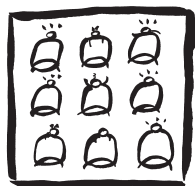


Pourquoi une rubrique « Naître » ou à propos de la naissance de « Naître »

P. Labrune, hôpital Antoine-Béclère, Clamart,
université Paris-Sud

NAÎTRE



« Dieu a sagement agi en plaçant la naissance avant la mort ; sans cela que saurait-on de la vie ? », a écrit Alphonse Allais. C'est en effet un bien vaste programme que de connaître la vie. Nous avons donc plus modestement décidé de nous concentrer sur la naissance. « Naître » se distinguera des rubriques habituelles de *Médecine et enfance* par l'importance donnée à cette publication, une fois à deux fois par an, par le nombre de pages occupées dans le journal, par l'étendue des sujets traités au sein de cette rubrique. Les intervenants de cette première livraison viennent, et viendront à l'avenir, de services de pédiatrie, de pédiatrie et de réanimation néonatales, de gynécologie obstétrique. La rubrique « Naître » abordera tout ce qui a trait au fœtus, au diagnostic anténatal, aux périodes péri- et néonatales, au séjour en maternité, au retour à la maison, à la prise en charge par le pédiatre de ville. Les questions de pathologies seront abordées, mais aussi d'autres aspects tout aussi importants comme des questions éthiques, psychologiques, médico-sociales...

C'est ainsi que dans cette première rubrique sont rassemblées des mises au point concernant la prise en charge de la grande prématurité d'une part, le suivi des enfants issus de différentes techniques de procréation médicalement assistée d'autre part. Vous trouverez également, à partir d'une observation clinique, une mise au point sur la conduite à tenir devant une hypotonie néonatale. Enfin, quelques nouvelles brèves de la littérature concernant l'ictère du nouveau-né sont également proposées. A chaque publication de cette rubrique, nous essaierons d'apporter des informations nouvelles. Jean Cocteau écrivait « on peut naître vieux comme on peut mourir jeune ». Nous espérons que cette rubrique, qui voit le jour, naîtra jeune sous de bons auspices et continuera de vivre longtemps.

► Où en est-on de la prise en charge de la grande prématurité ?

par P. Boileau, *page 16*

► Les enfants issus de l'assistance médicale à la procréation,

par L. Foix L'Hélias, *page 22*

► Identifier l'origine d'une hypotonie néonatale,

par K. Milcent, *page 24*

► Quelques nouvelles de la littérature où il est encore question de l'ictère néonatal, par P. Labrune, *page 28*

Où en est-on de la prise en charge de la grande prématurité ?

P. Boileau, service de pédiatrie et de réanimation néonatales, hôpital Antoine-Béclère, Clamart

La prématurité se définit par un terme de naissance inférieur à trente-sept semaines d'aménorrhée (SA). Elle représente actuellement environ 6 à 7 % des naissances. Pour les enfants nés avant 33 SA, on emploie le terme de grand prématuré. La grande prématurité concerne 1,5 à 2 % des naissances, mais elle est responsable de la moitié de la mortalité néonatale et de la moitié des handicaps neurologiques de l'enfant.

La prématurité survient dans deux circonstances : soit la naissance prématurée est décidée médicalement pour sauvetage maternel (prééclampsie, pathologie maternelle) ou fœtal (retard de croissance intra-utérin, incompatibilité rhésus), et il s'agit alors d'une prématurité consentie ou induite, soit la naissance survient après une menace d'accouchement prématuré non contrôlée, et la prématurité est alors dite non consentie. Les principales causes de prématurité non consentie sont les grossesses multiples, les infections (chorioamniotite), la rupture prématurée des membranes, les accidents hémorragiques (hématome rétroplacentaire, placenta praevia) et les anomalies utérines (béance cervico-isthmique).

Ces vingt dernières années ont été marquées par les avancées thérapeutiques que sont la corticothérapie anténatale et les surfactants exogènes, ainsi que par l'organisation du travail « en réseau » aboutissant à une augmentation des taux de naissances « inborn ». Ces progrès ont permis une amélioration de la survie des grands prématurés.

La prévalence des handicaps sévères et modérés chez les grands prématurés est, respectivement, de l'ordre de 5 et 10 %. Cette prévalence est d'autant plus élevée que l'âge gestationnel est faible.

LA GRANDE PRÉMATURITÉ

PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS DE LA GRANDE PRÉMATURITÉ

Les pathologies propres au grand prématuré impliquent des facteurs communs spécifiques à cette population :

- une immaturité fonctionnelle et parfois anatomique des organes et des systèmes (respiratoire, vasculaire, métabolique, hormonal, immunitaire) ;
- une privation de facteurs trophiques d'origine maternelle ou placentaire ;
- une exposition prématurée à l'oxygène et à un environnement non aseptique ;
- une iatrogénicité inhérente aux techniques d'assistance.

L'immaturité pulmonaire se manifeste par la maladie des membranes hyalines (MMH), liée à l'absence de surfactant endogène. Outre les techniques d'assistance respiratoire, l'administration prophylactique de surfactant exogène dans les premières minutes de vie chez les très grands prématurés (nés avant 28 SA) permet de réduire le risque de survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Les apnées sont fréquentes et secondaires à l'immaturité des systèmes intervenant dans le contrôle de la respiration. L'absence de réserves énergétiques du grand prématuré l'expose à l'hypothermie et à l'hypoglycémie, et il convient de les prévenir dès le début de la prise en charge. L'immaturité digestive se manifeste, outre les troubles de l'absorption, par une dysmotricité digestive. Le risque de reflux gastro-œsophagien et de fausses routes est augmenté. L'immaturité rénale se traduit par une tubulopathie avec perte de sel associée à

un risque de déshydratation qui est aggravé par des pertes insensibles élevées liées à l'immaturité de la barrière cutanée. La persistance du canal artériel est fréquente et est associée à une augmentation de la morbidité respiratoire.

LES GRANDES PATHOLOGIES DU GRAND PRÉMATURÉ

Dysplasie bronchopulmonaire

Depuis la généralisation de la corticothérapie anténatale et l'utilisation des surfactants exogènes, la mortalité de cause respiratoire chez les grands prématurés a considérablement diminué. Toutefois, ce gain en survie se fait au prix d'une insuffisance respiratoire prolongée due à la DBP, laquelle représente la principale séquelle respiratoire liée à la prématurité. La définition de la DBP sévère est la persistance d'un soutien respiratoire (oxygène ou ventilation) à 36 semaines d'âge corrigé. L'incidence varie de 40 à 60 % chez les survivants nés avant 28 SA et de 20 à 40 % chez ceux qui sont nés avant 33 SA. Etant donné l'absence de critères consensuels motivant l'oxygénothérapie, l'incidence de la DBP varie d'un centre à l'autre.

L'origine de la DBP est multifactorielle ; elle correspond à un arrêt prématuré de l'alvéolarisation et de la croissance microvasculaire pulmonaire. La DBP augmente le risque d'infections respiratoires et de réhospitalisations pour problème respiratoire dans les deux premières années. L'immunoprophylaxie contre le virus respiratoire syncytial, les vaccinations larges et l'éviction des modes de garde non individuels sont donc recommandés chez ces enfants. Aucun élément fiable n'est disponible à ce jour sur le devenir à l'âge adulte, car les données existantes sur l'adulte jeune ne sont pas transposables du fait des changements majeurs de prise en charge au cours des deux dernières décennies. En dehors des complications respiratoires, la DBP est également un facteur de troubles de croissance et de troubles du développement neurologique.

Lésions cérébrales

Les complications neurologiques du

grand prématuré sont principalement de deux types : l'hémorragie intraventriculaire (HIV) et la leucomalacie péri-ventriculaire.

