

Actes du Congrès Actualités Périnatales

27^{ème} édition
vendredi 13 juin 2014

Mas de Saporta, 34 - LATTES

Groupe d'Etudes en Néonatalogie Languedoc-Roussillon

*



Actualités Périnatales 13 juin 2014

Sommaire.....

| | |
|---|------|
| Sommaire | p.3 |
| Programme | p.5 |
| Intervenants et modérateurs | p.6 |
| Introduction | p.7 |
| Remerciements | p.8 |
| Asphyxie périnatale M. BADR (CROP Montpellier) – M. DI MAIO (CHU Montpellier) – AC. MENGUY (CH Perpignan) | p.11 |
| Surdité : du dépistage à la prise en charge C. BLANCHET (CRDS LR) Que sont devenus nos bébés malentendants ? M. MONDAIN (CHU Montpellier) | p.19 |
| Environnement Prénatal et anomalie du développement sexuel chez le garçon N. KALFA (CHU Montpellier) | p.27 |
| Polluants environnementaux et puberté précoce chez la fille F. PARIS (CHU Montpellier) | p.37 |
| Polluants dans le lait de la mère R. SERREAU (Hôpital Saint Antoine Paris) | p.55 |
| Présentation du Guide pratique des soins au nouveau-né en maternité (réactualisation 2013) A. CAVALIER (CHIBT Sète) | p.61 |
| Place du reflet ictérique dans le dépistage en maternité A. CORTEY (CNRHP Hôpital Trousseau Paris) | p.63 |
| L'accouchement physiologique : « main stream » ou vrais bénéfices ? B. BABY-LAFON (CH Beauvais) | p.73 |
| Evaluation de la douleur aiguë du nouveau-né par ses parents S. CHALIES (CH Perpignan) | p.75 |
| Quelles nouvelles modalités pour l'entretien prénatal ? A. DEFRANCE (CHU Montpellier) – C. MILESI (CHU Montpellier) | p.85 |

Actualités Périnatales 13 juin 2014

Programme.....

MATIN

MATIN

8h00 Accueil - Introduction : G. Cambonie

ACTUALITES PERINATALES EN REGION LR

*Modérateurs : A. Cavalier (Sète),
P. Thevenot (Perpignan)*

08h30 - 09h15 (35 min + 10 min discussion)

Asphyxie périnatale. Prise en charge pratique dans les établissements de naissance régionaux
M. BADR (Cellule Régionale d'Orientation Périnatale Région LR), M. DI MAIO (CHU de Nîmes), AC MENGUY (CH de Perpignan)

09h00 - 10h00 (20 min x 2 + 10 min discussion)

Surdité : du dépistage à la prise en charge

Dépistage néonatal de la surdité : 2014, l'année de la renaissance

C. BLANCHET (Coordination Régionale du dépistage de la surdité en LR)

Que sont devenus nos bébés malentendants ?

A propos de 3 trajectoires d'enfant.
M. MONDAIN (CHU de Montpellier)

10h00 Pause et visite des exposants

PERTURBATEURS ENVIRONNEMENTAUX ET DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Modérateurs : F.Masson, A. Jacquot (Montpellier)

10h30 - 11h10 (30 min + 10 min discussion)

Environnement prénatal et anomalie du développement sexuel chez le garçon

N. KALFA (CHU de Montpellier)

11h10- 11h50 (30 min + 10 min discussion)

Polluants environnementaux et puberté précoce chez la fille

F. PARIS (CHU de Montpellier)

11h50- 12h30 (30 min + 10 min discussion)

Polluants dans le lait de mère

R. SERREAU (CHU St Antoine, Paris)

12h30 Déjeuner et visite des exposants

APRES MIDI

APRES MIDI

PRATIQUES DE SOINS EN NEONATOLOGIE

*Modérateurs : J. Dendale (Nîmes),
J. Clutier (Montpellier)*

14h00 – 14h15

Présentation du guide pratique des soins au nouveau-né en maternité (Réactualisation édition 2013)

A.CAVALIER (CHIBT Sète)

14h15 - 14h45 (20 min + 10 min discussion)

Place du reflet ictérique dans le dépistage en maternité

A. CORTEY (Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale, CHU Trousseau, Paris)

14h45 - 15h15 (20 min + 10 min discussion)

L'accouchement physiologique : "main stream" ou vrais bénéfiques ?

B. BABY-LAFON (CH de Beauvais)

15h15 - 15h45 (20 min + 10 min discussion)

Evaluation de la douleur aiguë du nouveau-né par ses parents

S. CHALIES (CH de Perpignan)

15h45 -16h15 (20 min + 10 min discussion)

Quelles nouvelles modalités pour l'entretien prénatal ?

A. DEFRANCE, C. MILESI (CHU Montpellier)

16h30 - 17h30 Assemblée générale GEN LR

Actualités Périnatales 13 juin 2014

Intervenants et modérateurs

Intervenants par ordre d'apparition :

Dr Maliha BADR : Pédiatre Cellule Régionale d'Orientation Périnatale Languedoc Roussillon

Dr Massimo DI MAIO : Pédiatre Chef de service Pédiatrie Néonatale, CHU de Nîmes

Dr Anne Claude MENGUY : Pédiatre, CH de Perpignan

Dr Catherine BLANCHET : ORL, Coordination Régionale du dépistage de la surdité en LR

Dr Michel MONDAIN : ORL, CHU de Montpellier

Pr Nicolas KALFA : Chirurgien viscéral, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier

Dr Françoise PARIS : Endocrinologue, CHU de Montpellier

M. Raphaël SERREAU : Pharmacologue, UF de pharmacologie, CHU St Antoine, Paris

Dr A. CORTEY : Pédiatre, Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale, CHU Trousseau, Paris

Mme B. BABY-LAFON : Sage femme, CH de Beauvais

Mme Aurore DEFRENCE : Elève sage femme, CHU de Montpellier

Dr Christophe MILESI : Pédiatre, Service Pédiatrie Néonatale et réanimations, CHU de Montpellier

Modérateurs par ordre d'apparition :

Dr Ariane CAVALIER : Pédiatre, CHIBT de Sète

Dr Pierre Thevenot : Pédiatre, CH de Perpignan

Dr Florece MASSON : Pédiatre, CHU de Montpellier

Dr Aurélien JACQUOT : Pédiatre, CHU de Montpellier

Dr Joëlle DENDALE : Pédiatre, CHU de Nîmes

Mme Jocelyne CLUTIER : Sage femme, CHU de Montpellier

Introduction à la journée des Actualités Périnatales du 13 juin 2014

Gilles CAMBONIE

Service Pédiatrie Néonatale et Réanimations
Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, Président GEN LR

*



Chers tous,

Le dernier congrès des Actualités Périnatales a accueilli une fois encore un grand nombre d'entre vous. Ce fut, comme chaque année, une belle journée d'échanges et de rencontres. Les actes et diaporamas de la journée sont publiés comme sur le site dans un recueil téléchargeable.

La 27^{ème} édition se prépare déjà et se déroulera le vendredi 13 juin 2014.

Comme à l'habitude, la première partie de la matinée sera consacrée aux Actualités Périnatales en région Languedoc-Roussillon. Nous aborderons en fin de matinée une thématique de vive actualité: «Perturbateurs environnementaux et développement de l'enfant.»

L'après midi sera quant-à elle consacrée aux pratiques de soins en périnatalité.

Un pré-programme est d'ores et déjà à votre disposition en attendant le programme définitif.

Je souhaite vous retrouver tous au mois de juin pour une nouvelle journée de travail

Très cordialement

12 mai 2014

Professeur Gilles CAMBONIE
Président GEN LR
Pédiatrie Néonatale et Réanimations
Hôpital Arnaud de Villeneuve
CHRU Montpellier

Nous remercions
tous les acteurs de cette manifestation
et nos fidèles partenaires qui nous aident
à poursuivre l'organisation
de cette journée,
lieu d'échanges fructueux et conviviaux.

Asphyxie périnatale

Prise en charge pratique dans les établissements de naissance
régionaux

Présentation :

Dr Maliha Badr - Dr Massimo DI MAIO - Dr Anne-Claude MENGUY

Pédiatre CROP LR - CHRU de Montpellier
Pédiatre, chef de service Pédiatrie Néonatale – CHU Nîmes
Pédiatre – CH Perpignan



Hypothermie contrôlée dans le cadre de l'asphyxie périnatale en Languedoc Roussillon

M.Badr, M.DiMaio, AC.Menguy

La pratique de l'hypothermie thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de l'anoxo-ischémie périnatale du nouveau-né à terme a débuté en Languedoc Roussillon suite aux recommandations de la Société Française de Néonatalogie en 2010 dans les 3 unités de réanimations néonatales de la région (CHU Carêmeau de Nîmes, CHU Arnaud de Villeneuve Montpellier, CH Saint Jean à Perpignan).

Dans le cadre d'un travail régional, une procédure a été élaborée en commun entre les 3 centres III et les données de ces patients ont été colligées rétrospectivement de 2010 à la fin du 1^{er} trimestre 2014.

| Le tableau ci-dessous récapitule les principales données. | | CHU Nîmes | CHU Montpellier | CHG Perpignan | Total |
|---|--------------------------|--------------------|-----------------|---------------|-------|
| Nombre de patients | 2010 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| | 2011 | 2 | 10 | 1 | 13 |
| | 2012 | 7 | 12 | 6 | 25 |
| | 2013 | 5 | 5 | 1 | 11 |
| | 2014 (1 ^{er} T) | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Statut | Inborn | 5 | 6 | 5 | 16 |
| | Outborn | 9 | 28 | 3 | 40 |
| Maternités de naissance des Outborn | Type I | 8 | 8 | 1 | 17 |
| | Type II | 6 | 19 | 2 | 27 |
| Poids de naissance | 2400-3910g | 1600-5100g | 2450-4000g | 1600-5100g | |
| Terme de naissance | 37- 41SA | 34-41SA | 37-41SA | 34-41 SA | |
| Score de Sarnat à l'entrée | I | 2 (0décès) | 4 (0 décès) | 3 | 9 |
| | II | 5 (1 décès) | 16 (1 décès) | 3 | 24 |
| | III | 7 (6 décès) | 14 (7 décès) | 2 | 23 |
| Hypothermie en salle de naissance | 9/14 | 26/34 | 7/7 | 42 | |
| T° moyenne à l'admission | 34.9°C | 35°C | 35.9°C | | |
| Ventilation assistée à l'admission | 10/14 (intubés) | 28/34 (intubés) | 5 (intubés) | 43 | |
| EEG fait à l'admission | | 34/34 | nd | | |
| Technique d'hypothermie | Matelas | 13 | 20 | 1 | 34 |
| | "artisanal" | 1 | 14 | 7 | 22 |

| | | | | | |
|--|-------------------|----------------------|------------------------|--------------|---|
| Délai moyen pour obtenir T°<34°C | | 176 minutes (27-360) | 343 minutes (60-840) | | |
| T°<34°C après H6 si outborn | | | 10/28 | | |
| Complications: T°<33°C ou >34°C | | 0 | 2 (1 <33°C et 1 >34°C) | 2 (+1 <33°C) | |
| Arrêt prématuré de la procédure | Décès | 1 | 1 | | 2 |
| | Contre indication | 1 | 2 | 1 | 4 |
| | Non justifié | 1 | 3 | | 4 |

| | | CHU Nîmes | CHU Montpellier | CHG Perpignan | Total |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------|---------------|-------|
| Durée moyenne réchauffement | | 11.5 heures (3-19) | | | |
| Décès | Autre | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Echec thérapeutique | 1 | 2 | 0 | 3 |
| | LATA | 6 | 5 | 0 | 11 |
| Réseau Grandir LR | | 7/7 vivants | 24/26 vivants | 8/8 vivants | 37 |
| Registre national | | 14 | 24 | | 21 |

L'hypothermie thérapeutique chez le nouveau-né au CHU Carémeau de Nîmes : bilan d'activité sur 3 ans.

Massimo Di Maio

La pratique de l'hypothermie thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de l'anoxo-ischémie périnatale du nouveau-né à terme a débuté dans l'unité de réanimation néonatale du CHU Carémeau de Nîmes à partir du printemps 2011.

Depuis, un total de 14 enfants a pu bénéficier de cette technique (2 en 2011, 7 en 2012, 5 en 2013 et 0 en 2014).

Dans le cadre d'un travail régional nous avons collecté rétrospectivement les données de ces patients.

Cinq nouveau-nés étaient inborn, les autres provenaient des maternités publiques (Alés 3, Bagnols sur Cèze 1, Arles 1, Montelimar 1 et Béziers 1) et privées (PGS 1 et Clémentville 1) des régions Languedoc Roussillon, PACA et Rhône-Alpes.

Le poids de naissance était compris entre 2400 et 3910 grammes et le terme entre 37 et 41+2 SA. Le score de Sarnat était de I pour 2 patients (0 décès), II pour 5 patients (1 décès) et III pour les 7 autres (6 décès).

Neuf enfants avaient bénéficié d'une hypothermie passive en salle de naissance et pendant le transport, la température moyenne à l'admission était de 34.9 (extrêmes 32.5-36.5) °C.

Dix enfants étaient admis dans le service sous ventilation assistée, les 4 autres avaient été intubés après décision de démarrer l'hypothermie.

Le matériel utilisé était 7 fois le système Criticool, 6 fois le système Meditherm et une fois l'hypothermie passive du fait de l'utilisation en contemporaine du seul système disponible pour un autre patient.

Le délai moyen avant d'obtenir une température inférieure à 34 °C avait été de 176 (extrêmes 27-360) minutes pour les inborn et de 300 (180-570) minutes pour les outborn.

Chez 3 patients la procédure était arrêtée à moins de 72 heures, 2 fois pour une contreindication médicale et une fois du fait d'une appréciation erronée de la gravité de l'anoxo-ischémie. Un enfant devait décéder avant la fin de la procédure.

La durée moyenne de réchauffement a été de 11.5 (extrêmes 3-19) heures.

La fréquence des complications était assez variable en fonction de leur nature, 10 enfants ont présenté une hypotension nécessitant un traitement spécifique, 5 une insuffisance rénale (avec un taux de mortalité de 100% dans ce sous-groupe), 4 une HTAP nécessitant un traitement par NO inhalé (dont une forme sévère et prolongée nécessitant un traitement par sildénafil), 2 une thrombopénie, 2 une hypokaliémie, 2 des lésions cutanées et 1 une insuffisance hépatique.

Trois enfants ont présenté une hypotension lors du réchauffement, nous n'avons pas enregistré d'épisodes de température <33 °C ou de remonté intempestive de la température au delà de 34 °C.

La cause du décès a été 6 fois une décision de limitation des soins et une fois l'échec thérapeutique.

Tous les dossiers des 14 patients ont été inclus dans le registre national, les 7 survivants ont été inclus dans le réseau de suivi régional du Languedoc Roussillon.

L'hypothermie thérapeutique dans l'encéphalopathie anoxo-ischémique périnatale au Centre Hospitalier de Perpignan : bilan d'activité sur 3 ans.

Dr Anne-Claude MENGUY
Service de néonatalogie
Hôpital de Perpignan.

La pratique de l'hypothermie thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de l'anoxo-ischémie périnatale du nouveau-né à terme a débuté dans l'unité de réanimation néonatale du Centre Hospitalier de Perpignan en avril 2011. Depuis, un total de 8 enfants a pu bénéficier de cette technique (1 en 2011, 6 en 2012, 1 en 2013 et 0 en 2014).

Dans le cadre d'un travail régional nous avons collecté rétrospectivement les données de ces patients.

5 nouveau-nés étaient inborn, 3 outborns : 1 né au CH de Carcassonne, 1 au CH de Béziers, et 1 à la clinique St Pierre de Perpignan.

Le contexte d'asphyxie périnatale était une dystocie mécanique dans 2 cas, un HRP dans 1 cas, une rupture utérine dans 2 cas, aucune cause n'était retrouvée dans 3 cas.

Le poids de naissance était compris entre 2450 et 4000 grammes et le terme entre 37 et 41 SA.

Le score d'Apgar était coté inférieur ou égal à 5 à 10 minutes dans 7 cas sur 8.

Une réanimation était encore nécessaire à 10 minutes de vie chez 7 enfants.

Le pH au cordon était < 7,00 dans 7 cas sur 8 (extrêmes 6,75 - 7,01)

Les lactates au cordon étaient supérieurs ou égaux à 11 mmol/l chez 6 enfants (extrêmes 10,5 – 22).

Le score de Sarnat était de I pour 3 patients, II pour 3 patients et III pour 2 patients.

7 enfants sur 8 enfants avaient bénéficié d'une hypothermie passive en salle de naissance et pendant le transport, la température moyenne à l'admission était de 35,9 (extrêmes 35,1-37) °C.

5 enfants étaient admis dans le service sous ventilation assistée, 1 était intubé à l'admission pour convulsions puis mise sous hypothermie, les 2 autres avaient été intubés après décision de démarrer l'hypothermie.

Le matériel utilisé était 7 fois l'hypothermie passive du fait de l'absence de matériel spécifique au refroidissement dans le service, 1 fois le système Criticool (acquisition en 2013).

Chez 1 patient la procédure était arrêtée à moins de 72 heures, sur contre indication médiale.

2 enfants étaient transférés secondairement au CHU de Montpellier, pour impossibilité de monitoring EEG durant le week-end (H18 et H13).

Parmi les 5 enfants ayant bénéficié de la procédure durant 72 heures dans notre service, 1 a présenté des complications liées à l'hypothermie : hypotension nécessitant remplissages et amines durant 48 heures, hypomagnésémie modérée, hypokaliémie modérée.

