



DCEM2

**CHIRURGIE
PÉDIATRIQUE
IMAGERIE MEDICALE
GÉNÉTIQUE**

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

**I. BELLAGHA, L. BEN HASSINE, L. BEN JEMAA, H. BOUTHOUR, H. CHAABOUNI,
M. CHAABOUNI, A. CHARIEG, Y. GHARBI, S. GHORBEL, M. GUESMI, M. HAMZAOUI, Y. HLEL,
S. JLIDI, N. KAABAR, R. KHEMAKHEM, H. LOUATI, R. MRAD, L. HILA, L. KRAOUA H, JILANI,
F. NOUIRA, S. SAHLI, N. SGHAIRON**

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

www.fmt.rnu.tn

PLAN

Traumatismes de l'abdomen	Traumatologie	3
Malformations broncho-pulmonaires	Pathologie du thorax	8
Pathologies de l'œsophage chez l'enfant	Pathologie du thorax	14
Pathologies du canal péritonéo-vaginal	Pathologie de l'appareil uro-génital	19
Cryptorchidie, ectopie testiculaire	Pathologie de l'appareil uro-génital	25
Pathologies de la verge chez l'enfant	Pathologie de l'appareil uro-génital	29
Uropathies malformatives	Pathologie de l'appareil uro-génital	34
Sténose du pylore	Pathologie abdominale	46
Occlusions néonatales	Pathologie abdominale	50
Urgences chirurgicales néonatales,	Pathologie abdominale	59
Maladie de hirschsprung	Pathologie abdominale	67
Invagination intestinale aiguë	Pathologie abdominale	75
Masses abdomino-pelviennes	Pathologie abdominale	85
<hr/>		
Imagerie des masses abdominales chez l'enfant	Imagerie médicale	94
Imagerie des uropathies malformatives	Imagerie médicale	102
Outils diagnostiques en cytogénétique	Génétique	110
Les maladies par aberration chromosomique	Génétique	118
Génétique des populations et consanguinité	Génétique	130
Les anomalies du développement	Génétique	135
Prévention des maladies héréditaires et conseil génétique	Génétique	140
Diagnostic prénatal	Génétique	147

TRAUMATISMES DE L'ABDOMEN CHEZ L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les différentes circonstances de survenue d'un traumatisme de l'abdomen chez l'enfant et leurs fréquences respectives.
- 2- Identifier, par l'interrogatoire et l'examen physique, les mécanismes lésionnels d'un traumatisme de l'abdomen chez l'enfant, en considérant les particularités de ce dernier.
- 3- Diagnostiquer les détresses vitales par ordre de gravité dans le cadre d'un poly traumatisme, chez un enfant porteur d'un traumatisme abdominal.
- 4- Réaliser un examen clinique méthodique chez un enfant traumatisé de l'abdomen.
- 5- Indiquer les examens complémentaires nécessaires selon les données cliniques, en cas de traumatisme abdominal chez l'enfant.
- 6- Rassembler les éléments de décision au terme des données cliniques et des résultats des examens complémentaires indiqués devant un traumatisme de l'abdomen chez l'enfant.
- 7- Poser les indications thérapeutiques devant un traumatisme de l'abdomen chez l'enfant.
- 8- Évaluer le pronostic chez un enfant ayant un traumatisme de l'abdomen isolé ou dans le cadre d'un poly traumatisme.

Connaissances préalables requises

L'étudiant doit réactiver ses connaissances préalables concernant :

- Anatomie de l'abdomen
- Anatomie du foie, de la rate et du rein

INTRODUCTION

Les traumatismes de l'abdomen chez l'enfant sont très fréquents. Ils surviennent souvent au cours d'accidents de jeux, d'accidents domestiques ou d'accidents de la voie publique. Les sévices sont eux aussi responsables de lésions abdominales et ne doivent pas être sous-estimés. Bien qu'il puisse être isolé le traumatisme de l'abdomen est souvent rencontré dans un contexte de poly traumatisme. L'accident chez l'enfant reste encore la cause majeure de décès.

1-CIRCONSTANCES DE SURVENUE

- Accidents de jeux

- Accidents de la voie publique

Avec les accidents de jeux, ils sont responsables d'environ 80 % des traumatismes de l'abdomen.

- Accidents domestiques :

Ils sont plus fréquents dans l'intervalle d'âge entre 2 et 4 ans

- Sévices et agressions sexuelles :

Il faut les rechercher au moindre doute. Ils sont responsables d'environ 6 % des traumatismes de l'abdomen.