Les hémorragies intraventriculaires sont liées à la fragilité des vaisseaux de la zone germinative ; elles sont favorisées par des variations du débit sanguin cérébral et une instabilité sur le plan respiratoire. Elles sont fréquentes et sont généralement bénignes (grades I-II) si elles ne se compliquent pas d'hydrocéphalie ou d'atteinte du parenchyme cérébral. Les HIV se classent en quatre grades selon leur gravité, les grades III (HIV avec dilatation ventriculaire) et IV (HIV avec atteinte intraparenchymateuse) étant les formes les plus sévères.

La leucomalacie est liée à la vulnérabilité de la substance blanche périventriculaire ; elle est favorisée par l'ischémie et des facteurs inflammatoires. Elle est caractérisée par une nécrose et/ou une gliose de la substance blanche au niveau de l'anneau périventriculaire cérébral.

Entérocolite ulcéronécrosante

La physiopathologie de l'entérocolite ulcéronécrosante est multifactorielle : immaturité digestive, pullulation bactérienne, inflammation et ischémie digestive. Elle est favorisée par une alimentation entérale trop rapide. En revanche, une alimentation minimale précoce, de préférence avec du lait de femme, a un effet protecteur. L'entérocolite dans sa forme classique (pneumatose, rectorragies, troubles hémodynamiques) est devenue très rare ; elle reste toutefois une complication redoutable, avec un risque élevé de décès et de séquelles digestives.

PRISE EN CHARGE DE LA GRANDE PRÉMATURITÉ

Le grand prématuré est exposé à une pathologie immédiate du fait de l'immaturité de ses grandes fonctions et de son absence de réserves énergétiques. La prise en charge nécessite une étroite

collaboration entre les différents intervenants : obstétricien, pédiatre de la maternité, pédiatre de néonatalogie et pédiatre du SAMU si un transfert est nécessaire.

PRISE EN CHARGE ANTÉNATALE

La qualité de la prise en charge anténatale a un rôle essentiel pour la survie et la morbidité de ces enfants. Elle repose sur le transfert in utero, la corticothérapie anténatale et l'antibiothérapie maternelle. Les chances de survie sans séquelles des grands prématurés sont meilleures pour ceux qui naissent dans un centre périnatal de type III. Cela justifie le transfert de la mère à risque d'accouchement prématuré vers ces centres, qui sont dotés d'une unité de réanimation néonatale par l'intermédiaire de réseaux de soins périnatals. En France, au début des années 2000, près d'un tiers des prématurés de moins de 33 SA naissaient encore en dehors d'un centre périnatal de type III.

L'utilisation raisonnée des antibiotiques dans toute situation à risque de chorioamniotite a considérablement fait baisser le nombre d'infections materno-fœtales chez les prématurés.

La corticothérapie anténatale a un impact majeur sur la survie sans séquelles des grands prématurés. Ses bénéfices à court terme chez les grands prématurés ne sont plus discutés : réduction de la mortalité néonatale, diminution de l'incidence de la maladie des membranes hyalines et des hémorragies intraventriculaires.

PRISE EN CHARGE À LA NAISSANCE

Avant la naissance, le pédiatre se prépare à accueillir le nouveau-né grand prématuré. Il doit reconstituer l'anamnèse obstétricale (âge gestationnel précis, cause de l'accouchement prématuré, administration maternelle d'antibiotiques et de corticoïdes), préparer le matériel en salle de naissance, contacter le service où sera admis l'enfant et si besoin le pédiatre transporteur, et enfin, si le temps le permet, établir la relation avec les parents afin de donner les

premières informations sur la prise en charge.

Les premiers soins à la naissance :

- sécher et réchauffer ;
- aider à la ventilation : aspiration et ventilation si nécessaire, pression positive continue (PPC) nasale ou intubation et administration de surfactant si besoin ;
- installer le monitoring : sonde thermique cutanée, électrodes de scope, oxymétrie de pouls ;
- perfusion pour apport glucidique et antibiotiques en cas de prématurité non consentie.

PRISE EN CHARGE POSTNATALE

La prise en charge postnatale des grands prématurés a pour objectifs :

- d'assister les fonctions immatures ou déficientes, en particulier la respiration, l'homéostasie thermique et hydroélectrolytique, l'alimentation, et les fonctions métaboliques ;
- de prévenir les complications, en particulier infectieuses ;
- d'assurer le bien-être et d'être le moins iatrogène possible ;
- de favoriser et de maintenir les liens physiques et affectifs entre les parents et leur bébé ;
- de surveiller le développement cérébral et la survenue d'éventuelles complications.

Assistance respiratoire

Les modalités dépendent de l'importance de la détresse respiratoire. En phase aiguë de MMH, l'enfant est intubé, mis en ventilation assistée et reçoit une dose de surfactant exogène. Dès que son état le permet, il est extubé et mis en PPC nasale. La PPC nasale maintient les voies aériennes ouvertes, facilite le travail respiratoire et diminue les apnées. L'oxygénation est adaptée aux besoins et elle doit être rigoureusement surveillée avec un oxymètre de pouls, car l'hyperoxie est un facteur majeur de rétinopathie.

La caféine diminue les apnées ; elle est utilisée systématiquement chez le grand prématuré en PPC nasale ou en ventilation spontanée.

Homéostasie thermique et hydroélectrolytique

Le grand prématuré doit être placé dès la naissance en incubateur. Dans ce dernier, l'air est chauffé et humidifié, ce qui limite les pertes hydriques et thermiques liées à l'immaturité cutanée. Les apports hydriques sont adaptés à la maturation de la fonction rénale et à l'état d'hydratation dans les premiers jours. L'excès d'hydratation est un facteur de persistance du canal artériel et de DBP, et la déshydratation, un facteur d'hémorragie intraventriculaire.

Assistance nutritionnelle et digestive

L'immaturité digestive requiert l'utilisation d'une nutrition parentérale. Celle-ci est débutée dès le premier jour pour éviter le catabolisme et sera maintenue jusqu'à ce que les apports entéraux soient suffisants.

Le grand prématuré peut être alimenté dès le premier jour de vie par sonde gastrique avec de petites quantités de lait de femme (maintien des fonctions digestives). Ces quantités seront augmentées progressivement en s'adaptant à la tolérance digestive. En l'absence d'allaitement maternel, le passage au lait pour prématurés est réalisé secondairement. L'introduction des biberons est faite très progressivement, en respectant la maturation de l'oralité. La coordination de la succion-déglutition avec la respiration est rarement bien fonctionnelle avant 36 semaines d'âge corrigé.

Fonctions métaboliques et hormonales

L'immaturité hépatique et rénale incite à une vigilance particulière dans l'administration des médicaments. Il faut adapter les posologies et effectuer des contrôles plasmatiques si les médicaments sont potentiellement toxiques. Certaines fonctions hormonales (surrénalienne et thyroïdienne) peuvent être transitoirement déprimées chez le très grand prématuré. L'anémie est fréquente ; elle est liée à la carence d'apports nutritionnels, à l'insuffisance hémato-

poïétique et aux prélèvements sanguins multiples. Elle est prévenue par une stratégie limitant la fréquence et le volume des prélèvements et par l'administration d'érythropoïétine.

Lutte contre les infections

Le risque d'infection nosocomiale est élevé chez ces enfants ayant un système immunitaire immature ; il est d'autant plus élevé que le nouveau-né a un cathéter central ou une sonde d'intubation. Les staphylocoques sont responsables de 90 % des infections nosocomiales.

Les infections les plus fréquentes sont les infections sur cathéter central, les infections respiratoires et les infections à point de départ digestif. Ces infections justifient une hygiène hospitalière rigoureuse et une surveillance bactériologique régulière.