Aucun enfant n'a présenté d'hypotension lors du réchauffement, nous avons enregistré 2 épisodes brefs de température <33 °C chez un enfant (minimum 32,7°C.) Nous n'avons pas observé de remontée intempestive de la température au delà de 34 °C.

Aucun enfant n'est décédé, une limitation des soins avait été discutée pour un enfant.

Tous les dossiers des patients ont été inclus dans le réseau de suivi régional du Languedoc Roussillon.

Surdité : du dépistage à la prise en charge

Dépistage Néonatal de la surdité : 2014, l'année de la renaissance

Présentation : Dr Catherine BLANCHET

ORL coordination régionale du dépistage de la surdité en LR

Que sont devenus nos bébés malentendants ?

A propos de 3 trajectoires d'enfant

Présentation : Dr Michel MONDAIN

ORL - CHRU Montpellier

*



Programme de dépistage néonatal et de prise en charge des surdités congénitales en Languedoc-Roussillon : Actualités en 2014

C. BLANCHET*, M. AKKARI§, G. CRIBALLET§, F. ARTIERES**, §, M MONDAIN*

* Service ORL du CHU de MONTPELLIER

** Service d'audiophonologie, Institut Saint Pierre, Palavas

§Réseau Naître et Grandir en Languedoc-Roussillon, ZAE Les Vérières, 165 rue de L'Aven, 34980 St

GELY DU FESC, Tel : 06 84 09 52 57, mail depistage.surdite@nglr.fr

Depuis les années 2000, plusieurs actions régionales et études expérimentales ont vu le jour pour mettre place le dépistage néonatal de la surdité. En 2005, un programme de dépistage néonatal systématique a été initié en Languedoc-Roussillon par le Groupement Régional d'Etudes pour la Prévention des Affections Métaboliques (GREPAM), pour concerner en 2010 l'ensemble des 21 maternités de la région, ce qui représente environ 30000 naissances par an. Parallèlement l'organisation du diagnostic, du suivi et de prise en charge des surdités néonatales s'est structurée autour d'un réseau régional.

Programme national de dépistage néonatal de la surdité et organisation en Languedoc-Roussillon

Le 23 avril 2012, un arrêté a été publié au journal officiel définit le dépistage précoce de la surdité permanente néonatale comme un programme de santé de santé publique. Ce dépistage doit être organisé, proposé lors du séjour en maternité aux parents de façon systématique, mais ceux-ci ont le droit de le refuser sans avoir à se justifier (leur refus devra cependant être consigné dans le dossier médical de l'enfant).

L'information aux parents commence dès les consultations prénatales. Une plaquette d'information nationale est en cours de rédaction, expliquant la nature du dépistage et ces objectifs.

« Ce dépistage comprend :

1. un examen de repérage des troubles de l'audition, proposé systématiquement, avant la sortie de l'enfant de l'établissement de santé dans lequel a eu lieu l'accouchement ou dans lequel l'enfant a été transféré.
2. Des examens réalisés avant la fin du troisième mois de l'enfant lorsque l'examen de repérage n'a pas pu avoir lieu ou n'a pas permis d'apprécier les capacités auditives de l'enfant.
3. Une information des détenteurs de l'autorité parentale, le cas échéant, sur les différents modes de communication existants, en particulier la langue des signes française. »
(Arrêté du 23 avril 2012¹)

Ce dépistage ne donne pas lieu à une participation de l'assuré et doit être mis en œuvre selon le cahier des charges défini par les Agences Régionales de Santé (ARS). L'ARS Languedoc-Roussillon a missionné le Réseau Naître et Grandir en Languedoc Roussillon (NGLR) pour assurer la mise en place effective de ce dépistage et sa coordination. Le financement de ce dépistage pour les établissements a été défini par la circulaire DGOS/R1/2013/144 du 29 mars 2013². Ainsi, 18,70 € ont été intégrés par acte de dépistage au tarif des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) de la classification des catégories majeures des diagnostics (CMD 15) hors mort-nés, transferts précoces, et décès. Ce dépistage peut donc être désormais codé en diagnostic associé (DAS) lors du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) correspondant au séjour du nouveau-né selon l'acte Z13.51 (examen spécial de dépistage des affections des oreilles).

En pratique, ce dépistage est réalisé par du personnel paramédical de la maternité (puéricultrices, infirmières, aide-puéricultrices, sages-femmes) ayant reçu une formation spécifique aux techniques de dépistage utilisées dans la structure.

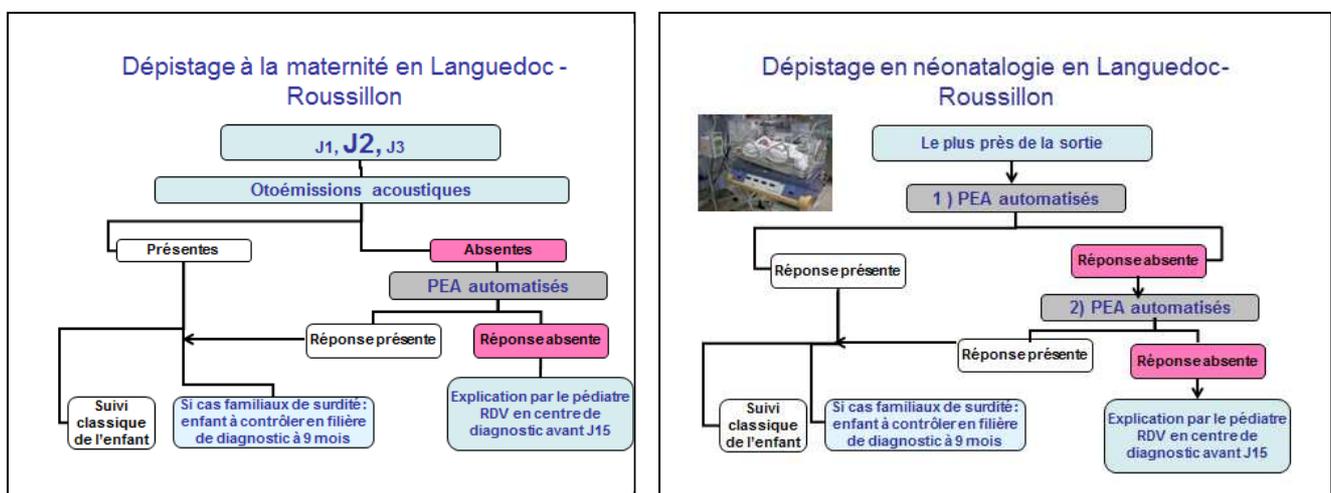
Les deux techniques de dépistage néonatal scientifiquement validées sont les Oto-Emissions Acoustiques Provoquées (OEAP) et les Potentiels Evoqués Auditifs Automatisés (PEAA). Le choix entre ces deux techniques est fonction de l'expérience régionale existante. Cependant, pour les nouveau-nés hospitalisés en réanimation ou service de néonatalogie, les PEAA sont proposés en priorité du fait de la prévalence élevée des surdités rétro-cochléaires (voir

Figure 1). Pour les nouveau-nés en maternité, le protocole de test sélectionné dans la région Languedoc-Roussillon est un protocole en deux étapes : OEAP en premier test et PEAA en deuxième test en cas d'otoémissions absentes (voir

Figure 1).

Les données du dépistage sont régulièrement transmises de manière informatisée au Réseau Naître et Grandir (résultat du dépistage, coordonnées de la famille si besoin, devenir de l'enfant).

Figure 1 : Protocoles de tests utilisés en Languedoc-Roussillon en fonction du lieu d'accueil dans l'établissement



Confirmation diagnostique en cas de dépistage anormal

En cas de dépistage anormal, le nouveau-né et sa famille sont orientés dans les trois semaines suivant la naissance vers un médecin ORL ayant adhéré au cahier des charges du réseau pour apporter une confirmation diagnostique. Cette confirmation nécessite une otoscopie, la réalisation de tests objectifs (potentiels évoqués auditifs classiques +/- potentiels évoqués stationnaires) éventuellement complétés par des tests comportementaux adaptés à l'âge de l'enfant. L'ORL communique régulièrement les résultats de ces examens diagnostics au réseau NGLR.

En cas d'audition normale, le médecin ORL informe la famille de l'absence de trouble congénital de l'audition. En cas de surdité, le médecin ORL peut poursuivre lui-même la démarche diagnostique et préparer les parents à l'annonce du handicap ou référer la famille à un autre membre du réseau ou au centre de diagnostic et d'orientation de la surdité (composé par le service ORL du CHU de Montpellier et du service d'audiophonologie de l'Institut Saint Pierre à Palavas).

L'information apportée aux parents doit être la plus complète possible et peut s'appuyer sur le Centre National d'Information de la Surdité³.

Prise en charge en cas de surdité confirmée

La prise en charge dépend du degré de surdité, des éventuels handicaps associés et du projet des parents. En cas de surdité unilatérale, une surveillance clinique, audiométrique et orthophonique est proposée. En cas de surdité bilatérale moyenne, la famille est suivie la première année de vie (suivi ORL, guidance); un appareillage auditif, plus ou moins associé à une prise en charge orthophonique est évoqué à partir de 9 à 12 mois de vie, d'après les caractéristiques de la surdité obtenues d'après les mesures objectives des potentiels évoqués et d'après les données d'audiométries subjectives répétées permettant de tracer une courbe de seuils fréquence par fréquence, pour chaque oreille, sous réserve de la limite imposée aux techniques par l'âge de l'enfant. En cas de surdités bilatérales sévères à profondes, les familles et les enfants sont adressés au centre de diagnostic et d'orientation de la surdité. Une évaluation mensuelle de l'enfant et un accompagnement personnalisé de familles, dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (orthophonie, ORL, psychologue, psychomotricienne, audioprothésiste spécialisé dans le jeune enfant) sont conjointement organisés dès le deuxième mois de vie. En cas de projet audio-phonatoire, l'ensemble de ces évaluations permettent de d'orienter la famille vers une indication d'implantation cochléaire à partir l'âge de 9 mois en cas de gain prothétique insuffisant pour permettre un développement correct du langage oral.

La filière socio-éducative régionale s'est progressivement structurée pour permettre la prise en charge des nourrissons présentant une surdité dont le diagnostic est réalisé en période néonatale. Les SESSAD⁴ de la région (ARIEDA, CESDA, CROP et le SEA)⁴ ont tous accordé la priorité à des places de SAFEP et des actions spécifiques pour les enfants de moins de 3 ans ont vu le jour. Le

CESDA a mis en place une structure d'accueil de nourrissons présentant une surdité dans un contexte de handicaps associés, avec travail intégré en crèche spécialisée et en collaboration avec les CAMSP⁴. Un accueil en crèche à Nîmes s'est structuré pour les enfants porteurs d'un handicap sensoriel (auditif ou visuel) en partenariat avec le CROP et la fédération des Aveugles et Amblyopes de France. Le SEA à Perpignan peut désormais accueillir des enfants à partir de 2 ans et travaille en étroite collaboration avec le SEV de Perpignan et le CAMSP de Perpignan.

Conclusion

Le dépistage néonatal de la surdité est maintenant un programme national de santé publique. Le réseau Naître et Grandir en Languedoc-Roussillon assure la coordination régionale, la formation et l'information des personnels des maternités indispensables pour maintenir leur implication. Un enjeu majeur de cette organisation est de limiter le nombre d'enfants ayant un dépistage anormal perdus de vue. La diminution du nombre de perdus de vue passe par le respect du protocole de test avec utilisation des PEAA en second test de dépistage (diminution du nombre de faux positifs), l'orientation systématique des familles vers un médecin ORL référent en cas de dépistage anormal, la collecte et le suivi centralisé des données du dépistage et la collaboration de tous les personnels impliqués dans le suivi des nourrissons (pédiatres, médecins généralistes, médecins de PMI). Les structures de diagnostic et de prise en charge se sont également adaptées pour fournir une prise en charge spécifique, répartie sur l'ensemble du territoire régional, à ces nourrissons et à leur famille.

Bibliographie et acronymes

¹ Arrêté du 23 avril 2012

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025794966&dateTexte=&categorieLien=id>

² Circulaire de la DGOS

http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-05/ste_20130005_0000_0058.pdf

³ Centre National d'Information sur la Surdité : site internet : <http://www.surdi.info> ou accueil téléphonique 0812 040 040 ou accueil visiophonique en langue des signes via skype ou Oovoo)

⁴ Liste des acronymes

ARIEDA : association régionale pour l'intégration et l'éducation des déficients auditifs

CESDA : centre d'éducation spécialisée pour déficients auditifs

CROP : centre de rééducation de l'ouïe et de la parole Paul Bouvier

CAMSP : centre d'action médico-sociale précoce

SAFEP : service d'accompagnement familial et d'éducation précoce

SEA : service d'éducation auditive

SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile

SEV : service d'éducation visuelle

Environnement prénatal et anomalie du développement sexuel chez le garçon

Présentation : Pr Nicolas KALFA

Chirurgien viscéral Hôpital Lapeyronie - CHRU Montpellier

*



Environnement et malformations génitales

N. Kalfa, P. Philibert, F. Paris, F. Audran, C Jeandel, N. Servant, S. Broussous, L Gaspari , C. Sultan.

¹ Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France

² Service d'Endocrinologie, Hôpital Lapeyronie , CHU Montpellier, France

³ Unité d'Endocrinologie et Gynécologie Pédiatriques, service de Pédiatrie, Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, France

INTRODUCTION

L'hypospadias est la malformation génitale la plus fréquente du garçon après la cryptorchidie et sa prévalence est estimée à 3,8 cas pour 1000 naissances masculines[1]. L'hypospade se définit comme une hypoplasie congénitale de la face ventrale du pénis, se caractérisant par un déplacement du méat urétral, une disjonction plus ou moins proximale du corps spongieux, un radius ventral cutané court, un excès préputial dorsal, et parfois une courbure ventrale de verge.

Bien que la majorité des patients porteurs d'un hypospade présentent un phénotype peu sévère (plus de 50 % ont un hypospade antérieur), la prise en charge d'un hypospade est un challenge à la fois thérapeutique et étiologique.

La vaste majorité de ces malformations reste pourtant inexplicée. Le rôle des androgènes fœtaux au cours du premier trimestre de grossesse est crucial mais le bilan endocrinien est le plus souvent normal, les indications précises des études génétiques restent débattues et la place des expositions à des toxiques environnementaux est fortement suspectée. L'étiologie de l'hypospadias reste à déterminer, probablement à l'intersection de la génétique, de l'endocrinologie et de l'environnement. Nous proposons ici une revue de ces différents facteurs.

L'ENVIRONNEMENT

Il existe de nombreuses études ayant évoqué l'environnement comme facteur causal ou favorisant de malformations génitales. Des études animales ont démontré que l'augmentation du risque de malformations urogénitales, dont des hypospadias, peuvent survenir lorsque l'exposition à certains EDC (Endocrine Disrupting Chemicals ou perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE)) est délivrée à des doses importantes (expérimentation en laboratoire). Ces données sont-elles transposables à l'homme dont l'exposition est plus complexe, à des substances plus nombreuses, mais à des doses nettement moins importantes ? Les associations rapportées sont nombreuses, certaines de façon reproductible. Cependant les preuves définitives de l'effet de l'environnement sur la survenue de malformation génitale restent à apporter.

1 l'hypothèse du Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (TDS) [44,45]

Il y a une vingtaine d'année, Skakkebæk et Sharpe ont suggéré que l'augmentation des malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin, de l'incidence des cancers testiculaires et la détérioration de la production spermatique seraient liées. Le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) a ainsi été proposé comme entité sous-jacente à ces pathologies. Chaque désordre de la sphère urogénitale mâle est un facteur de risque pour les autres anomalies. Tous auraient une origine commune pendant la vie intra-utérine. D'un point de vue biologique, ils résulteraient d'anomalies survenant au niveau des cellules fœtales de Sertoli ou de Leydig. Les conséquences sont soit immédiates (problème de migration testiculaire, de masculinisation des organes génitaux externes) ou à long terme (diminution de la spermatogenèse, cancer testiculaire).

2 : Arguments issus d'observations animales

- Les hypospades, qu'ils soient associés ou non à un micropénis, ont été rapportés dans de nombreuses espèces sauvages dont l'habitat est contaminé par les pesticides [46].

- Les effets des xéno-estrogènes prénataux sur le développement du tractus reproductif des animaux mâles ont été étudiés par de nombreux groupes. Les premières générations de rats exposées au cours de leur vie intra utérine au distilbène (à des concentrations similaires à celles mesurées au cours des premiers trimestres chez l'homme) développent des hypospades [47].
- Des hypospades ont été également décrits chez des rongeurs après des traitements maternels à la vinclozoline (un pesticide de type fongicide) avec un effet de dose [48]. Des résultats similaires ont été obtenus par des expositions prénatales aux PCB (polychlorinated biphenyls), les phtalates et la dioxine [48-50].

3 Existe-t-il une augmentation de la prévalence des hypospades ?

La prévalence des hypospades est relativement importante (0,3% des naissances masculines [52]). Au cours des 10 dernières années, la question de l'augmentation de l'incidence des hypospades a été posée à de multiples reprises, faisant suspecter une cause exogène et environnementale. Pourtant les conclusions des travaux épidémiologiques ne sont pas univoques.

- Les études les plus anciennes ont suggéré une augmentation des taux hypospades.