2-MÉCANISMES DES LÉSIONS

2-1-PARTICULARITÉS DE L'ENFANT :

L'abdomen de l'enfant doit être intégré dans le complexe appelé tronc, rassemblant le thorax, l'abdomen, et le pelvis. Une lésion par contusion directe, thoracique basse, a fortiori une lésion pénétrante située en dessous de la ligne mamelonnaire

peut parfaitement léser un organe plein intra-abdominal. Les organes intra-abdominaux sont mal protégés, car la cage thoracique, en particulier les dernières côtes ne sont pas ossifiées et la paroi abdominale, elle-même, aussi bien antérieure que postérieure, vu la faible épaisseur musculaire ne permet aucune réelle protection. C'est ainsi que le rein est considéré comme un organe abdominal chez l'enfant du fait de son volume et de sa mobilité proportionnellement plus importante que chez l'adulte. Enfin, certaines malformations congénitales non encore traitées ou diagnostiquées peuvent être un facteur favorisant la lésion post-traumatique (anomalie splénique, malformation rénale, trouble de la crase sanguine).

2-2- DIFFÉRENTS MÉCANISMES LÉSIONNELS :

- a-Traumatisme direct** : réalisé lors d'une collision volontaire (sévices) ou involontaire (accident), réalise une lésion à la fois pariétale (érosion, hématome, ecchymose), mais aussi intra-abdominale par le transfert de l'énergie cinétique à l'organe intra-abdominal, à travers la paroi. Par exemple la contusion directe du duodéno-pancréas (coup de poing, guidon).
- b-Décélération brutale** : peut aussi entraîner une rupture d'organes pleins ou creux intra-abdominaux. Contusion, voire rupture du tube digestif surtout au niveau de ses deux points fixes (angle de Treitz, angle iléo-cæcal). Cette décélération s'exerçant sur un organe plein entraînera une véritable fracture de celui-ci (rate, rein, foie)
- c-Hyperpression intra abdominale brutale** : peut entraîner une rupture des parois de l'abdomen comme le diaphragme, voire le périnée au niveau de leurs points faibles respectifs : coupole gauche (non protégée par le foie), rectum ou vagin au niveau périnéal.

3-EXAMEN CLINIQUE

Il doit être complet et systématiquement réalisé en respectant la classique hiérarchie préconisée lors de la réception du traumatisé où les priorités sont l'examen respiratoire, cardio-vasculaire et neurologique. L'examen de ces appareils doit en effet permettre de faire le point rapide sur les constantes vitales et mettre en œuvre immédiatement les moyens de réanimation appropriés.

L'examen de l'abdomen n'est néanmoins pas retardé et se doit lui aussi d'être systématique.

- **L'interrogatoire** si possible, analysera les douleurs éventuelles (siège, type, intensité, facteurs de sédation), leur projection (fréquemment scapulaire en cas de traumatisme de l'étage sus-mésocolique) et le type de traumatisme.
- **L'inspection** pourra être riche d'enseignement : marques traumatiques (ceinture de sécurité, érosion, abrasion, hématome). Rythme respiratoire et mobilité respiratoire de l'abdomen. Aspect général (lividité, sueurs, circulation collatérale).
- **La palpation** des organes intra-abdominaux (rate, foie, loge rénale) devra tenir compte aussi des limites de la cavité abdominale. La recherche de douleurs costales à la palpation, et la palpation superficielle afin de vérifier la qualité de la paroi musculaire doivent être systématiques (fausse contracture abdominale).
- **L'auscultation** permettra de constater s'il existe un iléus réflexe ou l'existence de bruits anormaux intestinaux dans une aire considérée a priori comme exempte de tube digestif (aire pulmonaire).
- **La percussion** prévésicale, préhépatique à la recherche d'un hyper tympanisme (pneumopéritoine) ou d'une matité (globe vésical) devra rechercher l'existence d'un épanchement liquidien par le signe du flot.
- **L'examen des organes génitaux externes** : sang dans le scrotum, hématome des grandes lèvres, signes d'une fracture du bassin et le toucher rectal complètent cet examen clinique à la recherche de lésions périnéales (abus sexuels). Cet examen clinique devra être répété, en particulier après mise en place d'une sonde gastrique ou d'une sonde vésicale (en dehors d'une urétrorragie). Ces deux derniers gestes peuvent en effet changer radicalement les conclusions tirées de l'examen de l'abdomen. (Contracture et douleur dues à un globe vésical, à une dilatation gastrique aiguë).

4-EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Si la clinique reste souveraine dans le choix des examens complémentaires, l'expectative clinique seule n'est plus de mise. Les diagnostics trop tardifs ne peuvent plus être excusés du fait des facilités de l'imagerie actuelle.

4-1- BILAN BIOLOGIQUE :

La formule-numération sanguine, l'ionogramme et le dosage de certains enzymes (hépatiques et pancréatiques) font partie à la fois des éléments cliniques objectifs du diagnostic et de la surveillance. (État hémorragique, lésion pancréatique, équilibre hydroélectrolytique, état infectieux).