Surveillance neurologique et sensorielle

La surveillance neurologique repose sur les échographies transfontanellaires. Elle a pour objectif le dépistage des hémorragies intraventriculaires et des leucomalacies périventriculaires. En cas d'anomalie de la substance blanche, le bilan est complété par une imagerie en résonance magnétique.

L'électroencéphalogramme est également un élément utile de la surveillance neurologique des prématurés. Deux types d'éléments sont recherchés : une organisation anormale du tracé de fond ou des figures pathologiques comme les pointes positives rolandiques, qui sont prédictives d'anomalies de la substance blanche.

La rétinopathie du prématuré ne concerne aujourd'hui que les extrêmes prématurés. La surveillance attentive du fond d'œil permet en général d'intervenir avant que cette vascularisation anormale n'ait entraîné des séquelles irréversibles. La cécité liée à une rétinopathie est aujourd'hui très rare. Toutefois, la présence d'une rétinopathie même régressive augmente le risque de troubles de réfraction et de strabisme.

Le risque de surdité chez les grands pré-

maturés justifie un dépistage par otoémissions acoustiques.

Confort physique et psychique

L'hospitalisation en réanimation est pour les grands prématurés une source de stress multiples : bruit, lumière, soins invasifs répétés (aspirations, prélèvements). Il faut veiller à l'installation confortable des bébés, à prévenir et à traiter la douleur, à favoriser les contacts avec les parents. En effet, la naissance d'un grand prématuré entraîne souvent pour ses parents une perte de repères. Ils pénètrent dans un monde inconnu, rendu inquiétant par le stress des conditions de l'accouchement, l'aspect extérieur du bébé et la technicité des soins. En tant que témoins de la grossesse, obstétriciens et sages-femmes gardent un rôle relationnel nécessaire auprès des mères après l'accouchement, et leur présence en postpartum évite la rupture d'un lien important.

La capacité de soutien des soignants est déterminante pour la qualité de la prise en charge. Ce soutien a différentes dimensions qui doivent être intégrées au projet thérapeutique au même titre que les soins techniques :

reconnaître le caractère extrême de la situation dans laquelle sont placés les parents et respecter certaines attitudes comme les réticences naturelles à s'approcher du bébé ;

accueillir et respecter les parents comme tels avec leur place propre. L'autorisation des visites parentales vingt-quatre heures sur vingt-quatre témoigne de la reconnaissance de l'enjeu de la présence des parents auprès du bébé. Le sentiment de vide corporel et psychique peut être atténué par la reconnaissance de l'état de mère (allaitement, voir et parler du bébé) ;

assurer une continuité et une cohérence dans l'information au sein de l'équipe obstétrico-pédiatrique. Il faut donner une information claire et égale aux deux parents pour les maintenir en contact avec la réalité et ne pas les laisser à l'abandon ;

témoigner authentiquement de la reconnaissance de l'existence du bébé en

tant qu'être humain, même s'il semble étrange aux parents. Cela concerne la manière de s'adresser au bébé et de le toucher, l'attention portée au traitement de la douleur.

Il faut être attentif aux problèmes des parents (inquiétude pour la reprise professionnelle, incompréhension de l'entourage) et anticiper leurs questions puis les orienter vers les personnes ressources (psychologue, assistante sociale).

PRISE EN CHARGE À LA SORTIE

La préparation de la sortie

Le retour au domicile se situe généralement au voisinage du terme théorique. Elle est possible lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- autonomie alimentaire avec une bonne prise des biberons ;
- autonomie respiratoire et absence d'apnées, de bradycardies ou de désaturations ;
- investissement parental et autonomie des parents pour les soins quotidiens.

La surveillance après la sortie

Le suivi à long terme des enfants ayant une pathologie périnatale est un élément indissociable de la médecine périnatale. Pour les médecins, ce suivi est nécessaire à l'évaluation de la qualité des soins. Il permet une prise en charge adéquate et précoce si des troubles de développement sont dépistés. Les réseaux pédiatriques de suivi ou «réseaux d'aval» qui se développent en France depuis le début des années 2000 ont pour mission d'améliorer la qualité de suivi de ces enfants et l'accès à des soins spécialisés en cas de besoin. Les grands prématurés doivent être suivis, idéalement jusqu'à sept-huit ans, car on peut déceler tardivement des troubles gênant les apprentissages scolaires, la vue et l'audition, la qualité de vie (sommeil, alimentation, comportement, intégration familiale). Ces réseaux impliquent les partenaires de ville (médecins libéraux, médecins de PMI), les référents hospitaliers et les structures de soins telles que les CAMSP (centres d'action médicosociale précoce) et CMP (centres médicopsychologiques). Ce suivi concerne :

la croissance (le rattrapage staturo-pondéral est généralement achevé avant deux ans) ;

les problèmes respiratoires ;

le développement psychomoteur : il faut tenir compte jusqu'à deux ans de «l'âge corrigé», âge calculé en retranchant les mois de prématurité.

PRONOSTIC DES GRANDS PRÉMATURÉS

MORTALITÉ

Le pronostic des prématurés dépend principalement de l'âge gestationnel. Les principales causes de décès sont les détresses respiratoires aiguës, les lésions cérébrales sévères et les infections. Evidemment, le pronostic s'améliore si le nouveau-né a reçu une corticothérapie anténatale et est né «inborn». Le retard de croissance intra-utérin sévère est un facteur de risque aggravant, et ce quelque soit l'âge gestationnel de naissance.

SÉQUELLES RESPIRATOIRES

Les séquelles respiratoires s'expriment sous forme d'un asthme du nourrisson, dont le principal facteur de risque est la DBP sévère.

SÉQUELLES NEURODÉVELOPPEMENTALES

Les troubles du développement associés à la grande prématurité peuvent être classés en trois types :

l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC), qui touche environ 9 % des grands prématurés ; elle est corrélée aux lésions de la substance blanche périventriculaire ;

le retard mental, qui peut être isolé ou associé à une IMOC ;

les troubles d'apprentissage : hyperactivité, déficit d'attention, troubles praxiques. Ils nécessitent un suivi prolongé pour être dépistés, car ils se révèlent seulement en période préscolaire.

SÉQUELLES NEUROSENSORIELLES

Les rétinopathies menaçant la vue sont aujourd'hui très rares, mais les grands prématurés ont un risque élevé d'autres

anomalies visuelles : strabisme et troubles neurovisuels (dyspraxie visio-spatiale). Le dépistage systématique par otoémissions acoustiques du risque de surdité sera complété si besoin par des potentiels évoqués auditifs puis par la surveillance de l'acquisition du langage.

LES LIMITES DE LA PRISE EN CHARGE

Les techniques de réanimation doivent-elles être systématiquement mises en œuvre chez des très grands prématurés nés aux limites de la viabilité ? Cette dimension éthique de l'activité de réanimation néonatale ne peut pas être négligée. Préserver la vie mais pas au détriment de sa qualité, éviter toute perte de chance, refuser un acharnement thérapeutique déraisonnable, respecter l'humanité de ces petits patients, être attentif à la souffrance des parents, sont autant d'aspects qui doivent faire l'objet d'un véritable projet d'un service de réanimation néonatale, impliquant l'ensemble des personnels. Il est nécessaire qu'une réflexion commune soit menée entre obstétriciens et pédiatres pour déterminer le seuil d'intervention systématique et le seuil d'abstention. Ces seuils (âge gestationnel et/ou poids de naissance) doivent être périodiquement revus à la lumière des progrès médicaux et des données de la littérature médicale. Entre ces seuils, une discussion au cas par cas doit pouvoir être menée entre les équipes obstétricale et pédiatrique, même en urgence. Cela permet d'établir non seulement une collaboration obstétrico-pédiatrique confiante et durable mais également d'assurer, dans la plus grande humanité, la prise en charge de ces petits patients.