De 1975 à 1997, 11 publications concluaient dans ce sens, avec pour périodes d'études les années 1964 à 1995 [53]. Les premières publications des années 1960 et 1970 se basaient sur un petit nombre de pays essentiellement en Amérique du Nord et en Europe. En 1977 Paulozzi [54], exploitant des données issues du BDMP (Birth Defect Monitoring Programm) rapporte que l'incidence de l'hypospades aux Etats-Unis a doublé entre les années 1970 et 1993. Cette étude a été remise en question notamment sur les modalités de recueil des données puisqu'il s'agissait d'un échantillon non représentatif de l'ensemble des Etats unis ni d'une population géographiquement bien définie [55].

- Les nouvelles études donnent des résultats plus contrastés
 - o *En Europe, la prévalence des hypospades semble stable également. De 1988 à 1997 une étude réalisée en Ecosse [58] ne montre pas d'augmentation significative. Une étude européenne réalisée dans 20 régions et se basant sur des registres européens de 1980 à 1999 ne montre pas d'augmentation significative de la prévalence d'hypospade [59]. Une étude plus large réalisée sur 29 registres nationaux et incluant 4 millions de naissances par an à travers le monde confirmait cette stabilité dans la plupart des cas mais montrait une augmentation du taux d'hypospades dans 2 registres (Scandinavie et Japon), notamment au cours des années 1970 à 1980 [54].*
 - o *Un récent rapport de l'Institut National de Veille Sanitaire [64] identifie par exemple que les régions opérant le plus d'hypospades en France sont le Languedoc-Roussillon et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, de façon constante au cours des 10 dernières années, avec une augmentation progressive de cette activité. Des modifications d'indication thérapeutique, bien qu'elles semblent homogènes au niveau national, peuvent participer à un tel résultat.*
 - o *Il existe une corrélation positive entre hypospadias et cancers des testicules d'une part et entre hypospades et cryptorchidies d'autre part. Ces corrélations sont plus nettes au sein de registres de bonne qualité. Les données semblent différentes entre l'Europe et le reste du monde [65].*
 - o *L'influence du groupe ethnique semble également importante : dans une étude publiée en 2012 [66] la prévalence d'hypospades est en augmentation entre les années 1974 et 2008 en Israël pour atteindre 33/100 000 naissances en 2004 et 2008. Cette variation est parallèle à l'augmentation du taux de cancers de testicule.*

Au total, l'évolution de la prévalence des hypospades varie suivant les groupes ethniques et la répartition géographique des cas étudiés.

4 La contamination

De multiples substances sont présentes dans notre environnement et peuvent interférer avec le développement génital du fait de leur similarité structurale avec les hormones.

- le type de substances :

Bien qu'une longue liste de substances suspectes ait fait l'objet de publications (herbicides, fongicides, insecticides, produits industriels, plastiques, cosmétiques, peintures) aucune d'elle n'a été définitivement établie comme étant directement responsable d'hypospades chez l'homme. D'autres polluants seraient également capables d'altérer le développement du tubercule génital masculin tels que les pesticides, (DTT, lindane, PCB, dérivés phénoliques, atrazines, phtalates, dioxine, furane, phyto-œstrogènes et myco-œstrogènes) [48]. Le chapitre 4-6 détaille les substances suspectées.

- les voies de contamination

Les humains sont en contact constant avec ces substances [67,68] qui sont présentes dans l'eau, le sol, la nourriture et l'air [69]. Et ainsi, elles peuvent entrer dans le corps par ingestion, inhalation, adsorption. Ces substances sont lipophiles et peuvent être stockées dans le tissu adipeux pour de nombreuses années [70]. Elles peuvent être retrouvées dans le lait maternel et dans le liquide amniotique [71].

5 Les modes d'action moléculaire des xéno-œstrogènes [72] :

1. Liaison aux récepteurs ER alpha et ER beta et modification de l'activation ou de la répression de la transcription de gènes spécifiques.
2. Action non génomique par l'intermédiaire de récepteurs aux œstrogènes membranaires.
3. Induction et transformation en un métabolite œstrogénique plus actif.
4. Compétition pour la liaison avec les œstrogènes endogènes à la SHBG.
5. Inhibition de la transcription de gènes androgéno-dépendants.
6. Effet additifs.
7. Suspicion d'effets oncogéniques.

6. Les différents types d'exposition

- Les contraceptifs oraux

Bien que la contraception orale soit une exposition forte aux œstrogènes, une association directe entre les hypospades et l'utilisation de pilules au cours de la grossesse n'a pas été retrouvée par la plupart des études [73,74].

- Procréation médicalement assistée

Les hypospades sont plus fréquents chez les enfants dont la grossesse a été obtenue par une procréation médicalement assistée. L'ICSI augmente le risque d'hypospade dans la plupart des études [75] tandis que la FIV semble moins à risque [76,77]

- L'œstradiol endogène

- o Les niveaux d'œstradiol endogène augmentent avec l'indice de masse corporelle et chez les femmes dont la ménarche survient précocement [82].
- o La majorité des études ayant évalué l'association entre l'hypospadias et poids maternel retrouvent le surpoids et l'obésité comme facteurs de risque de la malformation (BMI supérieur à 29 Kg/m²) [83].

LE PLACENTA

1- L'HCG placentaire et le retard de croissance intra utérin

L'HCG placentaire stimule la stéroïdogénèse du testicule fœtal avant même que l'axe gonadotrope du fœtus soit fonctionnel. L'insuffisance placentaire peut donc être associée à une insuffisance d'HCG fœtale expliquant l'association entre hypospade, retard de croissance intra utérin et petit poids de naissance. Les observations cliniques en faveur de cette hypothèse sont nombreuses

- l'association RCIU/hypospade a été largement rapportée [87-89]. Il faut cependant noter que le niveau d'HCG dans le sérum maternel n'est pas significativement différent entre les cas et les contrôles en cours de la grossesse [90].
- le retard de croissance intra utérin est plus fréquent chez le jumeau porteur d'hypospade dans les cas de jumeaux discordants [91].
- il existe une association forte entre un petit poids placentaire et la survenue d'un hypospade [92].

2.- Le placenta, interface entre la mère, le fœtus et l'environnement : quel est l'impact des EDC sur le placenta ?

Au cours du développement embryonnaire les EDC peuvent altérer la division cellulaire placentaire, la différenciation placentaire, la détermination de certaines des ses lignées cellulaires, la méthylation de l'ADN, l'implantation, le maintien de la grossesse et l'organogénèse.

- Les PCB, la dioxine et les phtalates altèrent la différenciation de certaines lignées cellulaires et la fonction trophoblastique dans le blastocyste, traversent la barrière placentaire et modifient le développement embryonnaire chez l'humain [98]. Ces mêmes substances sont capables d'altérer le fonctionnement des cellules endométriales humaines via le récepteur AhR [100]. La dioxine, via cette même voie de signalisation, diminue l'expression du transporteur 1 du glucose (GLUT1) altérant la captation embryonnaire du glucose.

Tous ces mécanismes d'action peuvent perturber le développement précoce de l'embryon, agissant entre eux de manière additive voire synergique.

3. Effet à long terme des EDC via le placenta : l'effet épigénétique et transgénérationnel

- Effet épigénétique des EDC

L'épigénétique est la façon dont l'environnement modifie le niveau d'expression des gènes sans modification de la séquence génétique. Ces modifications épigénétiques peuvent induire des déficits ou des anomalies du développement.

Certaines actions des EDC sur des gènes impliqués dans le développement sont de nature épigénétique, Par exemple, le diethylstilbestrol (DES) modifie la méthylation de gènes ribosomiaux (comme dans le cancer du sein) chez des souris exposées in utéro [105].

- Ces effets peuvent être transmis à travers les générations.

L'effet transgénérationnel de composés anti androgéniques sur le développement génital et gonadique a d'abord été démontré chez le rat [107]. L'effet transgénérationnel de la vinclozoline est prouvé sur le développement testiculaire jusqu'à la troisième génération, et cet effet se transmet par les cellules germinales mâles [108,109]. Ainsi une mère exposée à un EDC peut voir sa fertilité altérée (génération 0). Si elle est enceinte, son fœtus sera directement exposé (génération 1). Les cellules germinales de ce fœtus peuvent subir des modifications épigénétiques dont la traduction clinique se manifestera chez ses propres enfants (génération 3) alors qu'ils n'ont pas été exposés directement aux EDC. Cette hypothèse est illustrée dans le paragraphe suivant sur le distilbène. Nous avons mené une étude réalisée au sein de familles exposées au distilbène, et comportant comme population-contrôle des enfants nés d'une première grossesse sans exposition.

Nous avons également retrouvé une augmentation du risque d'hypospade sur la première et la deuxième génération avec un effet transgénérationnel en augmentation (risque multiplié par 8) [113]

- Le régime alimentaire maternel

Les données concernant l'effet d'un régime végétarien maternel sur la survenue d'un hypospade restent débattues, ce régime tantôt augmentant le risque d'hypospade avec un risque augmenté de 5 fois [73,114], tantôt étant sans effet [81]. Cet éventuel effet de l'alimentation sur la survenue d'un hypospade a fait l'objet de 2 hypothèses.

- La première serait liée à la consommation de phyto-œstrogènes (régime végétarien) et à leur effet sur le fœtus en développement. Un travail réalisé en 2004 [115] ne semble pas confirmer cette hypothèse, en se basant sur un questionnaire spécifique des phyto-œstrogènes.
- L'autre hypothèse serait liée à la consommation de poisson avec l'accumulation de produits toxiques dans ce type d'aliments [116] là encore, les données ne permettent pas de conclure définitivement [73].

- Les expositions environnementales

○ l'exposition aux pesticides

Les pesticides sont le prototype même des EDC, et dans ce sens ont été largement étudiés avec des résultats contradictoires dans le cadre de la survenue des hypospades.

- Chez la mère, l'implication dans des activités agricoles avec utilisation d'insecticides augmente le risque d'hypospade dans 2 études [125,126]. Ces données sont discutées puisque l'utilisation des pesticides à titre privé ne semble pas être un facteur de risque évident [85,127] ; L'augmentation de la concentration dans le plasma maternel de dichloro diphényl trichloroétane et de dichloro diphényl dichloroétane au cours de la grossesse ne sont pas associés à un risque augmenté d'hypospade [128,129] mais des dérivés du benzène sont trouvés en concentration plus élevée chez les mères d'enfants hypospades [83].
- Concernant l'exposition paternelle la plupart des études ne retrouvent pas de liaison entre l'utilisation de pesticide chez le père et la survenue d'un hypospade chez l'enfant [81,85,123]. Certains travaux sont pourtant en faveur du rôle d'une telle exposition [83] et des études plus larges basées sur des registres [130] vont dans ce même sens.
- D'autres activités sont suspectées d'augmenter le risque d'hypospade telles que l'industrie du cuir [131] des produits de coiffure[132], les ateliers de mécanique automobile [133], l'exposition à la poussière des métaux [81].
- La proximité du lieu de vie et de sites potentiellement contaminants ont fait l'objet de nombreuses études :
 - Les décharges ont été notamment suspectées [134] avec un taux de PCB dans le sérum maternel supérieur dans le cas d'enfants atteints d'hypospades sans différence statistique significative [83].
 - La prévalence d'hypospade semble également plus élevée dans les régions d'agriculture intensive avec utilisation de pesticides [79].
 - Une augmentation du nombre d'hypospades a été également rapportée chez les parents exposés à la dioxine après l'accident de Seveso [135].
 - Enfin, des variations saisonnières de l'hypospade ont été suspectées [86].

Au total,

Ces études portant sur l'environnement sont le plus souvent rétrospectives, n'ont pas fait l'objet d'un examen clinique direct de ses enfants car elles sont basées sur des registres, compilent des phénotypes extrêmement variables et n'ont pas éliminé les causes génétiques de ces malformations.

Dans une étude que nous avons menée au cours des 5 dernières années [136] incluant plus de 700 enfants (dont 350 hypospades consécutifs), nous avons collecté des données cliniques environnementales et génétiques d'enfants porteurs d'hypospade et d'enfants normaux. Après avoir exclu toutes les formes à transmission familiale verticale et après avoir vérifié l'absence de mutation des principaux gènes candidats, nous avons constaté que :

- L'exposition à des substances toxiques dans le cadre professionnel de la maman est un facteur de risque d'hypospades
- Que l'exposition paternelle l'est aussi à un moindre degré
- Que la proximité du lieu de grossesse à des sites potentiellement contaminants est plus fréquentes chez les enfants hypospades, et pour ceux qui sont exposés, la source est plus proche pour les enfants malformés
- Qu'il existe un effet cumulatif entre ces différentes expositions
- Qu'il n'y a pas de particularités phénotypiques entre un enfant hypospade exposé et non exposé

CONCLUSION

L'étude de la physiopathologie des hypospades est pertinente à plusieurs niveaux : c'est une pathologie fréquente, de diagnostic facile et dont la compréhension apporterait un éclairage nouveau sur les mécanismes de la détermination gonadique et de la différenciation génitale. De plus, l'hypospade, qui est à la croisée de l'effet des EDC et de la génétique, est un modèle pour l'étude de l'interaction gènes/environnement. Bien qu'il reste à apporter la preuve définitive du rôle des substances exogènes, l'hypospade pourrait être une sentinelle de l'effet perturbateurs endocriniens en pathologie humaine pour les générations actuelles et futures.

Polluants environnementaux et puberté précoce chez la fille

Présentation : Dr Françoise PARIS

Endocrinologue – CHRU Montpellier

*



Précocités pubertaires et polluants endocriniens environnementaux

2

F. Paris, L. Gaspari, C. Sultan

Points essentiels

-
-
-
-
-

Introduction

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux contrôlent le développement pubertaire [1]. La diminution de l'âge d'entrée en puberté ainsi que l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires (PP) (développement pubertaire survenant avant l'âge de huit ans chez la fille) sont actuellement bien établies chez la fillette, aux États-Unis comme en Europe [2, 3]. L'amélioration générale des conditions de vie est considérée comme un élément majeur. En revanche, l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires observée depuis une vingtaine d'années ne peut pas être attribuée à la seule amélioration des conditions socio-économiques. La meilleure connaissance des activités de « perturbateurs endocriniens », et plus particulièrement des effets œstrogéno-mimétiques, de la majorité des polluants endocriniens environnementaux (PEE) ont poussé la communauté médicale et scientifique à émettre l'hypothèse de leur rôle dans l'augmentation d'incidence des PP [4].

F. Paris (✉), L. Gaspari, C. Sultan – Département hormonologie du développement et de la reproduction. Hôpital Arnaud de Villeneuve – CHU Montpellier, 37, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5 – f-paris@chu-montpellier.fr

Sous la direction de C. Bouvattier et C. Pienkowski, *Puberté précoce*.
ISBN : 978-2-8178-0520-7, © Springer-Verlag Paris 2014

Âge d'entrée en puberté et précocités pubertaires

Réduction de l'âge d'entrée en puberté

Une tendance séculaire à un déclin de l'âge du démarrage pubertaire a été rapportée jusqu'au milieu du vingtième siècle [1, 5]. En effet, des études américaines [*Pediatric Research in Office Setting* (PROS) et *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III)] comme européennes ont rapporté un âge plus précoce, d'environ un an, du début du développement mammaire chez la fille [5, 6], si l'on se réfère aux données historiques [7, 8]. D'ailleurs, un groupe d'experts composé de chercheurs et de cliniciens, originaires des États-Unis et d'Europe, a conclu que les informations étaient suffisantes pour affirmer une tendance séculaire à un développement mammaire plus précoce [7]. L'amélioration des conditions de vie représente probablement la raison majeure de ce phénomène. Néanmoins la poursuite du déclin de l'âge d'entrée en puberté [2, 3, 7] ne peut pas être exclusivement rapportée à des modifications notables des conditions socio-économiques.

Augmentation d'incidence des précocités pubertaires

Du fait de l'abaissement de l'âge d'entrée en puberté, différentes équipes se sont légitimement interrogées sur l'évolution de l'incidence des PP [9, 10]. La PP survient essentiellement chez la fille, le *sex-ratio* garçon/filles étant approximativement de 6/1, et est définie par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fillette. Ainsi Teilmann [10] retrouve une incidence de 80/100 000 PP chez des fillettes danoises, ce qui est huit fois supérieur à l'incidence rapportée par Gonzales dans les années 1980 au sein d'une population de fillettes américaines [11]. Dans ces études, sont regroupés au sein des PP, les développements mammaires isolés (ou prématures thélarches) ainsi que les authentiques pubertés précoces, qu'elles soient centrales (PPC), ce qui est le cas le plus fréquent, ou périphériques (PPP). Par ailleurs, une fréquence particulièrement élevée de PP est retrouvée parmi des enfants étrangers adoptés [9, 12, 13] et, à un moindre degré, parmi des enfants immigrants avec leur famille [13]. Ainsi sur une centaine de petites filles d'origine indienne adoptées par des familles suédoises, Proos retrouvait une avance significative de l'âge de la ménarche [12]. L'équipe du professeur Bourguignon a rapporté dans une étude rétrospective une prévalence de PP multipliée par 80 au sein d'une population de fillettes natives de pays en voie de développement et adoptées par des familles belges, comparées à une population de fillettes natives de Belgique [9]. Ces données sont confirmées par

les travaux de Teilmann qui concluent à un risque multiplié par 20 de développer une puberté précoce pour des petites filles originaires de différents pays en voie de développement adoptées au Danemark [13]. Seules les fillettes originaires de Corée ne semblent pas avoir d'augmentation du risque de puberté précoce. Au-delà de ces études épidémiologiques, plusieurs auteurs rapportent une épidémie de prématures thélarches à Puerto Rico dans les années 1980 [14-17].

