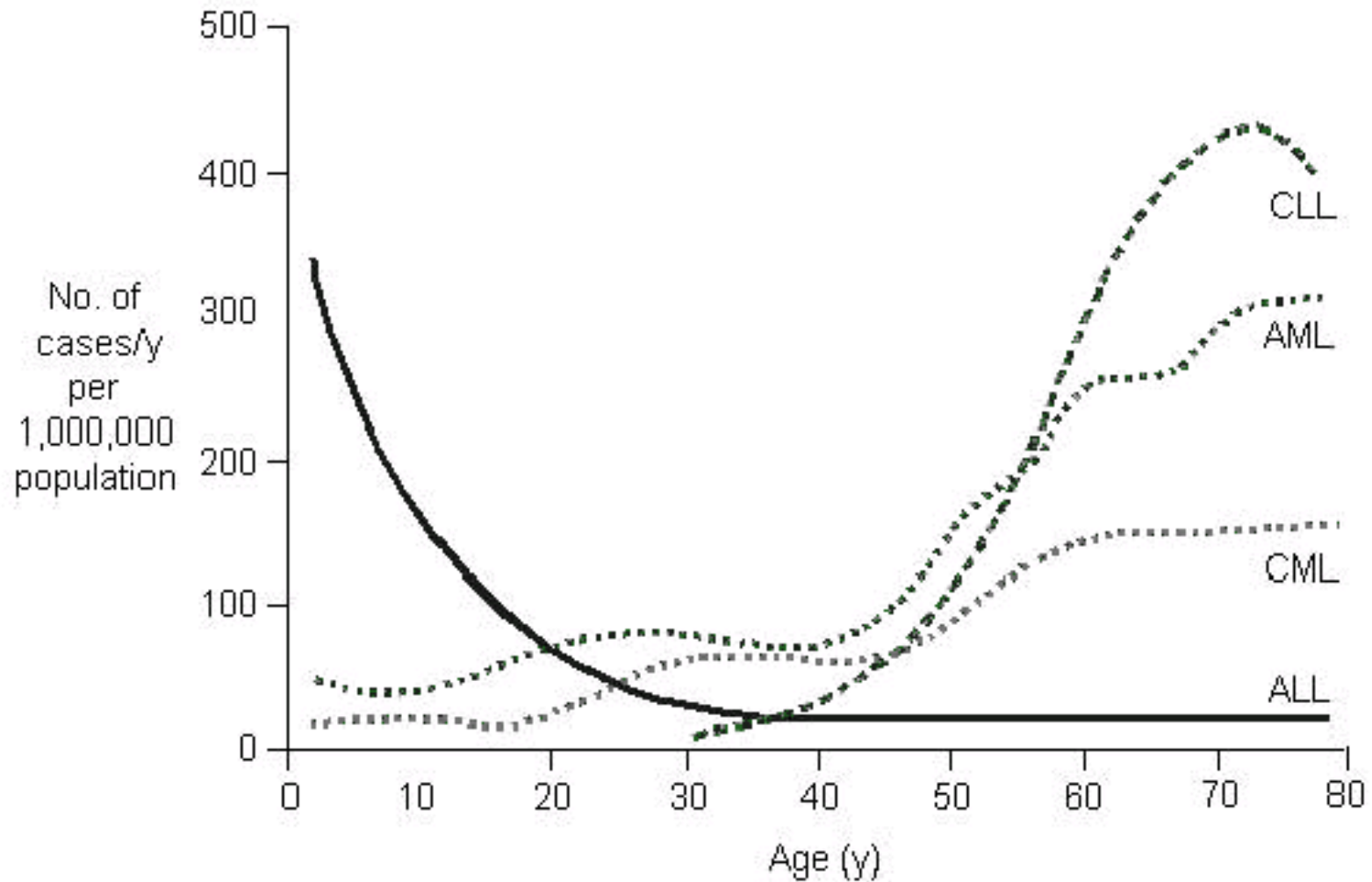
Signes cliniques

- fièvre , infection traînante
- fatigue
- pâleur
- pétéchie , ecchymoses, saignements
- douleurs osseuses
- augmentation de volume du foie ,
de la rate , des ganglions