Bibliographie

- MAGNY J.F., VOYER M., KIEFFER F., COATANTIEC Y. : « Prématurité », *Encycl. Méd. Chir.* AKOS, 1998 ; 8-0320.
 LAUGIER J., ROZÉ J.C., SIMÉONI U., SALIBA E. : *Soins aux nouveau-nés*, Masson, Paris, 2006.
 LARROQUE B., ANCEL P.Y., MARRET S. et al. : « Neurodevelopmental disabilities and use of special care needs of 5-year-old children born before 33 weeks' gestation : the EPIPAGE study », *Lancet*, 2008 ; 371 : 813-20.

Les enfants issus de l'assistance médicale à la procréation (AMP)

L. Foix L'Hélias, service de pédiatrie et de réanimation néonatales, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, et INSERM U953 recherche épidémiologique en santé périnatale, santé des femmes et des enfants

A ce jour, on estime qu'en France, parmi les 825 000 naissances annuelles, 35 000 à 40 000 enfants naissent après traitement de l'infertilité, dont plus de 15 000 après fécondation in vitro (FIV).

Depuis la naissance d'Amandine en 1982, premier bébé FIV français, d'autres naissances marquantes ont témoigné de l'essor considérable de l'assistance médicale à la procréation :

□ 1986 : naissance de Guillaume et Sarah après congélation embryonnaire ;

□ 2000 : naissance de Valentin, premier enfant né après diagnostic préimplantatoire (DPI) ;

□ 2003 : naissance d'Iris, premier bébé né après maturation in vitro (MIV).

Si la fécondation in vitro fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique classique de la prise en charge de l'infertilité, d'autres techniques ne cessent de se développer, permettant une meilleure prise en charge des couples en désir d'enfant.

Différents examens biologiques, biochimiques ou génétiques sont souvent nécessaires à la réalisation d'une assistance médicale à la procréation, mais, pour le pédiatre, le succès d'une AMP s'évalue non pas sur un taux d'embryons ou sur un taux de grossesses, mais sur la naissance et le développement d'un enfant bien portant. La question d'un suivi particulier de ces enfants s'est donc posée d'emblée, afin de s'assurer que leur devenir n'est pas différent de celui d'enfants issus de grossesses spontanées.

L'AMP est encadrée en France par des lois dites de bioéthique, celles de 1994 révisées en août 2004. Dès 1994, le suivi des enfants, condition essentielle au développement de l'AMP, est inscrit dans la loi. Cependant, aucun cadre réglementaire ne précise les conditions de ce suivi.

L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

Bien qu'elles constituent encore la majorité des cycles traités, les inductions simples de l'ovulation ne font pas partie de l'assistance médicale à la procréation. Elles ne font l'objet d'aucune déclaration et ne permettent de fait aucune évaluation.

IIU : INSÉMINATION INTRA-UTÉRINE

Dans certains cas, l'insémination artificielle intra-couple (IAC) ou IIU est utilisée pour faciliter la rencontre entre l'ovocyte et le spermatozoïde. C'est la technique la plus simple pour obtenir une grossesse, pour autant que l'indication soit bien posée.

FIV : FÉCONDATION IN VITRO « CLASSIQUE »

Cette technique repose sur une stimulation ovarienne par des gonadotrophines exogènes permettant d'obtenir plusieurs ovocytes matures qui sont ensuite recueillis par ponction échoguidée. La fécondation est réalisée en mettant en contact dans une éprouvette les ovocytes recueillis et les spermatozoïdes. Cela suppose que les spermatozoïdes sont en quantité et qualité suffisantes. L'objectif est d'obtenir des embryons qui seront ultérieurement transférés dans la cavité utérine, le plus souvent à J2, parfois plus tard si l'on décide de prolonger la culture embryonnaire jusqu'au stade blastocyte. Les embryons surnuméraires éventuels sont congelés pour des transferts ultérieurs.

Pendant des années, on a transféré classiquement trois embryons, mais parfois bien plus, pour augmenter les chances

d'obtenir une grossesse. Devant les risques majeurs liés aux grossesses multiples, tant pour la mère que pour les enfants, les professionnels de la médecine de la reproduction ont revu leurs pratiques et ont adapté leur politique de transfert. Il est actuellement usuel, après discussion avec le couple, de ne replacer qu'un ou deux embryons, exceptionnellement trois, afin d'éviter au maximum les risques associés aux grossesses multiples.

ICSI : INTRA CYTOPLASMIC SPERM INJECTION

Il s'agit d'une fécondation in vitro avec micro-injection du spermatozoïde dans l'ovule. Cette technique n'est pas fondamentalement différente de celle de la FIV classique. Elle nécessite néanmoins l'intervention du biologiste. Ce dernier doit sélectionner un seul spermatozoïde à injecter dans l'ovocyte pour induire la fécondation.

Initialement réservée à l'infertilité masculine, l'ICSI a vu ses indications s'élargir, par exemple dans le cas d'échecs répétés de FIV classiques.

L'ICSI s'est développée en France dans les années 90. Jusqu'en 1996, devant les craintes d'anomalies chromosomiques plus élevées qui pourraient être liées au traumatisme ovocytaire induit par la technique elle-même, les femmes subissaient une amniocentèse systématique à la recherche de telles anomalies. Depuis, les données étant très rassurantes, l'amniocentèse n'est plus systématique.

L'ICSI représente actuellement jusqu'à 60 % des techniques d'assistance médicale à la procréation utilisées.

IMSI : INTRA CYTOPLASMIC MAGNIFIED SPERM INJECTION

Cette technique est une ICSI classique qui utilise un très fort grossissement ($\times 10000$) en haute résolution afin de mieux visionner les spermatozoïdes et d'assurer une meilleure détection de leurs anomalies de structure.

MIV : MATURATION IN VITRO

Contrairement à la FIV classique, où les ovocytes sont recueillis à un stade ma-

ture après stimulation ovarienne, cette technique utilise des ovocytes immatures, dont la maturation est ensuite effectuée in vitro par le biologiste.

Cette technique est principalement réservée aux patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou aux patientes ayant présenté un syndrome d'hyperstimulation sévère lors d'une fécondation in vitro «classique».

La MIV tend à se développer mais il n'y a actuellement que quatre centres en France qui la réalisent (Clamart, Lyon, Grenoble, Toulouse).

DPI : DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic préimplantatoire a pour objectif de permettre à des parents ayant un risque établi de transmission d'une anomalie génétique grave (par exemple la mucoviscidose) d'avoir des enfants indemnes de cette anomalie.

Le diagnostic préimplantatoire étudie les caractéristiques génétiques d'un embryon âgé de trois jours. Il est né de la pratique de la fécondation in vitro et du développement des techniques de biologie et de cytogénétique moléculaire permettant une analyse génétique sur cellule unique.

L'anomalie chromosomique ou la présence d'une mutation dans un gène sont alors détectées, permettant d'orienter le transfert in utero du ou des embryons sains.

L'avantage de cette technique est d'éviter un diagnostic prénatal et son corollaire qu'est, le cas échéant, l'épreuve douloureuse d'une interruption médicale de grossesse (IMG).

La pratique du DPI a débuté dans le monde il y a une quinzaine d'années environ. Depuis, plusieurs centaines d'enfants sont nés après l'utilisation de cette technique. Sa pratique demeure néanmoins toujours très restreinte. En France, le DPI est pratiqué dans trois centres (Clamart, Strasbourg, Montpellier).

Face à l'évolution technologique et aux manipulations de plus en plus importantes ainsi générées, les équipes médicales sont confrontées, d'une part, à l'évaluation de ces techniques et,

d'autre part, à l'analyse des éventuels retentissements sur la santé des enfants qui en sont issus.

SUIVI DES ENFANTS : QUE FAUT-IL SURVEILLER ET POURQUOI ?