Rôle joué par les polluants endocriniens environnementaux dans l'augmentation de fréquence des pubertés précoces

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux contrôlent le développement pubertaire [1]. La forte corrélation entre l'âge de la ménarche au sein d'une même famille, et entre jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes suggère une influence génétique forte sur le « timing » de la puberté [18]. Une étude récente confirme par ailleurs le lien entre PP et petit poids de naissance [19]. Toutefois la forte concordance de l'âge des premières règles entre sœurs jumelles, malgré des différences concernant leur poids de naissance, indique que les facteurs génétiques et environnementaux partagés par ces dernières sont les principaux éléments de contrôle de l'âge des premières règles [19]. Enfin, de nombreuses études chez l'homme ont montré une relation positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) prépubertaire et l'âge des premières règles [20]. Ces études suggèrent que le timing de la puberté peut être influencé par la composition corporelle et l'insulino-résistance [20]. Ainsi l'amélioration des conditions de vie, parmi lesquelles les modifications des habitudes alimentaires, pourraient être impliquées dans la tendance séculaire à un déclin de l'âge d'entrée en puberté [4, 21]. Cependant, les facteurs génétiques et nutritionnels ne peuvent à eux seuls expliquer cette évolution séculaire, et encore moins la poursuite du déclin de l'âge d'entrée en puberté et de l'augmentation d'incidence des PP constatée actuellement. Du fait de leur capacité à perturber le système endocrinien à différents niveaux incluant l'axe hypothalamo-hypophysaire, la stéroïdogenèse, ainsi que la liaison des stéroïdes aux récepteurs nucléaires, les polluants endocriniens environnementaux (PEE) ont théoriquement la capacité d'interférer avec le déroulement pubertaire physiologique. La plupart des PEE possèdent notamment une activité œstrogéno-mimétique à l'origine de la terminologie de « xénoœstrogènes ». La rapidité avec laquelle s'est accrue la fréquence des précocités pubertaires ainsi que la connaissance des activités de « disrupteurs endocriniens » des PEE ont conduit la communauté scientifique à émettre l'hypothèse de leur rôle dans l'augmentation de la prévalence des précocités pubertaires [7, 22-24].

Différents types de PEE

Il existe différents types de perturbateurs endocriniens, les uns naturels, les autres synthétiques.

Oestrogènes naturels

Les oestrogènes comme les autres hormones stéroïdes sont dérivés du métabolisme du cholestérol. Ils sont composés de quatre cycles carbonés, les cycles A, B, C comportant 6 atomes de carbones et le cycle D 5. Les oestrogènes naturels regroupant l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol peuvent être considérés comme des perturbateurs endocriniens car ils sont retrouvés dans l'environnement et peuvent affecter les fonctions endocriniennes de l'organisme [25].

Phytoœstrogènes et les mycoœstrogènes

Les phytoœstrogènes sont des composés polyphénoliques qui possèdent une similarité structurale avec les oestrogènes naturels, ils ont été classés sur la base de leur structure chimique en flavonoïdes, lignans et coumestans (fig. 1) [26]. Les phytoœstrogènes les mieux étudiés sont les flavonoïdes qui incluent les isoflavones (génistéine, daidzéine, formonétine, biochanine A), les flavonols (kaempférol, kaempféride et quercétin) et les flavones (apigonine). Ces substances sont essentiellement retrouvées dans les fruits et les légumes, plus particulièrement dans les pouces de soja et le chou rouge pour les flavonoïdes et dans la luzerne et les haricots pour les coumestans [26].

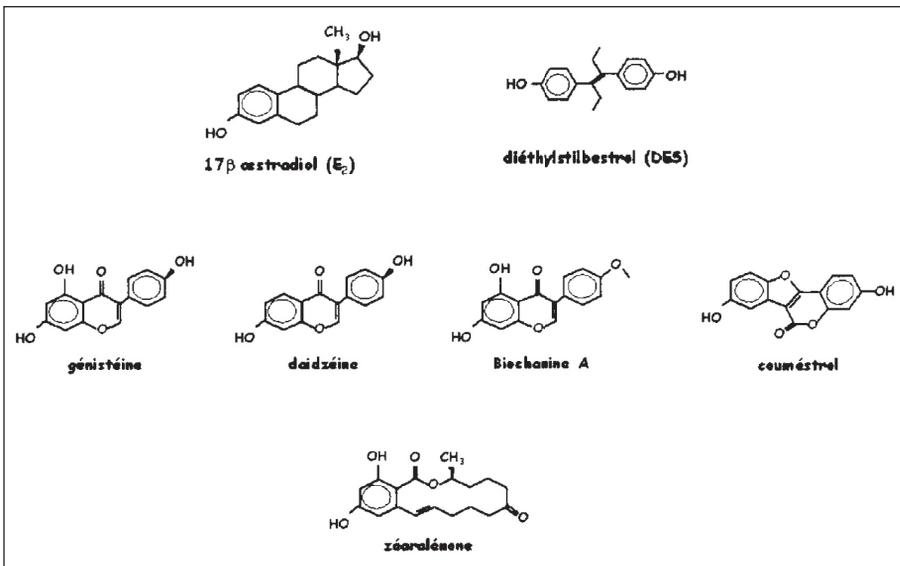


Fig. 1 – Structure des principaux phytoœstrogènes et mycoœstrogènes comparée à celle de l'E₂ et du DES.

Les mycoœstrogènes sont sécrétés par des champignons et des moisissures appartenant principalement aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium* [27]. Ces substances sont représentées par la zéaralenone et ses dérivés (fig. 1). Les moisissures se développent sur les plantes durant leur culture et leur stockage, les toxines qu'elles produisent peuvent alors être ingérées avec les végétaux contaminés. Ces mycotoxines se retrouvent essentiellement dans les céréales comme le maïs, le blé, l'avoine et le sorgho, dans les graines de sésame et dans le fourrage. Les mycotoxines peuvent ainsi être ingérées par l'homme, soit par une consommation de céréales, soit par des produits animaux contaminés, qu'il s'agisse de lait ou de viande. Une autre source de contamination par des produits animaux est l'utilisation dans certains pays, en particulier aux États-Unis, du zéranol (α -zéaralanol) en tant qu'anabolisant protidique utilisé dans les élevages de bovins [27].

Œstrogènes synthétiques

Ils sont essentiellement représentés par les hormones de synthèse contenues dans les contraceptifs oraux ou la pilule du lendemain (éthynilœstradiol EE2), les traitements substitutifs de la ménopause étant quant à eux constitués d'œstrogènes naturels. Les antioœstrogènes comme le tamoxifène utilisés dans le traitement de certains adénocarcinomes mammaires possèdent aussi une activité agoniste partielle. Enfin, parmi ces œstrogènes de synthèse, il ne faut pas oublier le diéthylstilbestrol (DES), utilisé pendant une trentaine d'années dans le traitement des menaces d'accouchements prématurés et dont l'utilisation a été suspendue après les travaux de Herbst en 1970 qui faisaient état d'un taux élevé d'adénocarcinome du vagin chez les filles de mères ayant été traitées par DES durant leur grossesse [28].

Xéno-œstrogènes

Ils regroupent des substances appartenant aux pesticides et d'autres qui sont issues de l'industrie (fig. 2). Les pesticides sont essentiellement représentés par les dérivés organochlorés comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), son métabolite le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), le méthoxychlor, le lindane, la vinclozoline ou l'endosulfan. Les pesticides organochlorés se dégradent très lentement et peuvent de ce fait persister dans l'environnement, air, eau, sol, sédiments durant de nombreuses années [29]. Ainsi, des traces de DDT et surtout de DDE peuvent persister dans le milieu extérieur jusqu'à une dizaine d'années et dans l'organisme plus de 20 ans après l'arrêt de son utilisation. Le DDT, puissant PEE, a été interdit aux États-Unis et dans de nombreux pays européens depuis 1970, mais est encore utilisé dans certains autres pays en voie de développement [1]. Le MXC possède comme la plupart des PEE des activités œstrogéniques et anti-androgéniques,

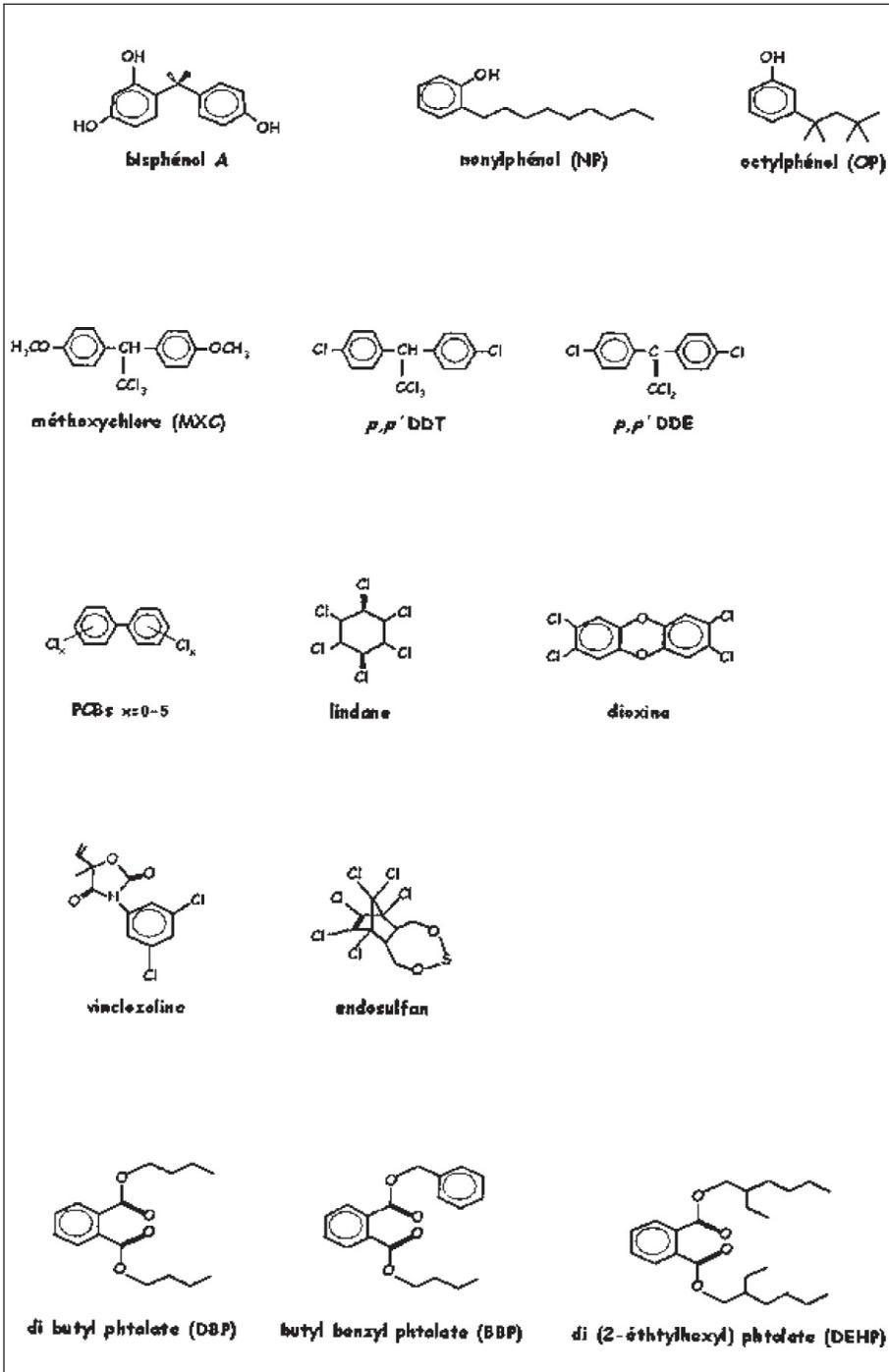


Fig. 2 – Structure chimique des principaux PEE.

mais a une capacité à s'accumuler dans le tissu adipeux un peu moindre que le DDT. Le MXC et le lindane ne sont plus autorisés en France alors que d'autres produits organochlorés le sont encore comme l'endosulfan ou la vinclozoline.

Les autres types de contaminants environnementaux regroupent des substances comme les dérivés phénoliques alkylphénols ethoxylates (APE), bisphénol A, les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines (PCDD), les hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH) ou encore les phtalates. Les APE sont des surfactants utilisés dans la composition de nombreux détergents, le bisphénol A est utilisé dans la composition des retardateurs de flamme, ainsi que dans les revêtements internes des boîtes de conserves, les verres de lunettes de soleil, et dans de nombreux matériaux utilisés dans la construction. Son utilisation dans les biberons vient récemment d'être interdite en France. Les PCB ont été fabriqués industriellement à partir de 1930, pour voir leur production arrêtée depuis les années 1980 suite à la connaissance de leurs effets délétères [30]. Leur stabilité chimique et leur ininflammabilité ont conduit à leur utilisation dans les transformateurs, les condensateurs, les fluides caloporteurs et isolants [29, 30]. De plus, la décomposition des PCB peut se traduire par le dégagement de composés à forte toxicité, les furanes et les dioxines ; c'est ainsi qu'en France, seulement une dizaine de sociétés sont agréées pour l'élimination et la décontamination des appareils contenant des PCB. Plus largement, les dioxines (PCDD) proviennent de la combustion de produits chlorés [29] et peuvent contaminer la chaîne alimentaire. Les PAH sont retrouvés de façon relativement ubiquitaire dans l'environnement, provenant essentiellement de la combustion incomplète des fuels, ils peuvent eux aussi contaminer la chaîne alimentaire [31]. Concernant les phtalates, ce sont des composés industriels de plus en plus utilisés depuis 1930, dont la production a plus que doublé depuis les années 1970. Ils sont ajoutés aux polymères pour améliorer la souplesse du PVC. Ils entrent dans la composition d'une large gamme de produits en PVC comme les matériaux de construction tels que les câbles ou les planchers. Ils sont de plus largement retrouvés dans la composition d'équipements médicaux, de tuyaux, de rideaux de douche, de jouets, à l'intérieur des voitures comme dans les emballages alimentaires. Enfin, ils sont additionnés aux peintures, aux adhésifs ainsi qu'à nombre de cosmétiques. Les phtalates n'étant pas liés de façon covalente aux plastiques, ils peuvent facilement contaminer l'environnement aux cours du temps, l'exposition humaine se faisant donc de façon chronique par voie cutanée, orale ou par inhalation [32].

L'ensemble des œstrogènes synthétiques et les xénoœstrogènes peuvent être regroupés sous la dénomination de polluants endocriniens environnementaux (PEE).

Études animales sur le rôle des PEE dans les précocités pubertaires

Le système de reproduction des rongeurs femelles (rats et souris) partage un certain nombre de caractéristiques avec l'homme. Aussi, ces animaux ont été largement utilisés en laboratoire de façon à mieux appréhender expérimentalement les mécanismes du déclenchement et du déroulement pubertaire chez l'homme. La puberté de la souris femelle est marquée par l'ouverture vaginale qui est le premier signe d'entrée en puberté témoignant d'une élévation du taux d'œstrogènes. Elle est suivie de la première ovulation à laquelle fera suite l'apparition de cycles réguliers. Les événements correspondants chez l'homme sont respectivement le développement mammaire et la ménarche (premières règles) (fig. 3).

L'ouverture vaginale apparaît ainsi chez le rongeur femelle à 35 jours de vie, la durée moyenne entre l'ouverture vaginale et le premier œstrus étant de 4 jours environ. C'est donc en suivant ces deux paramètres qu'il est possible d'évaluer le retentissement de l'exposition à certains PEE sur le déclenchement pubertaire.

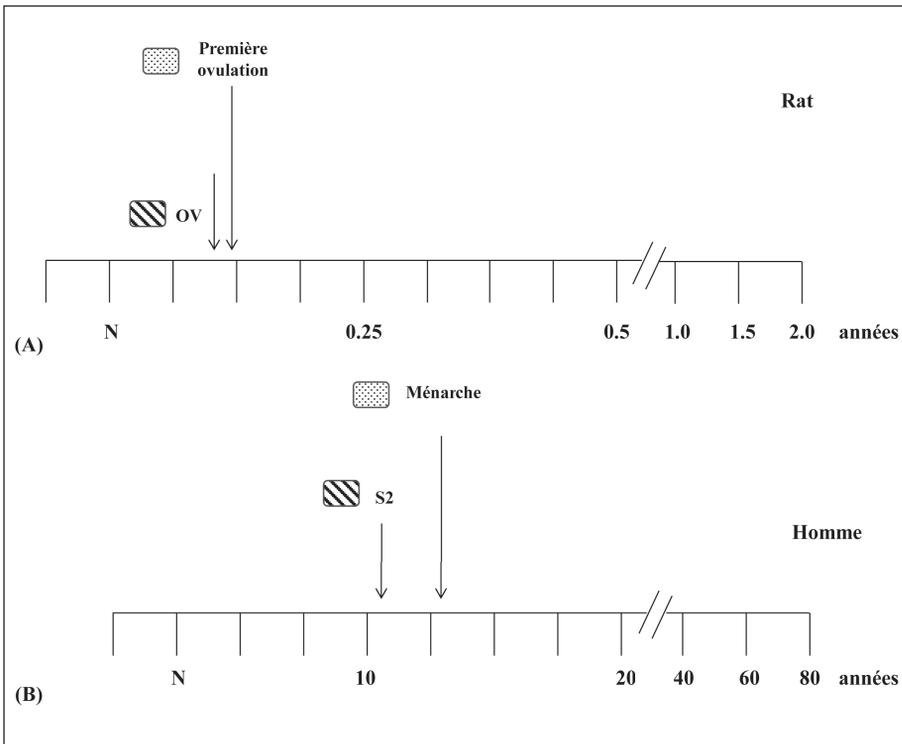


Fig. 3 – Correspondance de la maturation pubertaire entre le rat (A) et l'Homme (B). Naissance (N), ouverture vaginale (OV) (d'après [33]).