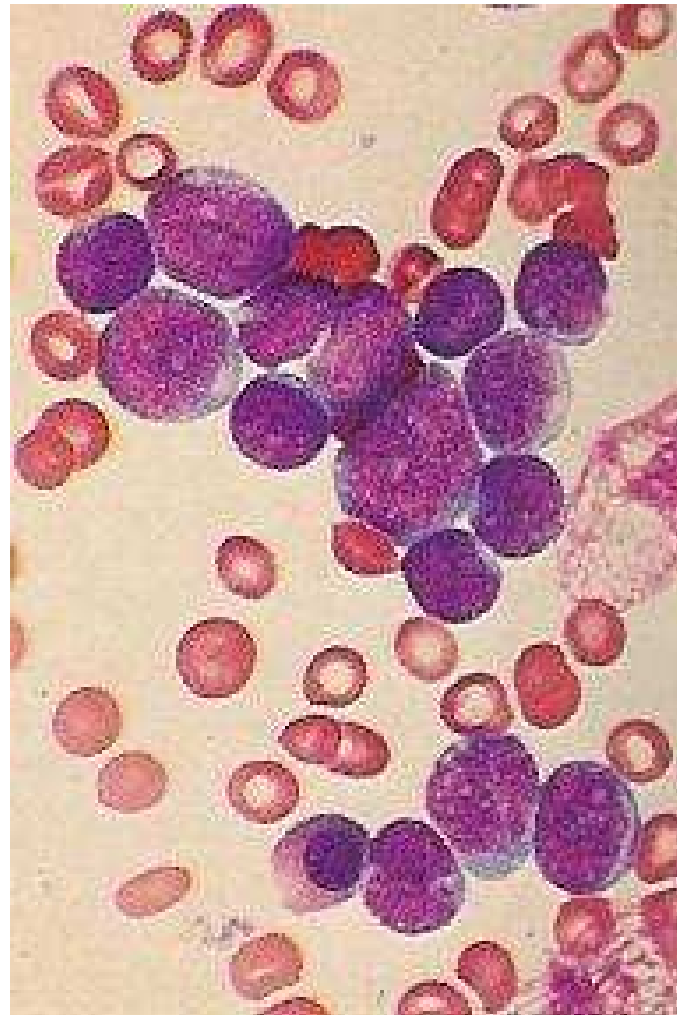
LEUCEMIE
LYMPHOBLASTIQUE AIGUE

LEUCEMIE

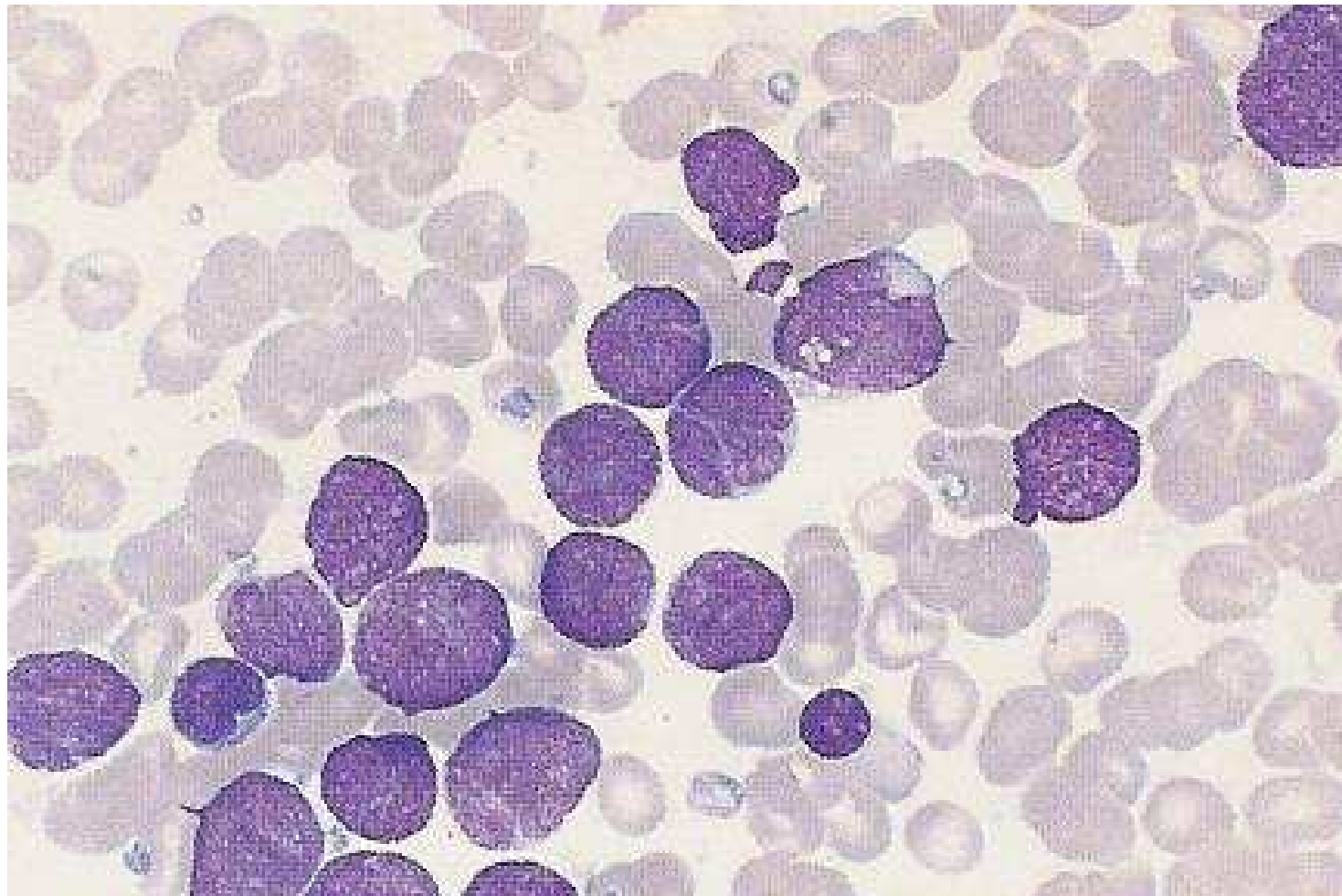
Incidence



LLA SANG



LLA MOELLE



Survie à 5 ans sans Leucémie

- LLA : 80 % à 5 ans
- LMA : 50% à 5 ans

Traitement des leucémies de l'enfant

- CHIMIOThERAPIE adaptée en fonction facteurs de risque
- Rémission
- Prophylaxie méningée
- Consolidation
- Traitement d'entretien
- Pas de radiothérapie

Traitement

- Chimiothérapie de 2 ans
- Greffe de cellules hématopoïétiques pour leucémie à risque très élevé

Facteurs de risque LLA

- Leucocytose
- Réponse au traitement
- Obtention de la rémission (maladie résiduelle)
- Cytogénétique (translocation 9/22, 4/11)

Effets secondaires chimiothérapie enfant

- Cardiotoxicité
- Néphropathie
- Endocrinopathie
- Fertilité
- Descendance
- Cancer secondaire

cardiotoxicité des anthracyclines

toxicité aiguë et subaiguë

dans les heures ou jours
suivant administration

cardiomyopathie
dilatée hypokinétique

toxicité chronique

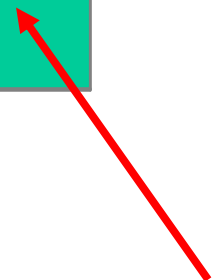
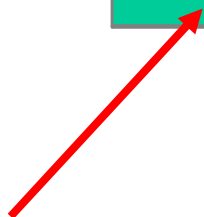
< 1 an
après administration

cardiomyopathie
dilatée hypokinétique

toxicité retardée (late onset)