LES OBJECTIFS DE CETTE SURVEILLANCE

Les objectifs sont multiples :

- être en mesure de détecter et d'expliquer d'éventuels problèmes de santé, ce qui a déjà été rendu possible grâce aux grandes cohortes pédiatriques telles Epipage (Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) qui a permis d'améliorer la prise en charge des grands prématurés ;

- pouvoir prendre en compte les conséquences de l'AMP (grossesses multiples plus fréquentes) ou le terrain même de l'infertilité ;

- pouvoir affirmer que, si on ne décèle pas de problème de santé particulier, c'est qu'il n'y en a effectivement pas et que ce résultat n'est pas lié aux conditions de réalisation du suivi (mauvais indicateurs utilisés, mauvais protocole de suivi...).

Il n'y a pas ou peu d'hypothèses physiopathologiques fortes mais plusieurs raisons justifient néanmoins le suivi de ces enfants. Elles s'articulent autour de trois axes principaux :

- conséquences des techniques utilisées :

- production des ovocytes obtenus par stimulation hormonale,

- manipulation des gamètes in vitro,

- suppression des processus naturels de sélection ;

- milieu de culture des embryons,

- politique de transfert des embryons ;

- conséquences de l'hypofertilité parentale : transmission possible de l'infertilité aux enfants ;

- conséquences du parcours d'infertilité des parents : long délai d'attente, enfant «surinvesti».

De fait, le suivi de ces enfants s'attache à dépister des problèmes de nature mé-

dicale : malformations congénitales, anomalies chromosomiques, trouble de la croissance, cancer... Mais on doit également s'intéresser aux questions de nature psychologique : développement psychoaffectif, place de l'enfant au sein de sa famille, comportement alimentaire, connaissance ou non du mode de conception (problème du don de gamète).

LES DONNÉES

De nombreuses études se sont intéressées au devenir des enfants de l'AMP, mais les résultats sont parfois contradictoires.

Données périnatales

Quelle que soit la méthode utilisée, les grossesses obtenues chez les patientes infertiles sont à risque plus élevé de complications périnatales. Sur le plan néonatal, on peut schématiser les caractéristiques de ces enfants : ils ont un risque de prématurité multiplié par cinq, un risque d'hypotrophie multiplié par trois. La conjugaison de l'augmentation de ces deux taux conduit à un taux d'hospitalisation multiplié par trois et à une mortalité néonatale multipliée par six par rapport à la population générale. Des facteurs de risque comme l'âge maternel élevé, le terrain de l'infertilité ou même le stress ont été évoqués.

Malformations congénitales et anomalies chromosomiques

L'étude des malformations congénitales est particulièrement difficile, car les publications sont peu comparables entre elles : les fausses couches ne sont pas toujours bien documentées, les pratiques autour de l'interruption médicale de grossesse diffèrent d'un pays à l'autre, et enfin les définitions des malformations mineures et majeures ne sont pas toujours les mêmes.

Initialement, les études sur les conséquences de l'AMP ont été rassurantes, ne soulignant pas d'augmentation significative des malformations. Mais plus récemment des études ont rapporté une augmentation du risque de malformations congénitales. Plusieurs hypothèses ont été formulées autour de malformations dites de «fermeture». Parmi

les plus fréquentes, on trouve : anomalie de fermeture du tube neural, atrésie de l'œsophage, omphalocèle, hypospadias, anomalies du sinus urogénital.

En ce qui concerne l'ICSI, elle a soulevé de nombreux débats, car certaines études concluaient à l'absence d'augmentation des malformations ou à une augmentation modérée, alors que d'autres ont souligné une augmentation des anomalies chromosomiques possiblement liées au contexte génétique paternel.

Maladies de l'empreinte

Très récemment, quelques publications ont rapporté une relation entre assistance médicale à la procréation et pathologies liées à l'empreinte génétique chez l'homme.

L'empreinte parentale est la non-équivalence des deux génomes parentaux. Ce phénomène concerne différentes régions autosomiques et joue un rôle majeur dans le développement et la croissance du fœtus. Les syndromes de Wiedemann-Beckwith, de Willi-Prader ou d'Angelman sont en rapport avec des anomalies génétiques ou épigénétiques de régions d'ADN (11p15.5 et 15q11-13) soumises à empreinte parentale. Récemment, l'assistance médicale à la procréation a été incriminée dans l'augmentation de ces pathologies, en particulier du syndrome de Wiedemann-Beckwith et du syndrome d'Angelman. L'anomalie mise en évidence est un défaut de méthylation d'un gène maternel, normalement méthylé et non fonctionnel.

Il apparaît dès lors important d'évaluer de manière précise si l'AMP comporte un risque d'anomalie épigénétique, notamment de troubles de la méthylation, et si oui, de déterminer si certaines techniques d'AMP sont spécifiquement associées à ce risque.

Evoquant toujours ce même mécanisme, la publication princeps de Moll a fait état d'un risque accru de rétinoblastome chez les enfants nés après FIV. A contrario, une autre étude menée d'après le registre danois des enfants nés après FIV ou ICSI ne retrouve aucune augmentation de maladies de l'em-

preinte par rapport aux enfants conçus spontanément. Toutefois, toutes ces pathologies sont des événements très rares, dont l'incidence varie de 1/15000 à 1/50000. Cela rend difficile la mise en évidence d'un rôle éventuel de l'AMP.

Développement psychomoteur

Les études portant sur le développement de l'enfant et rapportant le résultat de tests psychologiques ne montrent pas de différence entre les enfants conçus spontanément et ceux conçus par FIV ou ICSI. Mais là encore les difficultés méthodologiques des études (groupe témoin, durées de suivi variables, perdus de vue...) exigent la prudence devant l'extrapolation des résultats.

CONCLUSION

A ce jour, des centaines de milliers d'enfants sont nés dans le monde après AMP. Le risque principal de ces enfants est d'être issus d'une grossesse multiple et donc d'être exposé à la prématurité. Certaines malformations congénitales ont un risque multiplié par deux, mais globalement ces enfants vont bien.

A plus long terme, des interrogations subsistent. Un suivi de ces enfants est nécessaire, sans pour autant stigmatiser, afin d'être capable d'affirmer que leur développement ne sera pas différent de celui d'un enfant conçu spontanément.

Les modalités de ce suivi restent à défi-

nir : faut-il un suivi exhaustif et prospectif avec mise en place de cohortes, comme c'est le cas actuellement pour les enfants DPI ou MIV, faut-il mettre en place des études ad hoc pour répondre à des questions spécifiques comme c'est le cas pour le rétinoblastome ?

Mais pouvoir répondre à ces questions, c'est déjà avoir répondu à celle du « secret » autour de la conception de ces enfants, dont certains parents ne veulent pas révéler ou divulguer l'origine ou le parcours au pédiatre qui suit leur enfant. □

Bibliographie

- BONDUELLE M., WENNERHOLM U.B., LOFT A., TARLATZIS B.C., PETERS C., HENRIET S., MAU C., VICTORIN-CEDERQUIST A., VAN STEIRTEGHEIM A., BALASKA A., EMBERSON J.R., SUTCLIFF A.G. : « A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception », *Hum. Reprod.*, 2005 ; 20 : 413-9.
- DE BAUN M.R., NIEMITZ E.L., FEINBERG A.P. : « Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19 », *Am. J. Hum. Genet.*, 2003 ; 72 : 156-60.
- ERICKSON A., KALLEN B. : « Congenital malformations in infants born after IVF : a population-based study », *Hum. Reprod.*, 2001 ; 16 : 504-9.
- HANSEN M., KURINCZUK J.J., BOWER C., WEBB S. : « The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization », *N. Engl. J. Med.*, 2002 ; 346 : 725-30.
- LESLIE G.I. : « Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence », *Minerva Ginecol.*, 2004 ; 56 : 247-57.
- LIDEGAARD O., PINBORG A., ANDERSEN A.N. : « Imprinting diseases and IVF : Danish National IVF cohort study », *Human Reprod.*, 2005 ; 20 : 950-4.
- MOLL A.C. et al. : « Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation », *Lancet*, 2003 ; 361 : 309-10.
- OLIVENNES F., FANCHIN R., LEDÉE N., RIGHINI C., KADOCH J., FRYDMAN R. : « Perinatal outcome and development studies on children born after IVF », *Hum. Reprod. Update*, 2002 ; 8 : 117-28.
- SCHIEVE L.A., RASMUSSEN S.A., BUCK G.M., SCHENDEL D.E., REYNOLDS M.A., WRIGHT V.C. : « Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes ? » *Obstet. Gynecol.*, 2004 ; 103 : 1142-3.