Les examens proprement radiologiques ne doivent être réalisés qu'après s'être assuré de la stabilité des constantes vitales du patient.

4-2- RADIOGRAPHIE DU THORAX :

De face toujours, de profil parfois, permet de révéler une contusion parenchymateuse, de rechercher un trouble de la ventilation, un épanchement pleural (sang et air) et une éventuelle lésion médiastinale (élargissement). La coupole diaphragmatique doit être suivie, et ce, bilatéralement.

4-3- CLICHE D'ABDOMEN SANS PRÉPARATION :

De face, couché, de profil en décubitus avec rayon horizontal (le cliché debout étant illusoire) vérifiera la bonne répartition des clartés gazeuses intra-abdominales, des ombres portées de la région hépatique ou splénique, des limites des psoas, étudiera les parois de l'abdomen : diaphragme, ceinture pelvienne, dernières côtes.

4-4- ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE :

Elle est systématiquement réalisée lors du bilan initial. La recherche d'un épanchement liquidien, de lésions parenchymateuses (hépatique, pancréatique, splénique ou rénale) pourra être effectuée. Ces lésions parenchymateuses sont en règle sous-estimées par cet examen. L'écho Doppler, en particulier, pour l'étude des loges rénales est souhaitable, car cet examen permet de vérifier l'intégrité de la vascularisation même s'il ne donne pas de renseignement fonctionnel.

Si l'échographie peut être considérée comme excellente dans la détermination de l'existence d'un épanchement liquidien à la phase initiale du bilan du polytraumatisé, elle n'est que peu contributive dans le diagnostic lésionnel, mais reste par contre, excellente dans le suivi de la lésion traumatique intra-abdominale.

4-5- SCANNER ABDOMINAL :

C'est un examen peu invasif qui réalise une analyse morphologique du parenchyme et permet une bonne description des lésions. L'injection vasculaire et l'opacification éventuelle du tube digestif autorisent l'étude fonctionnelle de la plupart des organes intra-abdominaux. La majorité des lésions est ainsi diagnostiquée avec un seul examen.

4-6- L'UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE OU L'URO-SCANNER :

Permettent de visualiser la fonction excrétoire de l'appareil urinaire supérieur devant la suspicion d'une lésion rénale.

4-7- PONCTION LAVAGE PÉRITONÉALE :

Elle n'a plus de place actuellement sauf dans l'absence des autres moyens d'imagerie. Le principe en consistait à introduire et faire circuler une certaine quantité de liquide à l'intérieur de la cavité péritonéale, puis à le recueillir et en étudier l'aspect macroscopique et microscopique.

5-CONDUITE DÉCISIONNELLE :

Les tout premiers éléments du bilan initial clinique et paraclinique visent à évaluer le risque vital et assurer la survie du patient. Si les constantes vitales ne peuvent être maintenues et que la lésion intra-abdominale est supposée être à l'origine de la détresse (choc hémorragique par rupture d'organes pleins, traumatisme pénétrant grave), le patient sera en règle conduit au bloc opératoire rapidement. Dans les autres cas, le bilan clinique et paraclinique devra effectuer le diagnostic lésionnel le plus précis possible afin d'adapter la thérapeutique et de tenter d'établir le pronostic.

Il faut donc se rappeler que :

- tout accident peut entraîner une lésion intra-abdominale, même sans point d'impact,
- il n'y a pas de parallélisme anatomo-clinique chez l'enfant lors des premières heures après un traumatisme,
- le diagnostic lésionnel passe après avoir assuré la survie et le maintien des constantes vitales,
- rien ne remplace l'examen clinique et plus encore, l'examen clinique itératif
- les examens complémentaires sont indispensables au diagnostic lésionnel et à l'adaptation de la thérapeutique : les radiographies simples du thorax et de l'abdomen associées à un scanner abdominal sont les meilleurs moyens d'imagerie dans le cas du traumatisé abdominal.

6-BILAN LÉSIONNEL ET CONDUITE THÉRAPEUTIQUE :

Le traitement conservateur des traumatismes abdominaux fermés est la règle en pédiatrie : 80 % des enfants présentant une lésion intra-abdominale ne seront pas opérés. 15 % seulement des enfants présentant une lésion hémorragique intra-abdominale seront opérés pour contrôler le saignement. Cette abstention opératoire ne se justifie que lorsque les 3 conditions suivantes sont réunies :

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- une **certitude diagnostique** : une lésion isolée d'un organe intra-abdominal ne se traite pas de la même façon si elle est associée à d'autres,
- l'existence d'une **unité de réanimation** : l'enfant doit pouvoir être surveillé de façon continue, toutes ses constantes vitales étant monitorées,
- une **équipe chirurgicale avertie** et opérationnelle rapidement.