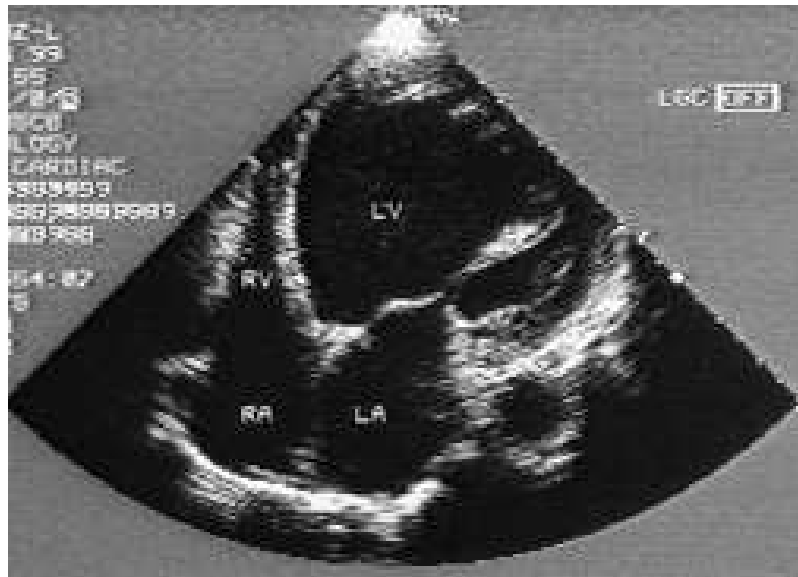
> 1 an (svt qq années)
après administration

cardiomyopathie
restrictive

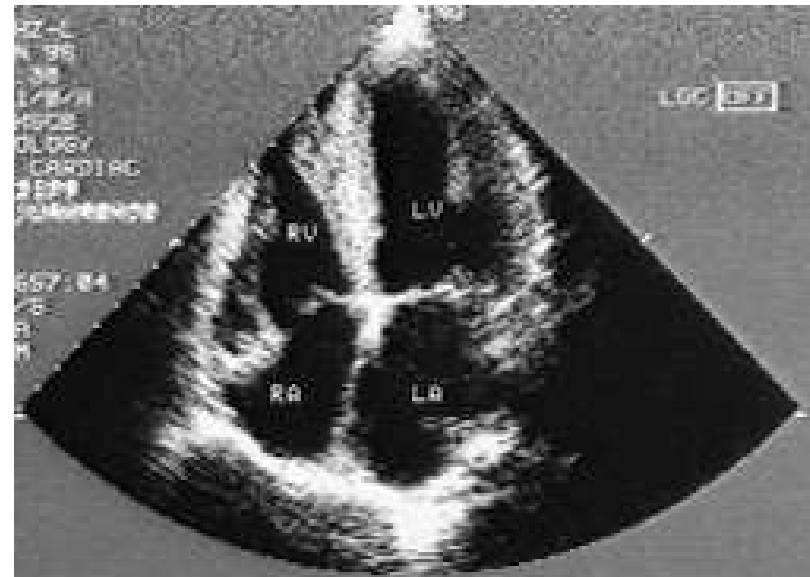


cardiotoxicité des anthracyclines

cardiomyopathie
dilatée hypokinétique



cardiomyopathie
restrictive



Cardiotoxicité : Facteurs de risque

- Durée du follow-up
- Dose cumulée totale $> 350-450 \text{ mg/m}^2$
- Taux pics sériques élevés
- Irradiation médiastinale

Facteurs de risque de toxicité cardiaque

- Autres traitements cardiotoxiques
cyclophosphamide, fluorouracil, mitoxantrone, vincristine
- Âge au moment de l'exposition (< 4 ans)
- Sexe féminin
- Antécédents de pathologie cardiaque

1 adulte jeune /250 a survécu à un cancer

5-10 % d'insuffisance cardiaque

50% de dysfonction myocardiaque

15% des cardiomyopathies
en pédiatrie

dégradation
spontanée ?