Identifier l'origine d'une hypotonie néonatale

K. Milcent, service de pédiatrie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart

L'hypotonie néonatale est un signe non spécifique qui ne doit pas être négligé. Elle est souvent le signe d'appel précoce, parfois au premier plan, d'un certain nombre d'affec-

tions ne touchant pas obligatoirement le système nerveux ou musculaire. En effet tout nouveau-né « malade » peut être hypotonique.

Malgré les progrès de l'imagerie et des

Hypotonie d'origine centrale et hypotonie d'origine périphérique	
Atteinte centrale	Atteinte périphérique
Hypotonie axiale > périphérique	Hypotonie globale
ROT normaux ou vifs	ROT normaux ou diminués
Altération du contact, de la vigilance	Contact préservé
Signes dysmorphiques	Amyotrophie
Convulsion	Fasciculations
Micro- ou macrocéphalie	

techniques de diagnostic moléculaire, l'essentiel de la démarche diagnostique est basé sur une anamnèse et un examen clinique détaillés.

CAS CLINIQUE

Thomas est né par césarienne au terme de trente-quatre semaines d'aménorrhée et de deux jours dans un contexte de prééclampsie. La présentation était en siège, le liquide amniotique abondant. Il y avait un retard de croissance intra-utérin avec un poids de naissance à 1730 g. Les mouvements fœtaux étaient, selon la maman dont il s'agissait du premier enfant, présents, mais faibles.

L'enfant a présenté une détresse respiratoire transitoire. D'emblée, Thomas avait une hypotonie néonatale axiale et périphérique avec absence de mouvements spontanés. La succion était très faible. L'examen clinique trouvait une hypoplasie scrotale avec cryptorchidie bilatérale, ainsi qu'une dysmorphie faciale avec un front étroit, des yeux en amande et des lèvres fines « en chapeau de gendarme ».

L'évolution a été marquée par une oxygénodépendance pendant un mois et demi en rapport avec une hypotonie des muscles respiratoires. L'autonomie alimentaire a été acquise à l'âge réel d'un mois et demi, soit un âge corrigé de 41 SA. Thomas a gardé une hypotonie axiale et périphérique importante bien que d'amélioration progressive.

Devant ce tableau d'hypotonie néonatale majeure avec atteinte des muscles respiratoires, associé à un hypogonadisme, à une dysmorphie faciale typique, à une succion faible, alors que l'histoire anténatale était évocatrice (hydramnios, présentation en siège, faibles mouvements fœtaux), le diagnostic le plus probable était celui de syndrome de Prader-Willi.

Ce diagnostic a été confirmé par la biologie moléculaire, qui a mis en évidence en 15q11 une unidisomie maternelle.

DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTONIE

DIAGNOSTIC POSITIF

Reconnaître une hypotonie néonatale est habituellement facile : elle est suspectée devant l'attitude de l'enfant puis est confirmée à l'examen clinique du tonus actif et passif complété par la palpation des masses musculaires.

Le tonus musculaire d'un nouveau-né doit toujours être apprécié en fonction des variations physiologiques, le facteur principal étant l'âge gestationnel. L'enfant prématuré présente en effet une hypotonie dite « physiologique ».

ÉLÉMENTS D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

L'examen clinique porte une attention particulière sur :

la répartition topographique de l'hypotonie ;

les réflexes ostéotendineux, dont l'étude en période néonatale n'est pas toujours facile ; leur présence a davantage de valeur que leur absence ;

les réflexes archaïques ;

les masses musculaires, à la recherche d'une amyotrophie qui manque souvent chez le nouveau-né ;

la présence de fasciculations de la langue ;

un déficit de la fonction respiratoire ;

l'exploration des paires crâniennes (succion-déglutition, mimique, poursuite oculaire) ;

l'existence de déformations articulaires et de rétractions tendineuses ;

les caractéristiques morphologiques et les autres signes somatiques permettant d'évoquer une maladie ou un syndrome défini.

Classiquement, on distingue l'hypotonie d'origine centrale et l'hypotonie d'origine périphérique (voir tableau).

L'interrogatoire précise :

les antécédents familiaux similaires, une éventuelle consanguinité ;

le déroulement de la grossesse et de l'accouchement à la recherche d'une séroconversion, de mouvements actifs fœtaux diminués, d'un hydramnios, d'une souffrance fœtale ou d'une prise médicamenteuse neurotrophe ou toxique chez la mère en fin de grossesse.

RECHERCHE DE LA CAUSE

Trouver la cause d'une hypotonie néonatale nécessite une démarche diagnostique plus ou moins complexe du fait d'un nombre important d'origines possibles. La liste des examens complémentaires est longue et ne cesse de s'allonger avec les avancées de la biologie moléculaire et de l'imagerie.

Un diagnostic précis est donc essentiel pour guider les investigations et informer les parents.

Dans la pratique, quelques diagnostics sont relativement aisés, et le diagnostic de la cause est le plus souvent déjà largement orienté au terme de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Cependant, la cause n'est pas toujours retrouvée. Le pourcentage d'hypotonies

néonatales de cause indéterminée varie de 15 à 33 % des cas selon les études.

CAUSES EXTRA NEUROLOGIQUES

Il faut avant tout éliminer les causes extra neurologiques d'hypotonie néonatale :

- une infection néonatale ;
- des désordres métaboliques sont systématiquement recherchés : hypoglycémie, hyponatrémie, hyperbilirubinémie ;
- une hypothyroïdie, de dépistage systématique, est également recherchée ;
- une origine toxique médicamenteuse. L'interrogatoire est fondamental.

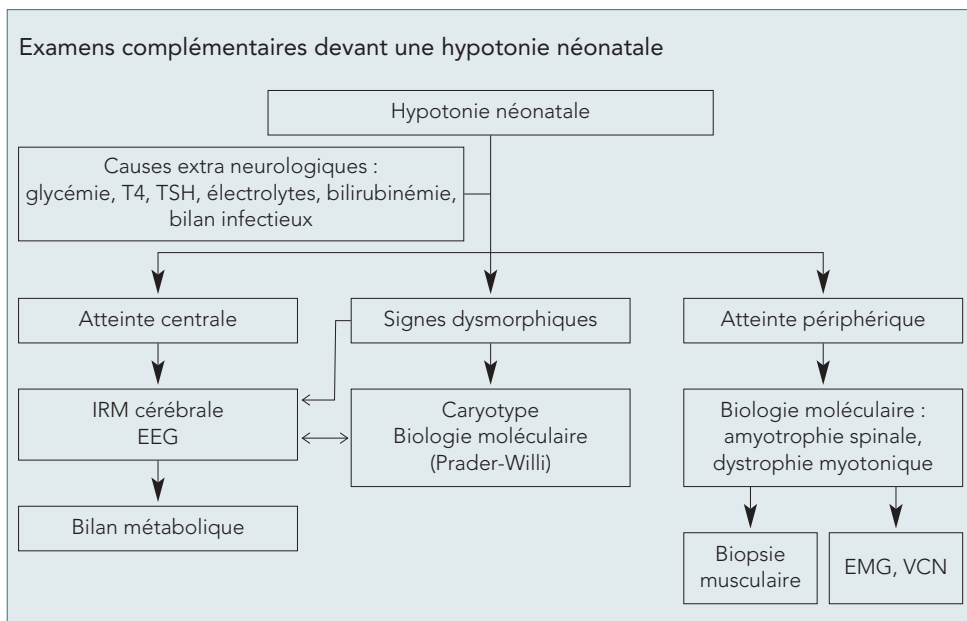
HYPOTONIE D'ORIGINE CENTRALE

C'est le cas le plus fréquent. De nombreuses études confirment la nette prédominance des causes centrales dans les hypotonies néonatales (60-70 %) par rapport aux causes périphériques (15-35 %).