La plupart des travaux rapportent une avance de l'ouverture vaginale chez des rongeurs exposés en période postnatale à de l'œstradiol (E2), de l'éthinylœstradiol (EE2) ou divers PEE [33]. L'EE2 est actuellement le composé œstrogénique le plus fréquemment utilisé dans les pilules contraceptives chez la femme. Cet œstrogène de synthèse est éliminé dans les urines, pouvant ainsi contaminer les eaux usées. Différentes équipes ont bien démontré, chez des rongeurs exposés en période postnatale à divers PEE, une avance de l'âge de l'ouverture vaginale associée à une augmentation du volume utérin témoignant donc d'une avance de l'âge d'entrée en puberté. Ces effets sont aussi bien retrouvés pour les phytoœstrogènes comme la génistéine ou le coumestrol, que pour les pesticides organochlorés, le bisphénol A ou encore les phtalates.

Parmi les pesticides organochlorés, sont retrouvés le DDT et le méthoxychlor (MXC). *Laws et al.* rapportent que des souris exposées au MXC en période post natale présentent un âge plus précoce d'OV ainsi qu'une augmentation du volume utérin [34]. Les mêmes effets sont retrouvés chez des rongeurs exposés au bisphénol A (BPA), PEE appartenant à la famille des alkylphénols, en particulier retrouvé dans nombre d'emballages alimentaires et dont l'utilisation vient d'être interdite dans les biberons en France et au Canada [34]. Enfin, les phtalates peuvent eux aussi perturber le développement pubertaire des animaux de laboratoire. L'ensemble de ces études animales conforte donc l'hypothèse selon laquelle les PEE seraient impliqués dans l'avance de l'âge d'entrée en puberté comme dans l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires de la fillette. De plus, ces études permettent de mieux appréhender le mécanisme d'action des PEE sur le déclenchement pubertaire, bien que de nombreuses inconnues demeurent encore. Il semble que la majorité des PEE puissent avoir une action périphérique et centrale. L'avance de l'âge de l'ouverture vaginale comme l'augmentation du volume utérin suggèrent une action œstrogénique directe des PEE sur l'épithélium vaginal et l'utérus. Néanmoins, l'exposition postnatale au coumestrol, au MXC, ou au bisphénol A engendre, parallèlement à une avance de l'OV, une avance de la première ovulation et/ou une irrégularité menstruelle persistante suggérant fortement une capacité de modulation au niveau hypothalamo-hypophysaire [33, 34]. Ces effets modulateurs centraux semblent pouvoir être, soit inhibiteurs, soit stimulants [4]. Des travaux réalisés par l'équipe du professeur Bourguignon en 2004 montraient que l'exposition d'explants hypothalamiques ou de souris prépubères à de l'E2 diminuait l'intervalle des pulses de GnRH ayant ainsi un effet de stimulation de l'entrée en puberté. Cette même équipe retrouve un effet stimulant de l'o,p'-DDT sur la synthèse de GnRH chez des souris prépubères [33]. Le système kiss/kiss-peptide, qui joue un rôle majeur dans le déclenchement pubertaire, semble pouvoir être modulé par certains PEE. En effet, des travaux plus récents montrent qu'une exposition néonatale à des composés œstrogéniques tels que l'œstradiol ou la génistéine, engendre une diminution de

l'immunoréactivité pour kiss-peptine au niveau hypothalamique en période pubertaire [35, 36], ces effets étant aussi retrouvés chez la brebis [23].

Études sur le rôle des PEE dans les précocités pubertaires de la fille

Revue de la littérature

Certaines équipes ont tenté d'évaluer l'association entre l'existence d'une PP et l'exposition à certain type de PEE.

Du fait d'une épidémie de prématures thélarches à Puerto Rico durant les années 1980, Colon a recherché la présence de certains pesticides et phtalates dans le sérum d'une quarantaine de petites filles présentant un développement mammaire isolé prématuré [14]. Cette équipe put ainsi mettre en évidence une concentration sérique de phtalates plus élevée chez les fillettes avec prémature thélarche comparées aux contrôles [14].

Par ailleurs, plusieurs études se sont intéressées au lien potentiel entre PP et DDT du fait de l'utilisation massive de ce pesticide jusque dans les années 1960-1970, et de ses capacités de rémanence tant dans le milieu extérieur que dans le tissu adipeux. Dans une étude rétrospective, Vasiliu évaluait l'exposition *in utero* au DDT/DDE estimée à partir de mesures successives dans le sang maternel de jeunes femmes du Michigan [37]. Il observa la présence d'une ménarche plus précoce chez les jeunes filles les plus exposées au DDT/DDE pendant la grossesse [37]. Un second travail rétrospectif rapportait, au sein d'une cohorte de femmes en Chine, un antécédent de ménarche plus précoce chez celles ayant les taux de DDE sériques les plus élevés [38]. Une étude réalisée en Belgique s'est intéressée à l'évaluation du taux sérique de DDE chez des petites filles présentant une puberté précoce, les unes étant natives de Belgique, les autres ayant immigré de pays étrangers, pour certaines dans le cadre d'une adoption [9]. Les auteurs observent une augmentation significative des taux de DDE sériques chez les petites filles présentant une PP originaires d'un pays étranger, comparées aux petites filles natives de Belgique. Sur la base des données animales et humaines, les PEE pourraient avoir une action périphérique, *via* leur activité œstrogénique, sur les tissus œstrogéno-dépendants que sont la glande mammaire et l'utérus. D'autre part, ils pourraient aussi avoir une action centrale au travers d'un effet de maturation des neurones à GnRH comme cela est décrit dans les cas de PPC secondaires à des PPP. L'effet de différents PEE sur le système Kisspeptine est venu récemment conforter l'hypothèse de leur action centrale [39]. Au demeurant, le fait que les petites filles ne développent leur PP qu'une fois en Belgique et non dans leur pays d'origine [9] pourrait plaider en faveur d'un effet freinateur de certains PPE sur les neurones à GnRH. Cette action inhibitrice hypothalamo-hypophysaire est un effet central des œstrogènes bien démontré en période prépubertaire [40]. L'immigration vers un pays plus développé dans lequel le DDT n'est plus

utilisé engendrerait une exposition moindre, et donc une levée d'inhibition hypothalamo-hypophysaire à l'origine du déclenchement pubertaire. Enfin un lien a été rapporté entre PPC et exposition à certains mycoœstrogènes [41, 42].

Expérience personnelle

Nous nous sommes attachés, depuis une quinzaine d'années, à développer des méthodes de dépistage de la contamination par des PEE. Comme nous l'avons déjà souligné, la grande majorité de ces substances possède une caractéristique commune, leur activité œstrogénique. C'est ainsi que nous avons développé une méthode d'évaluation de l'activité œstrogénique globale du sérum humain [43], l'élévation de l'activité œstrogénique sérique globale témoignant de la contamination par des PEE.

Nous avons ainsi pu démontrer le rôle d'une contamination par les PEE chez une petite fille de 4 mois ayant consulté en endocrinologie pédiatrique dans le cadre d'une puberté précoce, la découverte d'un taux très élevé de lindane et de DDT chez l'enfant, la maman, et dans des échantillons de terre prélevés sur leur lieu d'habitation est venue confirmer nos résultats [44]. De plus, notre récent travail portant sur un groupe de fillettes présentant une prématurité thélarche suggère que cette dernière peut être rapportée, dans certains cas, à une exposition prénatale ou postnatale aux PEE, au travers de l'identification d'une activité ultrasensible des œstrogènes anormalement élevée (fig. 4) [45].

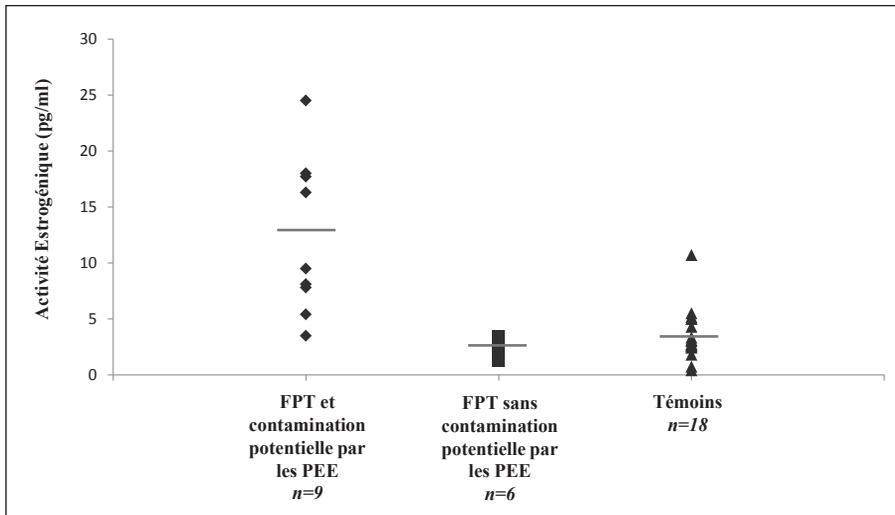


Fig. 4 – Activité œstrogénique (pg/mL) chez 15 fillettes présentant une prématurité thélarche (FPT) : 9 sont connues pour avoir potentiellement été exposées aux PEE en période ante/postnatale, 6 n'ont pas d'exposition particulière connue, 18 sont des témoins appariés pour l'âge (d'après [45]).

PEE et glande mammaire

En dehors de l'augmentation d'incidence récente des PP, la communauté scientifique s'interroge sur leurs causes, et leur retentissement en termes de santé publique. En effet, la PP a des conséquences physiques, psychologiques et sociales non négligeables [46]. D'un point de vue social, elle peut accentuer le risque de consommation de drogues, de troubles du comportement alimentaire ainsi que d'instabilité émotionnelle [47]. D'un point de vue médical, en dehors de la classique diminution de taille définitive en cas de PPC non traitée, un élément beaucoup plus préoccupant concerne le risque à moyen terme, non seulement d'obésité à l'âge adulte [46], mais aussi et surtout de cancer du sein de la femme jeune dont l'augmentation d'incidence est actuellement bien reconnue [48]. L'exposition œstrogénique est effectivement un facteur de risque de développement d'un cancer du sein à l'âge adulte [49, 50]. De plus, un fort probable dénominateur commun entre PP et cancer du sein, représenté par les PEE, vient encore souligner l'importance de cette problématique en termes de santé publique. En effet, un lien a tout d'abord pu être établi entre cancer du sein et DES, le taux de cancer du sein étant multiplié par 2,5 chez les femmes de plus de 40 ans ayant été exposées pendant leur grossesse au DES [51, 52]. Ces données ont été confirmées chez le rat pour le DES ainsi que pour certains PEE [51] tels que le BPA y compris pour une exposition postnatale [53]. L'ensemble de ces données supportent la notion que les PEE altèrent la morphogenèse de la glande mammaire, favorisant ainsi le développement ultérieur d'un adénocarcinome mammaire [54].

Conclusion

Nous assistons indéniablement depuis plus de cinquante ans à un rajeunissement de l'âge d'entrée en puberté, ce phénomène se poursuivant encore de nos jours. De plus, l'augmentation d'incidence des PP est rapportée dans de nombreux pays. L'ensemble des travaux scientifiques menés chez l'animal comme chez l'Homme, conforte le rôle des PEE dans ces phénomènes. Au-delà de la puberté elle-même, le lien entre durée d'exposition aux œstrogènes, PEE et cancer du sein semble être généralement reconnu, soulignant, si cela était encore nécessaire, l'importance de cette problématique en termes de santé publique.

Références

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, *et al.* (2003) The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration, *Endocr Rev* 24(5): 668-93
2. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, *et al.* (2009) Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 123(5): e932-939
3. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, *et al.* (2010) Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics* 126(3): e583-590
4. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, *et al.* (2010) Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *International Journal of Andrology* 33(2): 346-59
5. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, *et al.* (2001) Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 50(4): 479-86
6. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, *et al.* (1997) Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 99(4): 505-12
7. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, *et al.* (2008) Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 121 Suppl 3, S172-191
8. Juul A, Teilmann G, Scheike T, *et al.* (2006) Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *International journal of andrology* 29(1): 247-55; discussion 286-90
9. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, *et al.* (2001) Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides, *Human reproduction (Oxford, England)* 16(5): 1020-6
10. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, *et al.* (2005) Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 116(6): 1323-8
11. Gonzalez ER (1982) For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA* 248(10): 1149-1151, 1155
12. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T (1991) Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand* 80(8-9): 852-8
13. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK (2006) Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 118(2): e391-9
14. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 108(9): 895-900
15. Comas AP (1982) Precocious sexual development in Puerto Rico. *Lancet* 1(8284): 1299-300
16. Lariuz-Serrano MC, Perez-Cardona CM, Ramos-Valencia G, Bourdony CJ (2001) Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995. *P R Health Sci J* 20(1): 13-8
17. Saenz de Rodriguez CA, Bongiovanni AM, L. Conde de Borrego L (1985) An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr* 107(3): 393-6
18. Anderson CA, Duffy DL, Martin NG, Visscher PM (2007) Estimation of variance components for age at menarche in twin families. *Behav Genet* 37(5): 668-77

19. Sorensen K, Juul A, Christensen K, *et al.* (2013) Birth size and age at menarche: a twin perspective. *Human reproduction (Oxford, England)* 28(10): 2865-71
20. Anderson SE, Dallal GE, Must A (2003) Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart, *Pediatrics* 111(4 Pt 1): 844-50
21. Sorensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A (2010) Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 95(1): 263-70
22. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, *et al.* (2008) Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 121 Suppl 3: S192-207
23. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, *et al.* (2012) Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. *Mol Cell Endocrinol* 355(2): 231-9
24. Ozen S, Darcan S (2011) Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3(1): 1-6
25. Tapiero H, Ba GN, Tew KD (2002) Estrogens and environmental estrogens. *Biomed Pharmacother* 56(1): 36-44
26. Ibarreta D, Daxenberger A, Meyer HH (2001) Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *Apmis* 109(3): 161-84
27. Hussein HS, Brasel JM (2001) Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals, *Toxicology* 167(2) : 101-34
28. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971) Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women, *N Engl J Med* 284(15): 878-81
29. Breivik K, Alcock R, Li YF, *et al.* (2004) Primary sources of selected POPs: regional and global scale emission inventories. *Environ Pollut* 128(1-2): 3-16
30. Arisawa K, Takeda H, Mikasa H (2005) Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *J Med Invest* 52(1-2): 10-21
31. Ramesh A, Walker SA, Hood DB, *et al.* (2004) Bioavailability and risk assessment of orally ingested polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int J Toxicol* 23(5): 301-33
32. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler K (2006) What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 26(3): 803-24
33. Rasier G, Toppari J, Parent AS, Bourguignon JP (2006) Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: a review of rodent and human data. *Mol Cell Endocrinol* 254-255: 187-201
34. Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, *et al.* (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats, *Toxicol Sci* 54(1): 154-67
35. Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB (2009) Impact of neonatal exposure to the ERalpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats, *Neurotoxicology* 30(3): 350-7
36. Tena-Sempere M (2010) Kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and pathophysiological implications. *Ann Endocrinol (Paris)* 71(3): 201-2
37. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W (2004) In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human reproduction (Oxford, England)* 19(7): 1506-12
38. Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, *et al.* (2005) Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 62(12): 878-84

39. Patisaul HB (2013) Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Advances in experimental medicine and biology* 784: 455-79
40. Grumbach SD (2003) Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Eds.), *William's Textbook of Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia, p 1509-1625
41. Deng F, Tao FB, Liu DY, *et al.* (2012) Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 166(5): 803-9
42. Massart F, Saggese G (2010) Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development. *International Journal of Andrology* 33(2): 369-76
43. Paris F, Servant N, Terouanne B, *et al.* (2002) A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children, *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 791-7
44. Gaspari L, Paris F, Jeandel C, Sultan C (2011) Peripheral precocious puberty in a 4-month-old girl: role of pesticides? *Gynecol Endocrinol* 27(9): 721-4
45. Paris F, Gaspari L, Servant N, *et al.* (2013) Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol* 29(8): 788-92
46. Golub MS, Collman GW, Foster PM, *et al.* (2008) Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 121 Suppl 3: S218-230
47. Patton GC, Viner R (2007) Pubertal transitions in health. *Lancet* 369(9567): 1130-9
48. Hamilton AS, Mack TM (2003) Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med* 348(23): 2313-22
49. JCarel JC, Leger J (2008) Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 358(22): 2366-77
50. Rosenfield CDW, Radovic S (2008) Puberty and its disorders in the female. M.A. Sperling (Ed.), *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, p 530-609
51. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JB, Giudice LC, *et al.* (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30(4): 293-342
52. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, *et al.* (2006) Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(8): 1509-14
53. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, *et al.* (2007) Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinology* 148(1): 116-27
54. Fenton SE, Reed C, Newbold RR (2012) Perinatal environmental exposures affect mammary development, function, and cancer risk in adulthood. *Annual review of pharmacology and toxicology* 52: 455-79

Polluants dans le lait de la mère

Présentation : Mr Raphaël SERREAU

Pharmacologue – UF de pharmacologie - CHU Saint Antoine Paris

*






Evaluer l'exposition des nourrissons français aux contaminants de l'environnement : De quelles données dispose-t-on?