6-1- LES LÉSIONS SPLÉNIQUES :

La vascularisation de la rate est particulière : elle est radiaire et segmentaire, ceci expliquant les possibilités d'hémostase spontanée, la majorité des fractures de rate étant transversales et donc parallèles à cette vascularisation.

Elles sont souvent associées à une lésion du rein gauche. La douleur à l'épaule gauche est fréquente. Elles sont suspectées devant l'existence d'une fracture de côte, d'une surélévation du diaphragme, d'un élargissement de l'ombre splénique à la radiographie de l'abdomen. C'est en règle la cause première des hémorragies intrapéritonéales. L'échographie authentifie le saignement et peut visualiser la fracture.

La majorité des lésions spléniques ne seront pas opérées (80 % des cas). Dans le cas d'une intervention chirurgicale, le **traitement conservateur est de règle** : réalisation de sutures parenchymateuses, utilisation de colle biologique, contention externe par filets résorbables, etc.. Le traitement conservateur des lésions spléniques est justifié du fait du risque infectieux post-splénectomie majeur lorsque l'enfant est d'âge inférieur à 5 ans. Ce risque est maximal dans les 2 premières années après la splénectomie. Ce type de complications infectieuses survient chez 1 à 1,5 % des splénectomisés. La mortalité reste supérieure à 50 % des cas. Si l'hématome sous-capsulaire est fréquent, la rupture secondaire est rare.

6-2- LES LÉSIONS HÉPATIQUES :

Le diagnostic est réalisé dans les mêmes conditions que celui d'une fracture de rate. Le foie droit est le plus souvent lésé. La visualisation d'une fracture au niveau du dôme hépatique est très difficile à l'échographie. La possibilité de lésions biliaires associées rend utile un diagnostic lésionnel précis : utilisation des images scanographiques avec injection. En cas d'intervention chirurgicale, l'hémostase sélective artérielle et veineuse (vascularisation systémique et portale), ainsi que biliaire est nécessaire. L'hépatectomie pour lésion hémorragique reste un geste très difficile entraînant une morbidité non négligeable. Elle est réservée aux centres spécialisés.

6-3- LES LÉSIONS PANCRÉATIQUES :

Le pancréas est un organe bien protégé par sa localisation profonde au niveau de la cavité abdominale et sa fixité. Mais, il est en fait, très vulnérable à la compression ou aux chocs directs du fait de sa situation immédiatement préachidienne (billot vertébral). Il est atteint dans 5 % des traumatismes de l'abdomen. Il faut y penser dans les accidents de vélo et rechercher une ecchymose épigastrique due à la chute sur le guidon.

Le diagnostic de lésion pancréatique est souvent retardé, car les signes manquent de spécificité : douleurs abdominales, vomissements bilieux, pleurésie associée dans 20 % des cas ; l'iléus réflexe (arrêt des gaz, silence abdominal) est fréquent dans tout traumatisme de l'abdomen, seule l'élévation de l'amylasémie si elle est très importante est significative. Le diagnostic échographique et scanographique est cependant facile. Les risques de pancréatite post-traumatique et de pseudo-kyste sont fréquents et surviennent 3 à 4 semaines après le traumatisme.

Le traitement chirurgical n'est réalisé qu'en cas de rupture franche du canal de Wirsung ou à la phase de complications (pancréatite non jugulée par le traitement médical ou kyste avec retentissement fonctionnel). La pancréatectomie caudale ou la dérivation kysto-intestinale sont alors les gestes les plus fréquemment réalisés.

6-4- LES LÉSIONS INTESTINALES :

La dilatation gastrique est fréquente en cas de traumatisme abdominal du fait de l'iléus réflexe chez l'enfant. Celle-ci néanmoins peut aggraver de façon dramatique la **détresse respiratoire** et nécessite la mise en place d'une sonde gastrique.

LA RUPTURE GASTRIQUE est plus fréquente que chez l'adulte ; le diagnostic peut être réalisé devant un pneumopéritoine important ou l'existence d'un contenu anormal et sanglant après tentative de mise en place d'une sonde gastrique. La position anormale de celle-ci sur le simple cliché de l'abdomen peut faire le diagnostic ; les lésions sont le plus souvent situées sur la grande courbure de l'estomac et au niveau du fundus, le traitement chirurgical en est la fermeture primaire après parage.