L'origine anoxo-ischémique et/ou une hémorragie cérébrale périnatale sont les causes recherchées en premier. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (notion de souffrance fœtale aiguë) et sur l'imagerie cérébrale.

Les anomalies chromosomiques, dont la trisomie 21, et **les syndromes génétiques**, dont le syndrome de Prader-Willi, sont évoqués devant une dysmorphie et/ou des malformations associées. Dans le syndrome de Prader-Willi, lié à une anomalie du chromosome 15, l'hypotonie et les anomalies de succion-déglutition sont particulièrement marquées et associées à un hypogonadisme et à une dysmorphie discrète.

La plupart des **maladies héréditaires du métabolisme** (maladie péroxysomale, maladie mitochondriale, CDG syndrome) comportent une atteinte du système nerveux central, et beaucoup se révèlent en période néonatale. Des signes orientent vers une maladie métabolique : une histoire familiale évocatrice, un intervalle libre de quelques heures à quelques jours avant l'apparition de signes neurologiques d'aggravation progressive, une hépatosplénomégalie croissante et une hyperammoniémie.



Une origine malformative cérébrale est parfois difficile à reconnaître en période néonatale.

HYPOTONIE D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE

L'hypotonie d'origine périphérique est beaucoup moins fréquente. Elle est liée à une atteinte soit du motoneurone, soit du muscle, soit de la jonction neuromusculaire.

Atteinte du motoneurone

L'amyotrophie spinale antérieure ou maladie de Werdnig-Hoffmann est une maladie dégénérative de la corne antérieure de la moelle de transmission autosomique récessive. Elle est liée à une anomalie du gène SMN situé sur le chromosome 5. L'atteinte peut débuter en période néonatale dans les ASA de type I. Un élément d'orientation est le contraste entre l'hypotonie majeure d'une part et la vigilance conservée d'autre part. Les réflexes sont abolis et des fasciculations de la langue peuvent être présentes.

Atteinte musculaire

La dystrophie myotonique de Steinert néonatale se manifeste par une hypotonie importante prédominant au niveau de la face, une diplégie faciale, unpto-

sis. Des troubles de la succion, voire une détresse respiratoire, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. D'autres signes orientent le diagnostic : le diagnostic chez la mère, la notion d'hydramnios et de mobilité fœtale réduite. La transmission est autosomique dominante, liée à une extension de triplets CTG au locus DM, situé sur le chromosome 19. Seules les mères sont susceptibles de transmettre une forme néonatale.

Il existe d'autres dystrophies musculaires congénitales plus rares, de transmission autosomique récessive.

Les myopathies congénitales peuvent être diagnostiquées chez le nouveau-né ou secondairement. Il existe plusieurs variétés de myopathies congénitales. Chacune d'entre elles est associée à une lésion musculaire bien définie. On distingue ainsi, par exemple, la myopathie à bâtonnets et la myopathie à cores centraux. Sur le plan sémiologique, on distingue un tableau d'hypotonie infantile, qui peut être grave avec détresse respiratoire, de la forme de l'enfant ou de l'adulte jeune avec une atteinte musculaire progressive pouvant s'associer à une atteinte oculomotrice et à une cardiomyopathie.

La transmission est variable suivant le type de myopathie.

Les myopathies métaboliques sont des

affections rares et il existe souvent une atteinte pluriviscérale. Elles regroupent les glycoséses, les anomalies de la β -oxydation, les myopathies mitochondriales.

Atteinte de la jonction neuromusculaire

La myasthénie est évoquée devant une hypotonie associée à des difficultés respiratoires et alimentaires et à une amimie faciale, qui peut survenir avec un intervalle libre. Il faut distinguer la forme néonatale transitoire, par passage transplacentaire des anticorps maternels antirécepteurs à l'acétylcholine (pouvant même révéler la myasthénie maternelle), de la myasthénie congénitale vraie, beaucoup plus rare.

EXAMENS

COMPLÉMENTAIRES

Il est difficile de résumer une conduite à tenir. L'examen clinique initial reste la première étape primordiale.

Certains examens de première intention ne doivent pas être oubliés : glycémie, ionogramme sanguin (natrémie) \pm bilirubinémie, lactates, bilan infectieux (NFS, CRP, hémoculture, ECBU \pm ponction lombaire), plaquettes, bilan thyroïdien.

Plusieurs études ont montré que la neuro-imagerie et les tests génétiques étaient les plus contributifs. En cas de suspicion d'atteinte centrale, l'imagerie cérébrale est demandée. Face à certains tableaux évocateurs, on recourt directement à l'étude cytogénétique et/ou moléculaire. L'EEG peut être contributif. Dans un second temps, le bilan est complété par des explorations métaboliques ou génétiques spécifiques.

En cas de suspicion d'atteinte périphérique, le choix des examens est limité en période néonatale. L'électromyogramme et les vitesses de conduction nerveuses sont de réalisation et d'interprétation difficiles à cet âge et ne sont déterminants que dans de rares situations (neuropathies congénitales). De même, les concentrations sériques des enzymes

musculaires sont normalement augmentées chez un nouveau-né dans les premiers jours de vie. La biopsie musculaire reste l'examen de choix dans les suspicions d'atteinte neuromusculaire, mais n'est indiquée qu'après élimination des maladies pour lesquelles un diagnostic moléculaire est accessible (Steinert, Werdnig-Hoffmann).

CONCLUSION

L'hypotonie néonatale est un signe fréquent et associé à des pathologies très diverses. Le problème principal est d'identifier l'origine de cette hypotonie. La démarche étiologique consiste à préciser le niveau lésionnel, le contexte anamnestique et clinique afin d'orienter

les examens complémentaires. De la cause dépendent le pronostic, la conduite thérapeutique, l'information à donner aux parents et le conseil génétique qui peut en découler. \square

Bibliographie

- MAYER M. : « Diagnostic d'une hypotonie chronique du nouveau-né et du nourrisson », *Encyclopédie médico-chirurgicale Pédiatrie*, 1991; 4100 F10.
- LAUGEL V., COSSÉE M., MATIS J., DE SAINT-MARTIN A., ECHANIZ-LAGUNA A., MANDEL J.L., ASTRUC D., FISCHBACH M., MESSER J. : « Diagnostic approach to neonatal hypotonia : retrospective study on 144 neonates », *Eur. J. Pediatr.*, 2008; 167 : 517-23.
- PARO-PANJAN D., NEUBAUER D. : « Congenital hypotonia : is there an algorithm ? », *J. Child Neurol.*, 2004; 19 : 439-42.
- RICHER L.P., SHEVELL M.I., MILLER S.P. : « Diagnostic profile of neonatal hypotonia : an 11-year study », *Pediatr. Neurol.*, 2001; 25 : 32-7.
- BIRDI K., PRASAD A.N., PRASAD C., CHODIRKER B., CHUDLEY A.E. : « The floppy infant : retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary facility », *J. Child Neurol.*, 2005; 20 : 803-8.