Dr Raphaël Serreau MD, PhD AP-HP

Marion Hulin
ANSES, Direction de l'Evaluation des Risques



CONTAMINATION DU LAIT MATERNEL : DES INFORMATIONS PRÉCIEUSES

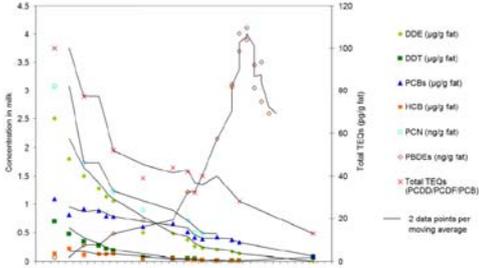


Quels contaminants dans lait maternel

- o Médicaments et drogues
- o Polluants organiques persistants (POP)
 - Dioxines et composés de type dioxines (biphényles polychlorés (PCB-DL))
 - PCB non apparentés à la dioxine (PCB-NDL)
 - Pesticides organochlorés (DDT, dieldrine, ...)
 - Retardateurs de flamme bromés (PBDE, HBCDD, ...)
 - Composés perfluorés (PFOS)
- o Métaux lourds (mercure, plomb)
- o Plastifiants (phtalates)
- o Autres substances : cosmétiques, huiles minérales...



Evolution de la contamination du lait maternel



Graphique 2 : Evolution des taux de POPs dans le lait maternel en Suède entre 1972 et 2007. Graphique issu des publications de l'OMS [44]



Données sur les dioxines en France

- o **D'où viennent** ces substances ?
 - au cours de processus thermiques, tels que des incendies, l'incinération de déchets industriels, ou au cours de processus chimiques
- o Quels sont les **effets possibles** sur la santé ?
 - cancérigène, effets possibles sur la reproduction et le développement, effets immunologiques => Dioxine 2,3,7,8-TCDD (Dioxine de Seveso)

| Pays | Valeur pg I-TEQ/100g de graisse* | Mini - Maxi pg I-TEQ/100g de graisse |
|--|-------------------------------------|---|
| Belgique | 20,8 à 27,1 | |
| Pays-Bas (données individuelles, n=30) | 22,4 (moyenne) | 10-36 |
| Danemark | 15,2 à 21,5 | |
| Tchécoslovaquie | 12,1 à 18,4 | |
| Allemagne | 16,5 | |
| France (1998-1999) | 16,5 | 6 - 5-34 - 3 |
| Grande Bretagne | 12,2 à 17,9 | |
| Autriche | 10,7 à 14 | |
| Croisie | 8,4 à 13,5 | |
| Norvège | 9,3 à 12,5 | |
| Hongrie | 7,8 à 8,5 | |
| Albanie | 3,8 à 4,8 | |

* Plusieurs chiffres sont présentés si plusieurs zones ont été étudiées.

Tableau 1. Teneurs en PCDD/F dans le lait maternel (données poolées) dans différents pays européens selon les résultats de l'étude OMS et valeur retrouvée dans l'étude de l'INVS-CAREPS [14]



Connaitre les expositions pour évaluer le risque

Les quatre étapes de l'évaluation des risques pour la santé humaine, d'après le National Research Council (1983)
Source: ANSES

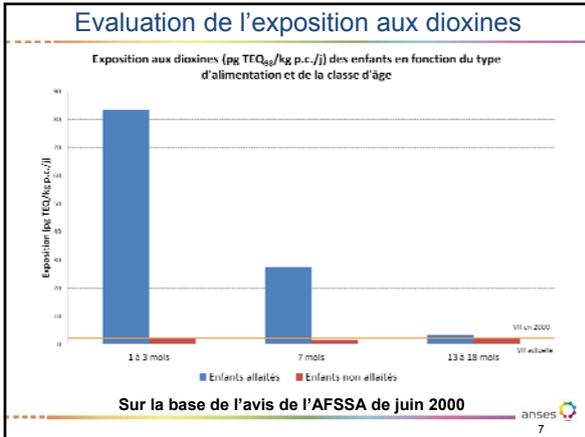
RECHERCHE

EVALUATION DU RISQUE

GESTION DU RISQUE

↓
Exposition =
Consommation * Contamination

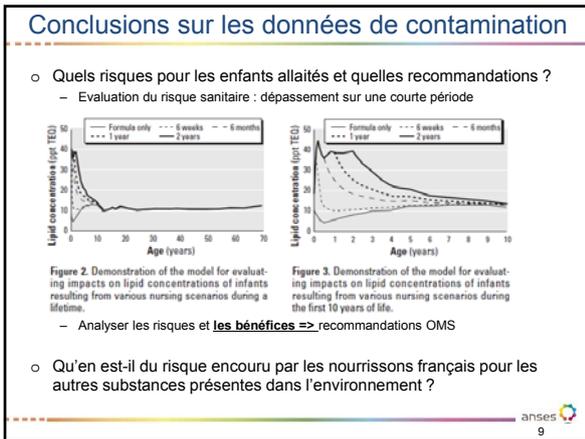




Evaluation de l'exposition aux autres substances

Estimation de l'exposition des enfants de moins de 1 an sur la base des avis de l'EFSA

| | Exposition moyenne | | | Effet sanitaire critique |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------|
| | Enfants allaités (jusqu'à 6 mois) | Enfants non allaités (jusqu'à 1 an) | Enfants non allaités utilisant un lait spécifique | |
| Aluminium (mg/kg p.c./sem) | <0.07 | Jusqu'à 0.6 | 0.75 avec du lait infantile à base de soja (p95 : 1.1) | Neurotoxicité |
| Arsenic inorganique (µg/kg p.c./j) | 0.0275 | 0.1166 | 1.627 avec du lait infantile à base de riz | Cancérogène |
| Méthylmercure (µg/kg p.c./sem) | 0.09-0.62 (p95: 0.14-0.94) | 0.26-0.28 (p95 : 1.57-1.62) | | Neurotoxicité |
| Mercurure inorganique (µg/kg p.c./sem) | 0.17-1.29 | 0.37-1.71 | | Effets rénaux |
| Plomb (µg/kg p.c./j) | 0.21 | 0.27-0.63 | | Neurotoxicité |

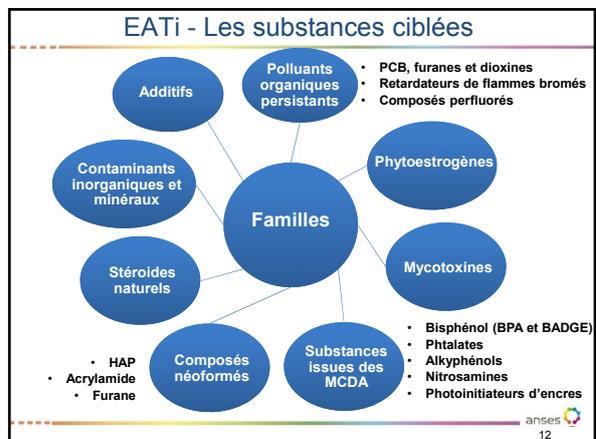


EVALUATION DE L'EXPOSITION DES ENFANTS FRANÇAIS AUX CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

-L'Etude de l'Alimentation Totale Infantile
-Le projet CONTA-LAIT

L'EAT infantile (2010-2014)

- Objectif : évaluer l'exposition des enfants de moins de 3 ans à une large gamme de substances d'intérêt en termes de santé publique
- Produits achetés et préparés tels que consommés : 459 échantillons, 5508 produits alimentaires incluant des aliments courants (légumes, viande, ...) et spécifique (lait infantile, petits pots...) => **42 préparations 1^{er} âge et 52 préparations 2^{ème} âge**
- Plus de 200 substances analysés + résidus de pesticides



Projet CONTA-LAIT (2012-2015)

Gestionnaire : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
 Chef de projet : Shohreh AZIMI

Investigateur coordonnateur
 Dr Raphaël SERREAU

Responsables scientifiques : ANSES
 Marion Hulin, Véronique Sirot

Méthodologie et analyse statistique : URC-EST - Hôpital Saint Antoine
 Pr Tabassome SIMON / Alexandra ROUSSEAU

Coordination Logistique : URC-EST - Hôpital Saint Antoine
 Laura WAKSELMAN / Coordinatrice d' études cliniques
 Laura EPSTEIN, Marine ESSIEN, Noëline GUINARD / Techniciennes d' études cliniques

Gestion des échantillons : CRB - Hôpital Saint Antoine
 Vanina Jodon

anses

Projet CONTA-LAIT

- **Objectif principal** : Evaluer la présence et la concentration de contaminants à risque (PCB, dioxines, furanes et retardateurs de flammes bromés) dans le lait maternel au sein d' une population de femmes vivant en France
- **Objectifs secondaires** :
 - ✓ Evaluer la présence d' autres contaminants dans le lait maternel, dont les composés perfluorés, pesticides organochlorés et contaminants inorganiques
 - ✓ Obtenir une estimation de l' exposition des nourrissons allaités aux contaminants et évaluer le risque potentiellement encouru par cette population

anses

Présentation du protocole



- **Population** :
 - population cible => femmes vivant en France qui allaitent des nouveaux nés âgés de 0 à 6 mois
 - population d' étude => femmes ayant réalisé un don dans un lactarium mais non utilisé pour des raisons bactériologiques

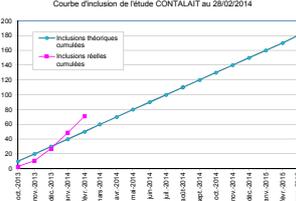
⇒ **Inclusion de 180 femmes : 30 par lactariums**

- **Déroulement pratique** :
 - Processus d' inclusion des mères et questionnaires
 - Echantillons et envoi aux laboratoires (poolage issu d' une même mère et d' une même période de collecte : 4 aliquots de 50 mL)

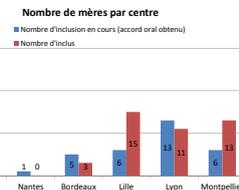
anses

Point d' avancement au 28/02/2014

Courbe d' inclusion de l' étude CONTA-LAIT au 28/02/2014



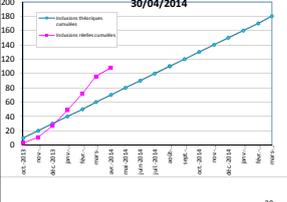
Nombre de mères par centre



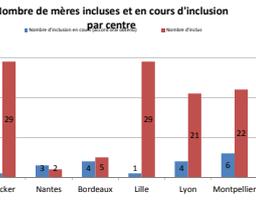
| Centre | Nombre d' inclusion en cours (accord oral obtenu) | Nombre d' inclus |
|-------------|---|------------------|
| Necker | 1 | 29 |
| Nantes | 0 | 1 |
| Bordeaux | 5 | 3 |
| Lille | 6 | 19 |
| Lyon | 11 | 11 |
| Montpellier | 6 | 13 |

Rapport d' étude prévu pour mi 2015

Courbe d' inclusion de l' étude CONTA-LAIT au 30/04/2014



Nombre de mères incluses et en cours d' inclusion



| Centre | Nombre d' inclusion en cours (accord oral obtenu) | Nombre d' inclus |
|-------------|---|------------------|
| Necker | 1 | 29 |
| Nantes | 2 | 2 |
| Bordeaux | 4 | 5 |
| Lille | 1 | 29 |
| Lyon | 4 | 21 |
| Montpellier | 6 | 22 |

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

anses

Présentation du guide pratique des soins au nouveau-né en maternité (réactualisation 2013)

Présentation : Mme Ariane CAVALIER

Pédiatre - CHIBT Sète

*



Place du reflet ictérique dans le dépistage en maternité

Présentation : Dr Anne CORTEY
Pédiatre – Centre national de référence en hématologie périnatale

CHU Trousseau - Paris

*



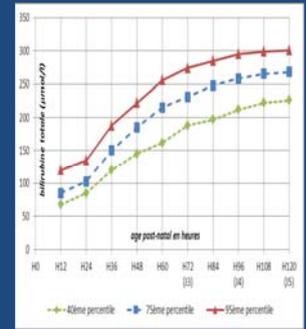
Ictère néonatal Hyperbilirubinémies non conjuguées

Des clefs pour la prise en charge

Dr Anne Cortey
Pédiatre
Centre National de Référence en Hématologie Périnatale,
Unité Clinique
Pôle Périnatalité CHU-Est Parisien
Hôpital Broca, Paris 12
anne.cortey@trs.aphp.fr

La bilirubinémie évolue physiologiquement sur les premiers jours de vie

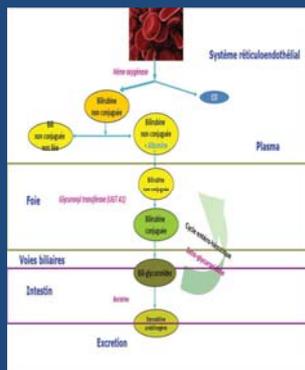
- Cinétique évolutive sur une semaine à 10 jours
- **Toute valeur de bilirubinémie s'interprète en fonction de l'âge post-natal en heure**
- Valeurs de références existent: **nomogramme** (d'après Bhutani, 1999)



Dr A. Cortey

Ictère- hyperbilirubinémies

- Ictère est un symptôme.
 - La couleur jaune de la peau et des téguments reflète une hyperbilirubinémie
 - Visible dès 80µmol/l
 - Unité: µmol/l
 - 1mg/l: 17,1µmol/l
- Le **métabolisme de la bilirubine** traverse une adaptation post-natale.
 - Trois étapes clés: production, conjugaison, élimination



Dr A. Cortey

- L'évolution de l'ictère est le plus souvent spontanément favorable sur les 15 premiers jours de vie: **hyperbilirubinémie physiologique**

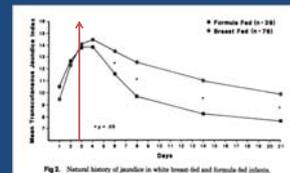


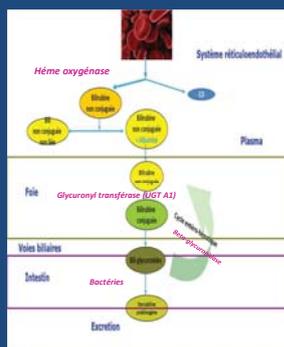
Fig 2. Natural history of jaundice in white breast fed and formula fed infants.

- Sortie de mater même à J3 est anticipée par rapport à l'évolution physiologique de la bilirubinémie du Nné
- **Hyperbilirubinémie pathologique**: valeur de bilirubinémie dépassant 95^{ème} percentile pour l'âge post-natal en heure

Dr A. Cortey

Métabolisme de la bilirubine du nouveau-né

- **Étapes limitantes** avec maturation post-natale différente d'un sujet à l'autre
- **Déséquilibre physio**:
 - Production augmentée
 - Élimination diminuée
- **Ictère est très fréquent et dans 99% des cas à bilirubine non conjuguée ou libre**



Dr A. Cortey

Ictère: Physiologie et pathologie

- Ictère pathologique = hyperbilirubinémie dépassant le 95^{ème} percentile
- Ne préjuge pas de la cause de l'hyperbilirubinémie

Hyperbilirubinémie non conjuguée
physiologique

Difficultés d'adaptation
(prématurité, infection, asphyxie...)

pathologie constitutionnelle ou acquise
hémolytique ou métabolique

Hyperbilirubinémie non conjuguée
pathologique
imposant un traitement

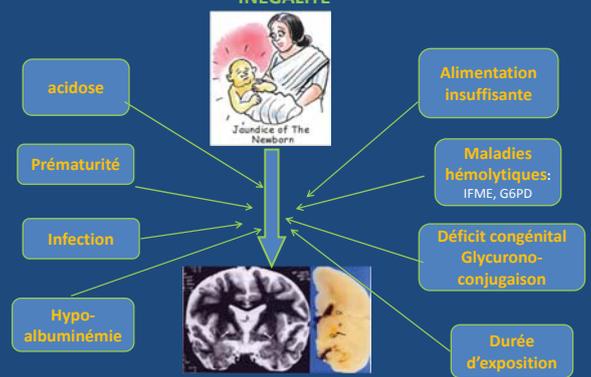
Dr A. Cortey

S'orienter face à un ictère

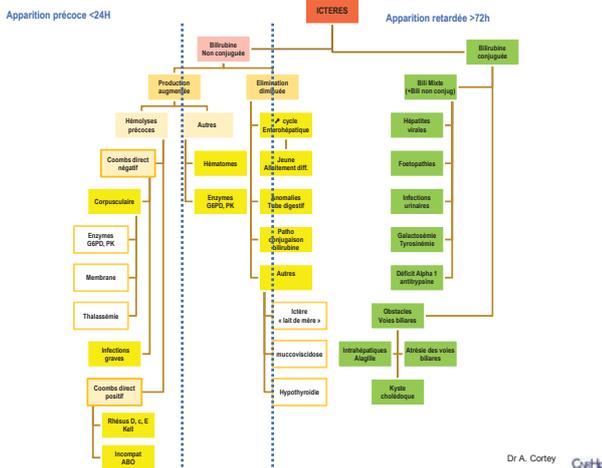
- **Ictère à bilirubine libre ou non conjuguée:**
 - Le plus fréquent :99% des ictères du nouveau-né
 - Risque neuro-toxicité de la bilirubine: ictère nucléaire
- **Ictère à bilirubine conjuguée ou directe**
 - Rare
 - Le plus souvent début retardé ou ictère trainant
 - Risque: retard au diagnostic et à la prise en charge: atresie des voies biliaires
- ⇒ un bilan d'ictère surtout après 8j de vie comprend un dosage de bilirubine totale ET de bilirubine conjuguée

Dr A. Cortey

Toxicité neurologique de la bilirubine: Conditions cliniques et biologiques aggravant le risque INEGALITE



Dr A. Cortey



Dr A. Cortey Cnifp

Encéphalopathies hyperbilirubinémiques chroniques

- **Ictère nucléaire:**
 - dystonie, athétose,
 - Surdité centrale
 - paralysie oculomotrice
 - dysplasie de l'émail.
- **Bilirubin induced neurological dysfunctions: BIND**
 - altérations oculomotrices minimes
 - atteinte auditive modérée
 - petites altérations dans la motricité fine, Trémulations, maladresse
 - déficits d'apprentissage



Première cause d'encéphalopathie évitable

Dr A. Cortey

Hyperbilirubinémie sévère??