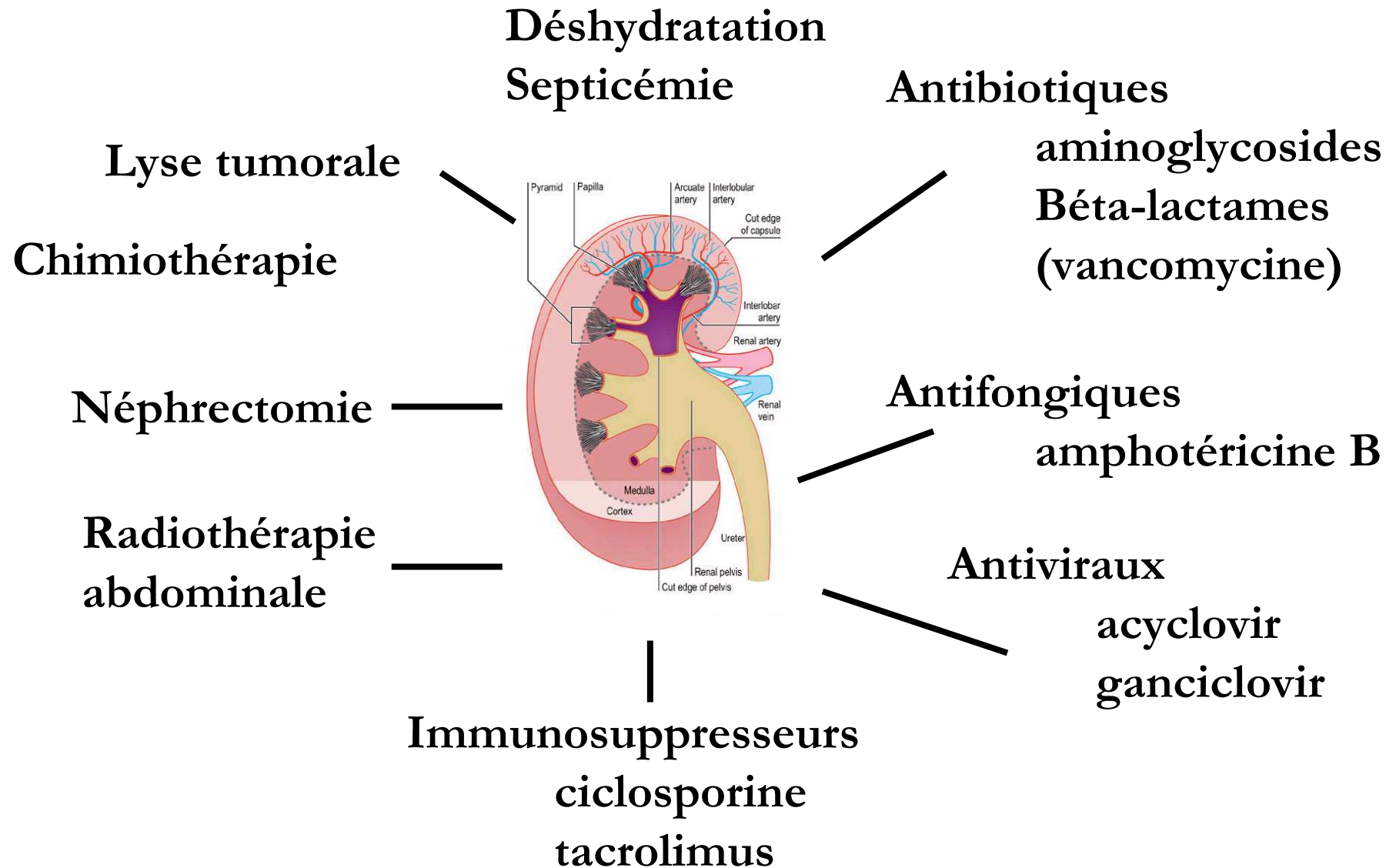
dégradation
précoce
(grossesse, exercice,
puberté)

dégradation
tardive
(infarctus, hta)

Néphropathies après un cancer

- Les implications à long terme

Une situation complexe



Fertilité

- enfants pré pubères et des adolescentes
- Cryopréservation ovarienne

Cryopréservation ovarienne

- Programme de recherche interuniversitaire
- Lorsque la fertilité est mise en danger dans une probabilité non négligeable
- Prélever un ovaire ou un 1/2 ovaire
- Dissection du cortex
- Cryopréservation dans N² liquide
- Vérification histologique

Cancers secondaires

- Survivants à long terme
- 1ère cause de décès = **RECHUTES**
- 2ème cause de décès = **2èmes**
CANCERS