LES LÉSIONS DUODÉNALES

Du fait de la riche vascularisation sous-muqueuse et sous-séreuse, **l'hématome** après choc direct est fréquent. Celui-ci peut entraîner une occlusion fonctionnelle par compression intra-luminale. L'anémie et l'hyperleucocytose sont fréquentes. Le diagnostic est réalisé par l'échographie, voire un transit gastro-duodéal. Il faut penser à une pathologie préexistante du type hématologique en cas de saignements, ou d'hématome très important. (Maladie de Willebrand, purpura thrombocytopénique). L'existence de quelques images aériques dans l'arrière-cavité des épiploons peut être évocatrice d'une **rupture**. Le tableau clinique est alors celui d'une péritonite.

LES AUTRES LÉSIONS INTESTINALES : l'hématome du mésentère est retrouvé à l'échographie ; les perforations intestinales, localisées préférentiellement au niveau des 2 points fixes de l'intestin : l'angle de Treitz et la dernière anse iléale entraînent un pneumopéritoine, celui-ci peut être important dans la première localisation. Il faut toujours penser à la multiplicité des lésions. Les lésions coliques et rectales se voient le plus souvent après abus sexuels ou empalement périnéal. Elles nécessitent dans la majorité des cas un parage sous anesthésie générale avec ou non colostomie de décharge si l'on craint une contamination du petit bassin sous-péritonéal.

6-5- LES LÉSIONS RÉNALES :

LES RUPTURES DU REIN sont de loin plus fréquentes que les lésions du bas appareil urinaire. Elles représentent 10 % des lésions des organes pleins abdominaux. L'impact lombaire est rarement visible sous forme d'ecchymose. Les principaux signes sont : l'hématurie, la douleur lombaire, parfois un syndrome de masse ; l'iléus paralytique est fréquent.

Il peut se produire des rétentions urinaires par caillottage intravésical. Les lésions peuvent aller de la simple contusion rénale à l'effraction de la capsule avec hématome et la rupture des cavités pyélocalicielles avec urohématome.

Le diagnostic lésionnel est réalisé de la meilleure façon par le scanner. À défaut de pouvoir réaliser un scanner, l'échographie Doppler et l'urographie intraveineuse sont alors indispensables pour apprécier le retentissement morphologique et fonctionnel de la rupture rénale.

Le traitement : l'abstention chirurgicale est réalisée de principe ; la chirurgie peut se discuter devant un urohématome résistant au drainage interne par endoscopie (sonde urétérale) ou devant des lésions entraînant la perte fonctionnelle d'une partie importante du rein (pôle supérieur ou inférieur). Le traitement est le plus conservateur possible.

LES TRAUMATISMES DU BAS APPAREIL URINAIRE sont plus rares, les ruptures de l'urètre antérieur sont le plus souvent secondaires à des chutes à califourchon provoquant des écrasements urétraux avec hématome du périnée et du scrotum. Les ruptures de l'urètre postérieur sont toujours associées à un traumatisme très important avec fracture du bassin. Le mécanisme est la désinsertion du bloc vésico-prostatique sectionné par le diaphragme uro-génital. Le traitement de ces ruptures totales de l'urètre en urgence est la mise en place d'un cathéter de cystostomie. L'abord chirurgical dans le cadre de l'urgence, ne se justifie que devant des lésions très importantes. Le pronostic fonctionnel doit être alors réservé. Les ruptures de la vessie peuvent s'apparenter du point de vue diagnostic et thérapeutique aux ruptures des organes creux intestinaux, si elles sont intrapéritonéales. Si la rupture reste sous-péritonéale, le tableau est celui d'un état infectieux. Il faut toujours y penser devant des fractures du bassin.

6-6- LES LÉSIONS DIAPHRAGMATIQUES :

C'est l'hyper pression qui est à l'origine de la rupture diaphragmatique. Le traitement de cette lésion est toujours chirurgical.

6-7- LES PLAIES PÉNÉTRANTES :

Le point d'entrée peut être situé à distance de l'abdomen. Toute plaie ayant franchi le péritoine est dite pénétrante. Toutes les plaies par arme à feu doivent être explorées. Les plaies pénétrantes par arme blanche n'entraînent de lésions intra-abdominales que dans 20 % des cas. L'exploration sous anesthésie générale reste obligatoire. Le traitement chirurgical sera fonction des lésions constatées.

7-PRONOSTIC :

La mortalité après traumatisme abdominal isolé est inférieure à 3 %. Dans le cadre d'un polytraumatisme, cette mortalité s'élève considérablement. 10 à 15 % de ces enfants garderont des séquelles, et certains resteront dans un état végétatif.

CONCLUSION

Les traumatismes de l'abdomen sont fréquents chez l'enfant. La recherche de lésions intra-abdominales doit être méticuleuse chez l'enfant, d'autant plus que la clinique peut être silencieuse dans la moitié des cas chez l'enfant de moins de 5 ans. Les sévices sexuels doivent être recherchés au moindre doute même si les accidents restent de loin la cause la plus fréquente. La prévention des accidents reste le moyen le plus efficace pour réduire la morbidité et la mortalité liées aux traumatismes de l'abdomen.