- **Canada:**
 - Dosage de bilirubine totale (BTS) > 340µmoles/l durant les 28 premiers jours de vie
- **AAP:**
 - dosage de bilirubine totale > 425µmol/l dans les 28 premiers jours de vie
 - = hyperbilirubinémie critique du Canada
- **Conséquences: interaction bilirubine –cerveau**
 - Plus de ¾ des « ictères nucléaires » ont une BTS > 515µmol/l et 2/3 > 600µmol/l.
 - Pas de valeur seuil précise
 - Pas de mécanisme univoque

Dr A. Cortey

Le diagnostic de lésions neurologiques chroniques par hyperbilirubinémie repose sur association de signes cliniques à d'autres indices

- **Anamnèse évocatrice**
 - Hyperbilirubinémie sévère
 - Signes neurologiques d'Encéphalopathie Hyperbilirubinémique Aigue (EHA):
 - Eveil
 - Tonus
 - Cri et pleurs
- **PEA du tronc cérébral**
- **IRM cérébrale**

Dr A. Cortey

Hyperbilirubinémies $\geq 340\mu\text{mol/l}$; ≤ 17 CNRHP IdF : comparaison séries (rhésus exclus)



- **Hyperbilirubinémies sévères >340 μmol/l (« évènement sentinelle »)**
- **Augmentation franche du nombre des hyperbilirubinémies majeures entre les deux séries (mêmes modalités de recueil de données)**

5 ictères nucléaires identifiés en un an en Ile de France sur 2010-2011

Dr A. Cortey

CNRHP

Dépistage de l'ictère

- **But du dépistage:** Dépister les nouveau-nés à risque d'hyperbilirubinémie sévère:
 - précoce
 - Après la sortie de maternité
- **s'organiser pour un dépistage efficace?**
 - **Penser « ictère » tous les jours chez tous les nouveau-nés**
 - **Rechercher facteurs de risque dans « l'histoire »** de chaque nouveau-né
 - **Synthèse de l'ictère avant la sortie**
 - Définir la physiopathologie
 - Pour anticiper l'évolution

Dr A. Cortey

CNRHP

Ictère nucléaire : niveau de défaillances identifiés!

D'après Bhutani VK et Johnson I.

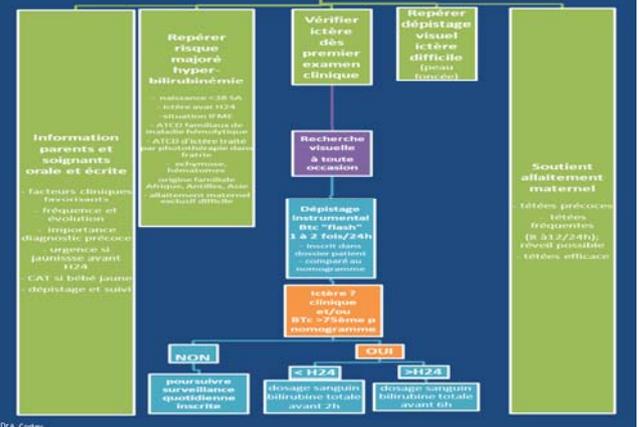
| Niveaux de défaillance | Causes racines des ictères nucléaires |
|--------------------------------|---|
| Etablissements de santé | Sortie précoce mater avant jugement possible évolution ictère Pas de continuité de prise en charge dyade mère-enfant dans premiers 10j |
| Parcours de soin | Méconnaissance de l'ictère par les professionnels et des risques de l'hyperbilirubinémie Pas d'évaluation systématique de l'ictère pendant le séjour en maternité et avant sortie Difficultés d'accès aux soins adaptés après sortie avec réseau de suivi pauvre ou mal fiché |
| Famille et société | Progression de l'allaitement maternel sans structure organisée de soutien Information parentale défaillante |



Dr A. Cortey

CNRHP

Surveillance organisée de l'ictère



Dr A. Cortey

Recommandations pour la prévention de l'ictère nucléaire 10 Eléments-Clés

(Académie Américaine de Pédiatrie, 2004)

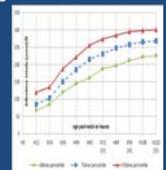
- **Promouvoir un allaitement de bonne qualité**
- **Etablir dans toute unité néonatale des « protocoles ictères »** précisant en particulier les situations où les puéricultrices peuvent prélever un dosage de bilirubine sans avis du pédiatre
- **Tout ictère des 24 premières heures de vie impose un dosage plasmatique de bilirubine**
- **L'estimation visuelle de l'ictère est source d'erreur surtout sur les peaux foncées**
- **Interpréter les taux de bilirubine en fonction de l'âge post-natal en heures**
- **Les enfants nés avant 38 SA en particulier en cas d'allaitement maternel sont à haut risque d'ictère sévère**
- **Assurer une évaluation rationnelle du risque d'hyperbilirubinémie sévère avant la sortie**
- **Organiser un suivi adapté en fonction de l'âge de sortie de la maternité et de l'évaluation du risque d'ictère sévère**
- **Donner aux parents une information orale et écrite « ictère »**
- **Instaurer un traitement adapté de l'ictère dès l'indication posée**

Dr A. Cortey

CNRHP

Quantifier la bilirubinémie

- **Visuel:** oui mais jamais seul
- **Instrumental** oui mais:
 - Corrélation promise non applicable à un individu
 - Non valable dans les 24h après photothérapie
 - **Impose un dosage sanguin si:**
 - Valeur = ou > 75^{ème} p. du nomogramme
 - Valeur dépassant 250 μmol/l
 - Pas de réponse : clignotant

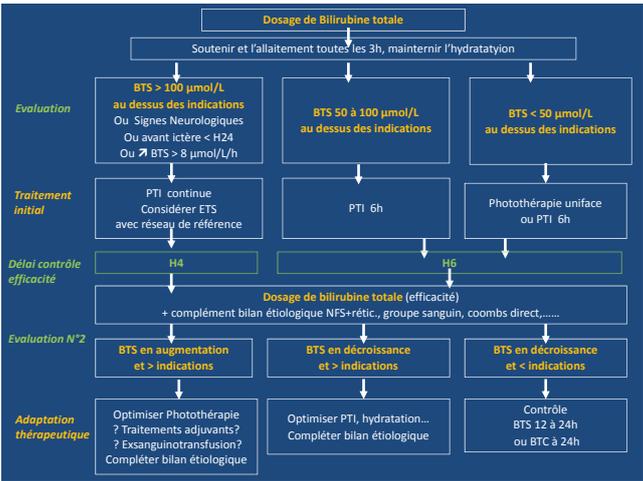


- **Dosage sanguin:**
 - Bilirubine totale (+ conjuguée)
 - Associé à :
 - NFS, réticulocytes
 - Groupe sanguin, coombs direct (TDA) du nouveau-né confrontés au groupe sanguin et RAI maternelles
 - Selon contexte : ionogramme, CRP, G6PD, PK, pathologie de membrane

Dr A. Cortey

Photothérapie intensive: une irradiance (>30µW/cm2/nm) ET une surface exposée maximale

Dr A. Cortey



LED and « tissage spécial » de fibres optiques (Brochier technologies lightex®)

Facilite l'accès à une photothérapie efficace

Tous les enfants !!

- Crigler Najjar

3-4mW/cm2, 2.5mW/cm2, 1.5mW/cm2

Blissoft CE®, Neomedlight®, mediprema®

Exsanguino-transfusion du nouveau-né

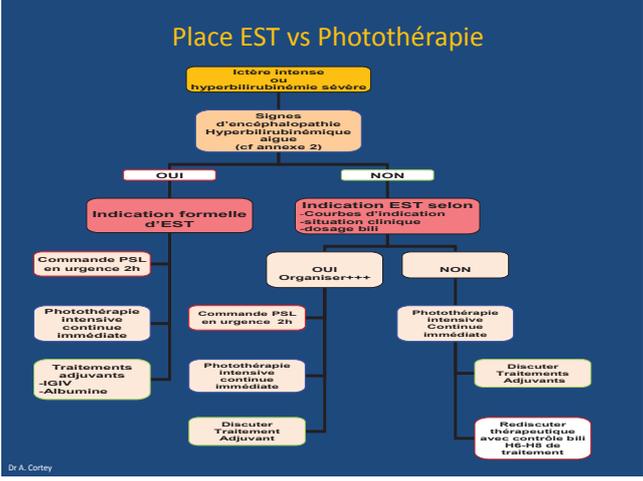
- Objectif et indication:
 - prévenir ou corriger une hyperbilirubinémie évolutive associée le plus souvent à une anémie +/- éliminer des Ac
 - Formelle si signes neurologiques associés
- Comment ?
 - Transfusion d'échange volume à volume de 160 à 200 ml/kg en sang total reconstitué (CGR+PFC)
 - Morbidité et même mortalité à considérer+ délai+++

Evolution des exsanguinotransfusions néonatales au CHP puis CNRHP depuis 1960

Photothérapie: comment prescrire ?

- Dose donc type de dispositif et durée
 - Dosage sanguin de bilirubine
 - Etiologie évoquée : hémolyse??
 - Efficacité attendue ou théorique
- Surveillance
 - Effets secondaires:
 - lunettes
 - Monitoring fonction vitale
 - température
 - Efficacité: Dosage de bilirubine à 6h du début du traitement

Courbes d'indications de photothérapie intensive pour le nouveau-né de 35 SA et plus (d'après AAP 2004)



Hyperbilirubinémie: Thérapeutiques alternatives ou associées?

- **Phénobarbital?**
 - administration maternelle dans les maladies rhésus ?
- **Hydratation mais surtout Alimentation régulière** (Lutte contre les pertes insensibles augmentées, facilite élimination urinaire de la bili métabolisée, limite le cycle entéro-hépatique)
 - Favoriser l'allaitement maternel « efficace »
- **Immunoglobulines intraveineuses:** 0,5-1g/kg, renouvelable 1 à 2 fois
 - Bloque l'hémolyse si immunologique
 - Peut éviter une EST mais..... pas 100% efficacité et produit rare et cher
 - Donc limiter indication
- **Albumine:** 1,5g/kg sur 4H
 - mobilise la bili tissulaire
 - Thérapeutique visant à renforcer le potentiel de défense de l'enfant face à la bilirubine
 - Hyperbili sévère et terrain fragile/toxicité bili ou délai traitement

Dr A. Cortey

CHU de
Nantes

Tout ictere peut être considéré de façon rationnelle

- **Ne pas banaliser et ne pas diaboliser !!!**
- **Raisonnement en continuum depuis le dépistage jusqu'au suivi**
- **Ne pas oublier:**
 - La physiologie: métabolisme évolutif de la bilirubine
 - L'inégalité des enfants face à la bilirubine
 - L'importance de l'allaitement soutenu qui « marche »
 - Les limites du dépistage visuel
- **Utiliser les bons outils**
 - Facteurs de risque hyperbilirubinémie sévère
 - Quantification bilirubinémie interprétée
 - en âge post-natal
 - En référence au nomogramme
 - Courbe d'indication de traitement
 - «Étiquette» physiopathologique et étiologique
 - Information des parents



Dr A. Cortey

Organiser sortie de maternité

- **Evaluation rationnelle risque hyperbilirubinémie sévère avant sortie**
 - Place dosage bili sur Nomogramme + cinétique
 - Age gestationnel ≥ 38 SA
 - Autres facteurs clinique de risque
 - Age post-natal : HAS
- **Information des parents et carnet de santé**
- **Visite de suivi**
 - Evaluation alimentation
 - Examen clinique avec pesée
 - Quantification ictere :BTc ou BTS

| | <40 ^{se} P | 40-75 ^{se} P | 75-90 ^{se} P | >90 ^{se} P |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 26-37 SA 40% FDR | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | | |
| 28-37 SA 40% FDR | 4-4h Si S. Stc Si S. Pr | 24h-48h Si S. Stc Si S. Pr | BTc | |
| 28-37 SA 40% FDR | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | BTc + Phototherapie | |
| 28-38 SA 20% FDR | 48h-72h Si S. Stc Si S. Pr | 24h-48h Si S. Stc Si S. Pr | g 24h Si S. Stc Si S. Pr | BTc + Phototherapie |
| 28-38 SA 20% FDR | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | Clinique (+ alim) + BtC/BTS | |
| 28-38 SA 20% FDR | 48h-72h Si S. Stc Si S. Pr | 48h-72h Si S. Stc Si S. Pr | 24h-48h Si S. Stc Si S. Pr | |

BTc: facteur de risque d'hyperbilirubinémie sévère; S. Pr: Soins post-nataux de maternité (HAS 2014); S. Stc: Soins standard de maternité (HAS 2014); Stc: Soins standards; BTc: dosage sanguin de bilirubine totale; alim: évaluation de l'allaitement et de l'alimentation; P: percentile du référentiel des bilirubinémies nominales d'après l'Algorithme VLB et co.



Dr A. Cortey

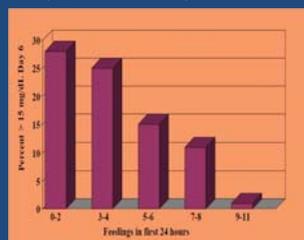
Allaitement maternel et ictere

Ictère au lait de mère?

- Bébé en pleine santé avec une « très » belle courbe de poids
- Jamais avant 5 jours de vie
- Beaucoup plus rare que ictere par allaitement insuffisant.
- Jamais d'ictère nucléaire même si taux peuvent atteindre 300 à 340 $\mu\text{moles/l}$
- Diagnostic d'élimination
 - Pas de chauffage de lait
 - Pas d'interruption allaitement
 - Indication PT idem

- $\uparrow\uparrow$ nbre de tétées avant H24
 \Rightarrow $\downarrow\downarrow$ risque de d'hyperbili > 250 $\mu\text{moles/l}$

(Yamauchi, 1990, Pediatrics)



Dr A. Cortey

CHU de
Nantes

L'accouchement physiologique : « main stream » ou vrais bénéfices ?

Présentation : Mme Béatrice BABY-LAFON
Sage-Femme – CH Beauvais

*



Evaluation de la douleur aiguë du nouveau-né par ses parents

Présentation : Dr Séverine CHALIES
Pédiatre – Service néonatalogie – CH Perpignan

*



EVALUATION DE LA DOULEUR AIGUE DU NOUVEAU-NE PAR SES PARENTS

Dr Séverine CHALIES
Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier de Perpignan

INTRODUCTION

La nécessité de prendre en charge la douleur du nouveau-né n'est actuellement plus débattue, que ce soit en service de néonatalogie ou en maternité. Cela n'a cependant pas toujours été le cas.

On a longtemps pensé que le nouveau-né et le nourrisson ne pouvaient pas ressentir la douleur, ou que si tel était le cas, ces expériences douloureuses des premiers jours n'étaient pas mémorisées. On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien. Le nouveau-né, qu'il soit à terme ou prématuré, est tout à fait apte à percevoir la douleur. Les expériences ont montré que l'ensemble des structures neuroanatomiques nécessaires à la détection et à la transmission de l'influx nociceptif sont fonctionnelles chez le fœtus vers la 26^{ème} semaine de vie fœtale. Par contre, les mécanismes inhibiteurs de la transmission des stimuli nociceptifs sont immatures à la naissance, suggérant ainsi que la douleur puisse être perçue plus intensément chez le nouveau-né que chez le grand enfant (1).

On a également pu démontrer que de multiples événements stressants et douloureux subis par les nouveau-nés prématurés provoquent non seulement des changements aigus de leur comportement, mais engendrent aussi des conséquences à long terme à la fois sur leur développement neurosensoriel et sur leur comportement (1,2, 3, 4). Ainsi l'étude spectroscopique du cerveau du bébé prématuré a montré que des procédures douloureuses subies en période néonatale entraînaient des modifications de la substance blanche et grise. (5).

Dans ce contexte, la prise en charge de la douleur chez le nouveau-né, et particulièrement chez le prématuré, apparaît comme une double obligation, à la fois humaine, mais aussi pour éviter les conséquences néfastes à long terme sur le développement de ces bébés. Cette prise en charge comprend des moyens dits non pharmacologiques, de nature environnementale (lumière douce...) ou comportementale (solutions sucrées, succion non nutritive, contact en peau à peau, allaitement maternel). Ces mesures sont complémentaires, et ont bien démontré leur efficacité sur la prévention et le traitement de la douleur (1,6).