Quelques nouvelles de la littérature où il est encore question de l'ictère néonatal...

P. Labrune, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, université Paris-Sud

L'ictère néonatal reste un problème important en pratique quotidienne. La littérature médicale continue de s'enrichir en différentes études touchant tous les domaines de ce sujet. Récemment, trois articles sont venus préciser certaines connaissances.

LA NATURE MULTIFACTORIELLE DE L'HYPERBILIRUBINÉMIE NON CONJUGUÉE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ [1]

L'objectif de cette étude était de déterminer si des variants génétiques impliquant la glucose-6-phosphate déshydrogénase, la bilirubine glucuronosyl transférase, un transporteur hépatique d'anions organiques (SLCO1B1), étaient plus souvent observés chez les nouveau-nés ayant une hyperbilirubinémie non conjuguée. Les enfants inclus dans cette étude étaient des nouveau-

nés de plus de trente-sept semaines d'âge gestationnel et moins de sept jours. Tous les nouveau-nés avaient, sur au moins un prélèvement, une bilirubinémie au-dessus du 95^e percentile alors que les sujets contrôles avaient toujours eu des bilirubinémies en dessous du 40^e percentile. Le 95^e percentile délimite la zone à haut risque d'ictère nucléaire et le 40^e percentile la zone à bas risque au cours des hyperbilirubinémies non conjuguées de la période néonatale. 153 enfants ictériques ont été inclus, dont la bilirubinémie médiane était de 15,7 mg/dl (267 μ mol/l). 299 contrôles ont également été évalués (bilirubinémie médiane à 4,6 mg/dl, soit 78 μ mol/l). Il n'y avait pas de différence significative au plan statistique entre les fréquences des différents variants génétiques de G6PD, bilirubine glucuronosyl transférase, transporteurs d'anions

organiques, entre les deux groupes d'enfants. Cependant, une co-expression du variant africain du déficit en G6PD avec un variant de bilirubine glucuronosyl transférase et/ou un variant du transporteur anionique étaient plus souvent rencontrée chez les enfants ictériques. De même, les enfants ictériques avaient plus souvent deux facteurs, voire plus, contribuant à l'hyperbilirubinémie, incluant les incompatibilités ABO. La conclusion de cette étude était que les facteurs contribuant cliniquement à l'existence d'une hyperbilirubinémie étaient identifiés plus souvent chez les enfants ictériques mais que, individuellement, les variants concernant les trois gènes en cause ne l'étaient pas.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ÉVOLUTION DES BILIRUBINÉMIES TRANSCUTANÉES POUR PRÉDIRE LA SURVENUE D'UNE HYPERBILIRUBINÉMIE À RISQUE CHEZ DES NOUVEAU-NÉS À TERME, OU PRESQUE À TERME, EN BONNE SANTÉ [2]

L'étude était une étude prospective incluant des nouveau-nés ayant au moins trente-cinq semaines d'âge gestationnel. Chez tous les nouveau-nés inclus (358 au total), deux mesures de bilirubinométrie transcutanée ont été effectuées. La première était effectuée à l'âge de 24 ± 6 heures, suivie d'une seconde mesure effectuée au moins 12 heures plus tard. Les valeurs ainsi recueillies ont été reportées sur un graphique, permettant de construire un nomogramme des valeurs de bilirubinémie, spécifique du temps. Parmi les 358 nouveau-nés inclus, 325 ont été suivis pour une hyperbilirubinémie jusqu'à l'âge de 5 jours. Les mesures de bilirubinométrie ont été effectuées à 23 ± 4 heures pour

la première, à 42 ± 4 heures pour la seconde. 48 des 325 nouveau-nés ont développé une hyperbilirubinémie à l'âge de 5 jours. Les sensibilités, spécificités et rapports de vraisemblance positive et négative ont été déterminés pour chaque mesure de bilirubinométrie transcutanée, ainsi que pour la variation observée entre les deux mesures, afin de voir leur intérêt pour prédire la survenue d'une hyperbilirubinémie à risque.

Pour la première mesure de bilirubinométrie transcutanée, la sensibilité était de 84,4 %, la spécificité de 58 %, le rapport de vraisemblance positive de 1,9 et le rapport de vraisemblance négative de 0,34. Pour la deuxième mesure de bilirubinométrie transcutanée, les mêmes valeurs étaient respectivement de 82,6 %, 79 %, 4 et 0,22. Enfin, les mêmes paramètres évalués pour la différence observée entre les deux mesures de bilirubinométrie transcutanée étaient respectivement de 82,5 %, 82,9 %, 4,8 et 0,21.

L'âge gestationnel, la mesure de la bilirubinométrie transcutanée, les variations de bilirubinométrie transcutanée ont été retrouvés comme des facteurs indépendants de risque de survenue d'une hyperbilirubinémie consécutive. La conclusion de cet article est que les mesures de bilirubinométrie transcutanée effectuées entre la trentième et la quarante-huitième heure de vie sont des outils utiles pour prédire, avec un haut degré de précision, la survenue d'une hyperbilirubinémie à risque. En revanche, l'évaluation de la variation de bilirubinométrie transcutanée n'a pas apporté un bénéfice clinique évident. Il ressort donc de cet article que la bilirubinométrie transcutanée est un outil important, non seulement de diagnos-

tic, mais aussi de pronostic pour la prise en charge d'un ictère du nouveau-né.

MESURES DE BILIRUBINOMÉTRIE AVANT LA SORTIE DE LA MATERNITÉ : LES FAUX NÉGATIFS [3]

L'étude était rétrospective afin d'identifier les enfants réhospitalisés pour des hyperbilirubinémies supérieures à 17 mg/dl. Les réadmissions d'enfants dont les bilirubinémies avant sortie étaient inférieures au 40^e percentile d'une part, à une fourchette comprise entre le 40^e et le 75^e percentile d'autre part, ont été considérées comme autant de faux négatifs. L'étude s'est étendue sur une période de cinquante et un mois.

Parmi les 6220 enfants sortis de la maternité durant cette période, 28, soit 0,45 % ont été réadmis pour traitement d'une hyperbilirubinémie supérieure à 17 mg/dl. Tous ont été traités par photothérapie. Les bilirubinémies réalisées avant la sortie étaient inférieures au 40^e percentile chez un enfant, comprises entre le 40^e et le 75^e percentile chez 12 enfants. Des facteurs de risque de développer une hyperbilirubinémie sévère étaient présents chez 27 des enfants réadmis.

La conclusion de cette étude est qu'environ la moitié des enfants réadmis avaient des valeurs de bilirubinémie avant la sortie situées dans des zones comme étant considérées à faible risque. Il est donc nécessaire d'envisager des critères plus rigoureux permettant de faire sortir sans risque, ou en réduisant au minimum les risques, des enfants ayant eu un ictère néonatal. Il faut également porter une attention toute particulière aux situations à risque, telles que les incompatibilités ABO par exemple. □

Références

[1] WATCHKO J.F., LIN Z., CLARK R.H., KELLEHER A.S., WALKER M.W., SPITZER A.R. : « Complex multifactorial nature of si-

gnificant hyperbilirubinemia in neonates », *Pediatrics*, 2009 ; 124 : e868-77.

[2] DALAL S.S., MISHRA S.M., AGARWAL R., DEODARI A.K., PAUL V. : « Does measuring in the changes in TcB value offer better prediction of hyperbilirubinemia in healthy neonates ? »,

Pediatrics, 2009 ; 124 : e851-7.

[3] SLAUGHTER J., ANNIBALE D., SURESH G. : « False-negative results of pre-discharge neonatal bilirubin screening to predict severe hyperbilirubinemia : a need for caution », *Eur. J. Pediatr.*, 2009 ; 168 : 1461-6.