LES MALFORMATIONS BRONCHO-PULMONAIRES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Citer les différentes étapes de développement de l'appareil respiratoire
2. Citer les principales malformations broncho-pulmonaires
3. Reconnaître les présentations cliniques et radiologiques de chaque malformation broncho-pulmonaire
4. Indiquer leur traitement
5. Évaluer leur pronostic

Connaissances préalables requises

- La connaissance du développement de l'appareil respiratoire est un prérequis absolument nécessaire.

Activités d'apprentissage

1. Lire le document de base
2. Interpréter au cours du stage des clichés de thorax chez l'enfant avec ses variantes de la normale et les aspects trompeurs
3. Interpréter au cours du stage des clichés du thorax des principales malformations broncho-pulmonaires

1. RAPPEL DU DÉVELOPPEMENT DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE :

Le développement de l'appareil broncho-pulmonaire peut être divisé en 4 stades :

1.1 STADE EMBRYONNAIRE (jusqu'à la 5^{ème} semaine)

L'ébauche trachéale issue d'un diverticule de l'intestin primitif proximal va se développer en formant l'arbre bronchique, au sein du mésoblaste avoisinant.

1.2. STADE FŒTAL (après la 6^{ème} semaine)

Il passe par un aspect pseudo-glandulaire et canaliculaire.

1.3. STADE ALVÉOLAIRE

Il est terminal et correspond à la différenciation de la partie distale respiratoire des bronches.

1.4. CROISSANCE POSTNATALE

Elle est également importante avec développement des alvéoles jusqu'à l'âge de 8 ans environ.

1.5. VASCULARISATION PULMONAIRE

Elle se modifie dans le même temps : au début, le réseau artériel et veineux systémique (splanchnique) est prédominant. La vascularisation pulmonaire va ensuite prendre le relais fonctionnel.

Toute anomalie de ce complexe embryologique peut aboutir à une malformation.

2. DIAGNOSTIC DES MALFORMATIONS BRONCHO-PULMONAIRES :

Les circonstances de découverte sont très variées :

2.1 DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

Il est actuellement assez fréquent. Certaines malformations broncho-pulmonaires peuvent être reconnues in utero à l'échographie ou à l'IRM fœtale, sous de formations kystiques parfois responsables de compression des organes de voisinage. Ce diagnostic précoce permet la reconnaissance précoce de la malformation et améliore son pronostic.

2.2 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Une détresse respiratoire néonatale est toujours possible et impose une prise en charge urgente. Plus tard, les symptômes ne sont pas caractéristiques : toux, dyspnée, infection broncho-pulmonaire, hémoptysie.

2.3 SIGNES CARDOVASCULAIRES

Trouble hémodynamique, parfois insuffisance cardiaque.

2.4 BILAN D'UNE AUTRE MALFORMATION

A la recherche d'une anomalie de l'appareil respiratoire.

2.5 DECOUVERTE FORTUITE SUR UNE RADIOGRAPHIE DE THORAX.

Quelle que soit la circonstance de découverte, elle doit conduire à un examen clinique soigneux et complet, et justifie un bilan radiologique.

3. LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Elle est dominée par la radiographie simple de thorax de face et de profil.

Elle est aussi centrée l'échographie thoracoabdominale, couplée au doppler, la TDM et l'IRM.

Des examens plus invasifs sont parfois indiqués selon les cas : endoscopie, angiographie, cathétérisme, exploration fonctionnelle, scintigraphie.

La recherche de malformations associées est la règle.

Au terme du bilan radiologique, le malade doit être mis en condition et pris en charge par une équipe spécialisée. Le support anesthésique et de réanimation est capital pour améliorer le pronostic.

4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Certaines pathologies doivent être différenciées et éliminées :

4.1. CAUSES MÉDICALES

- a. staphylococcie pleuropulmonaire
- b. Pneumonie franche lobaire aiguë
- c. corps étranger intrabronchique
- d. abcès du poumon

4.2. CAUSES CHIRURGICALES

- a. kyste hydatique du poumon
- b. pneumoblastome
- c. hernie diaphragmatique
- d. pneumothorax
- e. pneumatocèle

5. LES PRINCIPALES MALFORMATIONS :

4 grandes malformations broncho-pulmonaires sont prédominantes :

5.1. L'EMPHYSÈME PULMONAIRE CONGÉNITAL :

A. DÉFINITION :

Particularité du nouveau-né, il consiste en l'augmentation progressive d'un territoire pulmonaire, par emphysème obstructif : c'est l'emphysème lobaire géant.

B. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'obstacle bronchique est le plus souvent secondaire à l'absence de structure cartilagineuse et est responsable d'un effet de soupape. L'air insufflé ne peut être exsufflé. Ceci réalise un piégeage d'air. Le lobe adjacent voit une entrave à son expansion et sera comprimé et refoulé avec atélectasie. Le diaphragme est abaissé, les espaces intercostaux sont élargis et la circulation veineuse de retour perturbée.

C. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

c.1. Macroscopie : L'emphysème lobaire géant siège le plus souvent au niveau du lobe supérieur gauche.

L'aspect du lobe est très caractéristique : il est augmenté de volume, rose luisant, avec une sensation de crépitation et à la coupe un aspect alvéolaire en « caoutchouc mousse ».

c.2. Microscopie : les alvéoles sont distendues de façon homogène et diffuse.

D. ETIOPATHOGÉNIE :

2 théories se discutent :

Pour certains : l'emphysème lobaire géant est une maladie primitive de constitution du parenchyme pulmonaire.

Pour d'autres : il est plutôt secondaire à un obstacle bronchique intrinsèque par anomalie cartilagineuse ou extrinsèque par compression (malformation cardiaque, ou vasculaires ou masse médiastinale).

E. ÉTUDE CLINIQUE :

e.1. 2 tableaux peuvent être révélateurs :

- Détresse respiratoire néonatale parfois dramatique, ou plus tardive entre les 1^{er} et 4^{ème} mois de vie
- Triade associant toux, dyspnée et wheezing

e.2. L'examen physique est très caractéristique :

- Inspection : bombement de l'hémithorax soulevé par la lésion
- Auscultation : silence avec refoulement des bruits du cœur du côté opposé.

F. BILAN RADIOLOGIQUE :

f.1. Radiographie de thorax face et profil : elle constitue la clef du diagnostic en montrant :

- hyperclarté occupant la presque totalité du champ pulmonaire, unique, siège d'une traînée broncho-vasculaire.
- opacité triangulaire située au niveau de l'angle costo-phrénique, correspondant au lobe adjacent ratatiné.
- refoulement des organes du médiastin

Fait important : les coupes diaphragmatiques sont en place et la pneumatisation intestinale est normale.

f.2. Il est rare qu'on soit amené à réaliser un examen TDM dans un but diagnostique, une bronchoscopie dans un but étiologique ou une scintigraphie pulmonaire. L'aspect tomодensitométrique est celui d'une image de densité aérique qui ne se rehausse pas après injection intraveineuse du produit.

G. TRAITEMENT :

Il est chirurgical et urgent à cause du risque imprévisible de décompensation.

L'induction anesthésique doit être douce et éviter toute hyperventilation et les drogues responsable d'une dépression respiratoire. Il repose sur la lobectomie par thoracotomie.

H. RÉSULTATS ET PRONOSTIC :

Le traitement chirurgical amène la guérison. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et du traitement.

5.2. LA MALFORMATION ADENOMATOÏDE DU POUMON (OU MALADIE DE CRAIG)

A. DÉFINITION :

Il s'agit d'une malformation congénitale kystique formée de tissu pulmonaire immature et désorganisé d'aspect glandulaire.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

B. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

La topographie est variable. Le lobe inférieur est le plus touché, mais peut atteindre la totalité d'un poumon. Le lobe malformé est très augmenté de volume et sa paroi est dépourvue de structure cartilagineuse, ce qui explique le piégeage d'air dans les cavités kystiques à l'expiration Cette malformation est classée par Stocker en 3 types :

- I : macrokystique avec un diamètre des kystes > 2 cm
- II : microkyste avec un diamètre des kystes < 1 cm
- III : lésion solide, de mauvais pronostic

C. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Le diagnostic anténatal est actuellement assez fréquent. Les lésions kystiques touchent le poumon fœtal et peuvent entraîner le refoulement des organes voisins. La possibilité d'une involution spontanée in utero ou post natale peut se voir.

La découverte fortuite post natale fait alors discuter l'abstention thérapeutique. L'évolution conduit à une augmentation en taille, des kystes, de différents volumes avec compression des organes de voisinage, puis à une surinfection des kystes.

D. EXAMENS PARA CLINIQUES :

La radiographie de thorax une opacité dans les formes solides ou une image bulleuse avec des clartés multiples, entourées de cloisons fines. La coupole diaphragmatique est intacte avec une répartition normale des clartés digestives.

En cas de doute diagnostique :

- le scanner affirme la nature kystique de la lésion, précise l'épaisseur des parois et élimine un emphysème lobaire géant
- l'angio-IRM élimine un hémangiome capillaire pouvant donner des images très proches.