Particularités des 2èmes cancers pédiatriques

- survivants 1er cancer ont durée de vie de longueur propice au développement d'un autre cancer
- les cellules pédiatriques ont encore le potentiel prolifératif nécessaire à la promotion tumorale

Particularités des 2èmes cancers pédiatriques

- Risque de 2èmes cancers augmente avec les « progrès » thérapeutiques
- Toxicité connue à garder à l'esprit
- Follow up « à vie »

Risque de 2ème cancer

est fonction de :

- l'âge au 1er diagnostic
- du type de 1er cancer
- des modalités thérapeutiques
- d'une prédisposition génétique éventuelle

Risque de 2ème cancer

- Intérêt de définir de plus en plus précisément les phénotypes et génotypes des patients pouvant être traités de façon moins toxique
- Intérêt de développer de nouveaux traitements ciblant mieux les cellules cancéreuses en épargnant les tissus sains

Leucémie de l'enfant

- Intensité du traitement en fonction du groupe à risque
- Suppression de la radiothérapie cranio-spinale dans la majorité des cas

Purpura thrombocytopénique idiopathique

PTI de l'enfant

Clinique du PTI de l'enfant

- pétéchie, ecchymoses
- saignements
 - * nez
 - * digestif
 - * urines
 - * système nerveux central
- examen clinique normal

PTI = maladie de Werlhof = Purpura thrombocytopénique idiopathique

- maladie auto-immune
- auto-anticorps anti-plaquettes
- post infection virale ou vaccination (RRO)
- destruction active des plaquettes
par le système réticulo-endothélial (rate)

PTI

- Aigu < 6 mois (60-75%), résolution en 2-4 mois
- Incidence Garçon=Fille (enfance)
- Incidence (adolescence) fille>garçon et >PTI chronique,
- Pas d'incidence saisonnière

Diagnostic du PTI de l'enfant

- thrombopénie sévère ($< 20 \times 10^9 /L$)
- hémoglobine normale (ou basse si saignements)
- globules blancs normaux
 - formule hémo leucocytaire normale
 - ponction de moelle :
 nombreux mégacaryocytes
- anticorps anti-plaquettes positifs

Traitement du PTI de l'enfant

- hospitalisation
(risque hémorragie cérébrale si
plaquettes $<20 \times 10^9/L$)

- environnement protecteur

- pas de traitement ou
- corticoïdes (ponction de moelle)
- gammaglobulines intraveineuses
- splénectomie (PTI chronique)

Traitement PTI

- Thérapie dirigée contre la consommation de plaquettes jusqu'à la restauration de la tolérance périphérique et la suppression des autoanticorps

Evolution du PTI de l'enfant

- guérison spontanée
- guérison en 1 mois
- 90 % sont guéris après un an
- Formes chroniques : 30%
 - * filles
 - * adolescence

Megakaryopoïese dans le PTI

- Megakaryopoïese augmentée dans PTI
- 30% adultes avec PTI production inadéquate de plaquettes
- Autoanticorps interfère avec la formation des plaquettes
- Certains PTI enfants : même mécanisme

Rituximab et PTI enfant

- But éviter splénectomie
- 375mgr/m²x 4 chaque sem (dose pour CLL avec beaucoup CD 20 +)
- CR (plaquettes > 150 000) pour en moyenne 13 mois : 50% des PTI chroniques
- Une seule dose annuelle : ok pour PTI chronique de l'enfant (qualité de vie et moindre de coût)(Blood 2006, Bennett)



PMO dans PTI ?

- Non dans les cas d'une biologie typique et examen clinique normal

PTI chronique

- Corticoïdes long court : non
- Rituximab : 375 mg/m²/semaine x 4 doses :
31% de réponse (débutant 9 à 12 semaines
après le traitement)
- Splénectomie : jamais avant 12 mois
d'évolution. 75% de rémission complète

PTI réfractaire

- Oncovin : 1,5 mg/m²/sem
- Ciclosporine 5 à 7 mg/kg 2 fois/j
- Méthylprednisolone : 100 mg/semaine