Mais la problématique n'est pas simple. D'une part, car les gestes douloureux réalisés en période néonatale sont nombreux, et souvent nécessaires. L'étude EIPPAIN, menée en 2005, chez 430

nouveau-nés admis en unité de néonatalogie, retrouvait durant les 14 premiers jours de vie pas moins de 115 procédures douloureuses en tout, soit en moyenne 16 par jour d'hospitalisation (7). D'autre part, car cette douleur chez le nouveau-né reste difficile à reconnaître, et ce malgré les nombreux outils mis à disposition des soignants. Beaucoup de signes côtés sont non spécifiques à la douleur, il existe actuellement plus de 40 outils permettant d'évaluer la douleur du nouveau-né, qu'elle soit aiguë (NFCS, échelle DAN, PIPP, ...) ou chronique (échelle EDIN, score d'Amiel-Tison...) (8,9). Chacune repose sur l'observation attentive du nouveau-né (incapable, contrairement à l'enfant plus grand, d'exprimer verbalement sa sensation douloureuse) par le soignant, généralement l'infirmière, considérée comme la plus proche du nouveau-né, et donc celle qui le connaîtrait le mieux.

L'émergence des soins de développement, avec notamment le programme NIDCAP, a fait basculer ce postulat : les parents apparaissent désormais comme de véritables partenaires de soins, invités à participer autant que possible à la prise en charge de leur bébé. Il nous a donc semblé évident que leur implication pouvait être utile dans l'évaluation de la douleur ressentie par leur bébé.

L'objectif principal de ce travail était de comparer l'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né, entre parents et soignants (infirmières et médecins).

Les objectifs secondaires étaient :

- de faire un état des lieux de la prise en charge de la douleur dans notre unité (systématisation de l'évaluation de la douleur et des mesures préventives),
- d'impliquer les parents dans la prise en charge de leur bébé,
- de rédiger des protocoles de prise en charge de la douleur propres au service.

METHODOLOGIE

Cette étude était prospective, uni centrique, non interventionnelle, réalisée dans les différentes unités du service de Néonatalogie du CH Perpignan (réanimation, prématurés, chambres mère-enfant et unité kangourou) entre mars et avril 2013.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- tout nouveau-né hospitalisé dans le service, à terme ou prématuré, quel que soit son âge postnatal,
- devant subir une procédure douloureuse aiguë (prélèvement sanguin veineux ou capillaire, pose de sonde nasogastrique, injection intramusculaire ou sous-cutanée...).

Déroulement de l'étude

Pour chaque enfant, au moins un des parents était vu en entretien avant l'évaluation afin d'expliquer le déroulement de l'étude. Son consentement signé de participation à l'étude était recueilli.

Ensuite, la douleur était évaluée simultanément lors du geste douloureux par le parent, le médecin et une infirmière (celle réalisant le geste ou le cas échéant une de ses collègues) à l'aide de l'échelle DAN (Douleur Aiguë du Nouveau-né). Chacun établissait son score séparément.

Les protocoles habituels de prise en charge de la douleur étaient appliqués.

Tableau I. Echelle Douleur Aiguë du Nouveau-né (DAN)

| | | COTATION |
|---|--|----------|
| | | Geste |
| REPOSES FACIALES | | |
| • Calme | | 0 |
| • Pleurniche avec alternance de fermeture et ouverture douce des yeux. | | 1 |
| • Déterminer l'intensité d'un ou plusieurs des signes suivants : Contraction des paupières, froncement des sourcils, ou accentuation du sillon naso-labiaux. | | |
| - Légers, intermittents avec retour au calme | | 2 |
| - Modérés | | 3 |
| - Très marqués, permanents | | 4 |
| MOUVEMENTS DES MEMBRES | | |
| • Calmes ou mouvements doux | | 0 |
| • 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. | | |
| - Légers, intermittents avec retour au calme | | 1 |
| - Modérés | | 2 |
| - Très marqués, permanents | | 3 |
| EXPRESSION VOCALE DE LA DOULEUR | | |
| • Absence de plainte | | 0 |
| • Gémit brièvement. Pour l'enfant intubé, semble inquiet. | | 1 |
| • Cris intermittents. Pour l'enfant intubé, mimique de cris intermittents. | | 2 |
| • Cris de longue durée, hurlement constant. Pour l'enfant intubé, mimique de cris constant. | | 3 |
| TOTAL : | | |

Le score maximal est de 10.

On parlera de douleur faible pour un score compris entre 2 et 4 , modérée entre 5 et 7, et intense entre 8 et 10.

ANALYSE STATISTIQUE

Une analyse descriptive de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane et des valeurs minimales et maximales.

La comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide des tests de comparaison de moyennes (Student ou Wilcoxon en fonction de la distribution) pour les variables quantitatives.

L'association entre les différentes variables continues a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson.

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9 (SAS Institute, Cary, N.C.).

RESULTATS

Un total de 21 procédures douloureuses a pu être évalué.

Le terme de naissance moyen était de 35 SA (minimum 29 SA, maximum 41 SA), avec une médiane à 34 SA.

Les enfants étaient en moyenne évalués à 15 jours de vie (minimum 1, maximum 68 jours), avec une médiane à 6 jours de vie.

Treize évaluations (61.9%) ont eu lieu en secteur « classique » de néonatalogie (réanimation ou prématurés), 7 (33.3%) en unité kangourou, et 1 (4.8%) en chambre mère-enfant.

Concernant le geste évalué, il s'agissait le plus souvent (38.1%) d'un prélèvement sanguin veineux.

Les autres situations se répartissaient entre 28.6% de prélèvement capillaire (test de dépistage néonatal, gaz du sang ou glycémie), 19% d'injection sous-cutanée, 4.8% de pose de voie veineuse, 4.8% pose de sonde nasogastrique et 4.8% d'injection intramusculaire (vaccination).

Toutes les procédures s'accompagnaient de mesures de prévention de la douleur, associant saccharose et succion dans 47.6% des cas (soit 10 enfants sur 21), saccharose, succion et emmaillotage dans 38.1% des cas (8 enfants), emmaillotage seul dans 4.8% des cas (1 enfant) et patch de lidocaïne avec saccharose et succion dans 9.5% des cas (2 enfants).

La douleur était le plus souvent (71.4%) évaluée par la mère, parfois (19%) par le père ou par les deux parents (9.5%).

Au total 7 médecins et 14 infirmières ont pu évaluer la douleur des enfants selon la méthodologie d'étude.

Tableau 2 : Cotation de la douleur selon l'évaluateur

| | Parent: n (%) | Infirmière: n (%) | Médecin: n (%) |
|--------------------|---------------|-------------------|----------------|
| Absence de douleur | 9 (42,9) | 9 (42,9) | 8 (38,1) |
| Douleur faible | 6 (28,6) | 9 (42,9) | 7 (33,3) |
| Douleur modérée | 4 (19) | 3 (14,3) | 6 (28,6) |
| Douleur intense | 2 (9,5) | 0 (0) | 0 (0) |

Tableau 3 : Coefficient de corrélation (p) entre les différents évaluateurs

| | Parents | Infirmières | Médecins |
|-------------|---------|-----------------|---------------|
| Parents | | 0,83 (< 0,0001) | 0,72 (0,0002) |
| Infirmières | | | 0,74 (0,0001) |
| Médecins | | | |

DISCUSSION

Notre effectif était faible, ceci s'expliquant par une activité relativement réduite dans l'unité durant la période d'étude, mais aussi par la difficulté de pouvoir réunir parent, médecin et infirmière sur un même temps d'observation « pré-programmé ».

Cette étude nous a cependant permis de montrer que la douleur aiguë du nouveau-né était perçue de façon similaire par les parents et les soignants (coefficient de corrélation toujours compris entre 0,7 et 0,9). Ceci a été le cas lorsque l'on comparait les scores entre parents et infirmières (0.83), parents et médecins (0.72) et entre infirmières et médecins (0.74). Ce coefficient a d'autant plus de valeur dans cette étude que notre effectif était faible, et qu'il devient habituellement significatif quand la taille de l'échantillon augmente.

Les parents semblent donc avoir une bonne connaissance de leur enfant, similaire à celle des soignants. Ces résultats plaident en faveur d'une implication plus importante des parents dans la prise en charge quotidienne de leur bébé. Il s'agit d'une demande de plus en plus fréquente de la part des parents d'enfants hospitalisés en service de néonatalogie, qu'il convient de prendre en compte (10,11,12). Pour preuve de l'implication « soignante » des familles, aucun parent n'a refusé de participer à l'étude. De façon réciproque, les remarques d'observation « de sémiologie douloureuse » par les parents devraient recevoir la même écoute et réponse thérapeutique que celles des soignants. Les soins de développement s'inscrivent directement dans cette ligne. Nos nouveaux locaux, dotés de chambres individuelles, devraient nous permettre d'optimiser nos prises en charges antalgiques.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de douleur intense. Ceci peut s'expliquer par le fait que toutes nos procédures s'accompagnaient de mesures préventives de la douleur, en accord avec les recommandations actuelles (1). Une des limites de notre travail est l'absence de nouveau-né intubé posant le problème de gestes réputés très douloureux (aspiration trachéale notamment).

Ce travail nous a également permis de faire un état des lieux de la prise en charge de la douleur dans notre service et une amorce d'évaluation de nos pratiques professionnelles en terme d'antalgie. L'échelle jusqu'à présent utilisée pour évaluer tous les types de douleurs des nouveau-nés hospitalisés était l'EDIN, alors qu'elle n'est adaptée qu'aux douleurs chroniques. L'échelle DAN n'était utilisée, mais a d'emblée été adoptée et diffusée au sein de l'équipe infirmière.

Ce travail nous a également permis de constater qu'il n'existait pas de protocole formalisé de prise en charge de la douleur dans le service. Son évaluation n'était pas systématique, et les mesures préventives à mettre en œuvre non précisées et laissées au libre arbitre de chaque praticien. Il a donc été décidé une évaluation systématique du score de douleur à l'aide de l'échelle DAN à l'entrée de chaque nouveau-né dans le service, ainsi que la rédaction de protocoles de prise en charge de la douleur.

Cette étude a suscité un véritable engouement dans le service, tous les médecins ont accepté d'y participer. Les infirmières ont manifesté un intérêt marqué pour le projet, malgré le fait que cela impliquait qu'elles soient observées pendant leurs soins, à la fois par les parents et les médecins.

Les appréciations des parents ont été positives, soulignant régulièrement le savoir-faire de l'infirmière.

CONCLUSION

Notre travail a permis de montrer que la douleur aiguë n'était pas perçue différemment par les parents et les soignants de notre équipe.

Nous avons également constaté une prise en charge de la douleur satisfaisante dans le service, avec des mesures préventives systématiquement appliquées, et l'absence de douleur intense retrouvée lors des évaluations.

Ces arguments plaident pour une implication toujours plus importante des parents dans la prise en charge de leur enfant. Cette démarche est déjà en partie acquise dans notre centre depuis la mise en place des soins de développement il y a déjà plusieurs années, mais qu'il conviendra de conforter. La nouvelle organisation architecturale de notre service, dotée de chambres spacieuses et individuelles, s'y prête tout particulièrement. Un groupe de travail porteur du projet « soins de développement » est déjà à l'œuvre.

REFERENCES

1. Carbajal R. [Nonpharmacologic management of pain in neonates]. *Arch Pediatr*. 2005 Jan;12(1):110-6.
2. Puchalski M, Hummel P. The reality of neonatal pain. *Adv Neonatal Care*. 2002 Oct;2(5):233-44
3. Whitfield MF, Grunau RE. Behavior, pain perception, and the extremely low-birth weight survivor. *Clin Perinatol*. 2000 Jun;27(2):363-79.
4. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol*. 2002 Sep;29(3):373-94
5. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, Gover A, Synnes AR, Miller SP. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):385-96. doi: 10.1002/ana.22267.
6. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD001069.
7. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, Lenclen R, Coursol A, Hubert P, de Saint Blanquat L, Boëlle PY, Annequin D, Cimerman P, Anand KJ, Bréart G. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):60-70.
8. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):283-8.
9. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004 Jun;4(3):126-40.

10. Franck LS, Oulton K, Nderitu S, Lim M, Fang S, Kaiser A. Parent involvement in pain management for NICU infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):510-8. doi: 10.1542/peds.2011-0272.
11. Cleveland LM. Parenting in the neonatal intensive care unit. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008 Nov-Dec;37(6):666-91.
12. Franck LS, Oulton K, Bruce E. Parental involvement in neonatal pain management: an empirical and conceptual update. *J Nurs Scholarsh*. 2012 Mar;44(1):45-54.

Quelles nouvelles modalités pour l'entretien prénatal ?

Présentation : * Mme Aurore DEFRANCE
** Dr Christophe MILESI

* Elève Sage-Femme – CHRU Montpellier
** Pédiatre – Service Pédiatrie Néonatale et Réanimations – CHRU Montpellier

*



Visualisation d'un film informatif

Et

Diminution de l'anxiété provoquée par une menace d'accouchement prématuré

23/05/2014 1

L'entretien anténatal pédiatrique a pour but d'améliorer les connaissances des futurs parents sur la prématurité:

- Les compétences du NN selon l'âge gestationnel,
- Son pronostic à court et moyen terme,
- Sa prise en charge dans le service.

→ **diminuer leur anxiété.**

Il dure en moyenne 30 à 45min.



Introduction Méthodes Résultats Analyses Discussion

Type d'étude:
Etude observationnelle de type avant/ après
Au CHRU de Montpellier.

Problématique:
Chez les mamans allitées, quelle forme d'information anténatale serait le plus à même de diminuer leur anxiété?

Objectifs:
Comparaison du niveau de stress STAI avant et après 2 types d'informations (entretien seul vs film et entretien).

Population:
Toutes les patientes hospitalisées en service de GHR et allitées pendant la période d'information.



Introduction Méthodes Résultats Analyses Discussion

Outils:
→ **STAI (State Trait Anxiety Inventory)**

Questionnaire d'auto-évaluation en 2 échelles

- **Échelle anxiété-état**= état émotionnel lié à une situation particulière
- **Échelle anxiété-trait**= trait de personnalité

→ **seuil d'anxiété: score > ou = 40**

Dessin de l'étude:

Introduction Méthodes Résultats Analyses Discussion



23/05/2014 5

• De Juillet à Août 2013 → 25 patientes recrutées:

- 11 MAP
- 9 RPM
- 3 RCIU
- 2 pour MTR sur placenta praevia

Age maternel = **16 et 44 ans**
Age gestationnel = **23SA+6J et 35SA+1J**

• D' Octobre à Décembre 2013 → 24 patientes recrutées:

- 9 MAP
- 5 RPM
- 6 RCIU
- 2 pour MTR sur placenta praevia
- 1 Pré Eclampsie
- 1 pour CU sur Hydramnios

Age maternel = **21 et 43 ans**
Age gestationnel = **24SA+4J et 34SA+5J**



Introduction Méthodes Résultats Analyses Discussion

Pas de différence entre les populations:

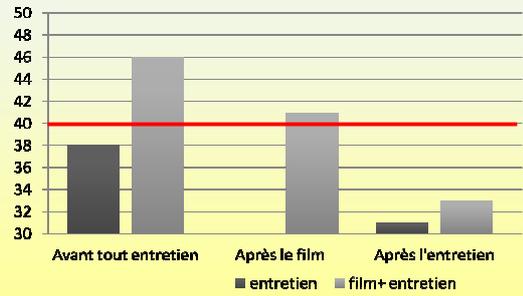
| | Entretien seul n=25 | Film et entretien n=24 | p |
|-------------------|------------------------|---------------------------|------|
| STAI état initial | 38 (12) | 46 (12) | 0,14 |
| STAI trait | 35 (8,1) | 35,5 (7,34) | 0,46 |
| Age maternel | 29,5 (7) | 29,5 (5,4) | 0,76 |
| Age gestationnel | 31 (3,11) | 29 (2,82) | 0,2 |
| MAP | 14 (56%) | 10 (42%) | 0,39 |
| Primipare | 12 (46%) | 15 (62,5%) | 0,39 |

Comparaison du STAI état initial en fonction de la gestité et de la parité:

| | STAI état Primi | STAI état Multi | p |
|---------------|--------------------|--------------------|--------------|
| Gestité | 43 (13) | 38 (10) | 0,18 |
| Parité | 48 (12) | 37 (9,25) | 0,003 |

Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion

Evolution du STAI en fonction des interventions entre les 2 groupes:



Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion

- Hospitalisation pr MAP= **situation première de stress**
- Score moyen **STAI état** pr la population globale= **42,7**
- Score moyen **STAI trait**= **35,99**.

- Entretien anténatal pédiatrique diminue l'anxiété maternelle
- Population E.

- **Biais**= Anxiété de départ pour la population F+E
- Annonce visualisation du film

- Population F+E = score **STAI état** = **diminution significative**
- Population E= **STAI état** = **tendance à la diminution**.
- Question: l'avis des mères?

Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion

Le film est mis à disposition dans le service de GHR.

Les sages femmes prenant en charge les patientes hospitalisées en MAP participent en collaboration avec le pédiatre dans l'information sur la prématurité.



Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion

Appels téléphoniques 4 à 6 mois + tard:

Population E= 18 patientes /25

→ **Accouchement**= 10 <34SA dont 1 décès, 5 entre 34 et 37SA, 10 >37SA

→ **PPQ (vécu de l'acct)**= 1 a un seuil >5

→ **Appréciation patientes**=
entretien important pour la compréhension
+ les rassure



Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion

Appels téléphoniques 4 à 6 mois + tard:

Population F+E= 16 patientes/24

→ **Accouchement**= 13 < 34SA dont 3 décès, 4 entre 34 et 37SA, 7 >37SA, 2 perdues de vue

→ **PPQ (vécu de l'acct)**= 6 ont un seuil >5

→ **Appréciation patientes**=
- **Anxiété** générée par le film (Mise en situation)
- mais **outil important associé à l'entretien** pour la compréhension

Introduction > Méthodes > Résultats > Analyses > Discussion