E.TRAITEMENT :

Il est chirurgical. L'exérèse est en règle nécessaire, car le tissu est compressif et non fonctionnel.

5.3. LE KYSTE BRONCHOGENIQUE

A. DÉFINITION :

Malformation kystique, au contact de l'arbre trachéobronchique, pourvue d'une paroi de type bronchique. Il est dû au développement d'un bourgeon bronchique surnuméraire à partir de la trachée (kyste médiastinal) ou à partir d'une bronche (kyste pulmonaire)

B. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

La topographie du kyste bronchogénique est médiastinale dans les 2/3 cas et intraparenchymateux dans 1/3 cas

Ces différentes localisations expliquent la diversité des tableaux cliniques révélateurs.

C. DIAGNOSTIC POSITIF :

- c.1.La révélation in utero par l'échographie obstétricale permet un diagnostic précoce et améliore le pronostic.
- c.2.La découverte fortuite par une radiographie de thorax systématique est l'apanage de kystes latents, souvent latéro-trachéaux
- c.3.Signes de compression trachéale (toux + dyspnée + wheezing) par un kyste médian ou de compression bronchique responsable d'une détresse respiratoire par emphysème obstructif.
- c.4.Complications à type de rupture, surinfection, rejet du contenu mucoïde, hémoptysie.

La radiographie de thorax et la TDM montrent souvent une opacité homogène finement cerclée de calcification, de topographie médiastinale avec déviation de l'axe aérodigestif. En cas de surinfection du contenu kystique, l'aspect radiologique est celui d'une clarté.

D.DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

C'est celui d'une tumeur du médiastin moyen ou postérieur, à savoir une duplication de l'œsophage un neuroblastome, un kyste hydatique

E.TRAITEMENT :

Il est chirurgical par thoracoscopie dès que le diagnostic est posé afin de prévenir la survenue de complication. Il repose sur l'exérèse chirurgicale plus ou moins complète avec suture d'une éventuelle communication avec l'arbre trachéobronchique. L'exérèse subtotalaire expose au risque de dégénérescence et justifie une surveillance à long terme.

5.4. LES SÉQUESTRATIONS PULMONAIRES

A.DÉFINITION :

C'est un territoire pulmonaire isolé du territoire normal, non ventilé, présentant une vascularisation artérielle systémique, issu de l'aorte en général.

Ce territoire n'a aucun rôle fonctionnel et peut être source de complication (shunt artérioveineux, infection, hémorragie, dégénérescence).

B.ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Elle permet la certitude du diagnostic. On distingue deux types :

6. La séquestration extralobaire donnant l'aspect de poumon surnuméraire situé à la base du thorax en général. Les malformations associées sont fréquentes.
- 1- La séquestration intra lobaire, la plus fréquente. Le territoire anormal siège au sein d'un lobe (souvent le lobe inférieur gauche). La lésion est dite aérée source de complications infectieuses.

Certaines séquestrations sont dites atypiques avec une localisation parfois abdominale.

C.CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

c.1. Le diagnostic est parfois précoce, anténatal par échographie.

c.2. Ailleurs :

- découverte fortuite sur une radiographie de thorax, apanage des formes extra lobaires
- signes respiratoires non spécifiques : toux, dyspnée, bronchopneumopathies, douleurs thoraciques.
- complications, graves : suppuration, hémoptysie parfois de grandes abondances, insuffisance cardiaque congestive en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à des shunts artérioveineux multiples et larges.

D.EXPLORATIONS :

d.1. L'échographie Doppler peut aider le diagnostic en visualisant un vaisseau aberrant.

d.2. L'angio-TDM et l'angio-IRM sont les examens de choix :

- image hétérogène, triangulaire, au contact du tube digestif ou de l'aorte. L'existence d'un vaisseau aberrant a une incidence diagnostique et thérapeutique permettant d'éviter des accidents vasculaires peropératoires par rétraction sous-diaphragmatique et hémorragie incontrôlable.
- recherche de malformations associées : fréquentes (50 %). L'association à une malformation adénomatoïde est fréquente (forme hybride)

E.TRAITEMENT :

Il est chirurgical et est fonction du type de séquestration :

Intra lobaire : lobectomie.

Extra lobaire : résection du territoire séquestré et ligature du vaisseau aberrant.

Certains proposent en dehors d'une complication une embolisation et une surveillance à long terme rapprochée (dégénérescence).

F. RÉSULTATS ET PRONOSTIC :

Ils sont bons au prix d'un diagnostic et d'un traitement précoce. Tout retard au diagnostic expose à une morbidité postopératoire et un taux de mortalité non négligeable.

6. LES AUTRES MALFORMATIONS BRONCHOPULMONAIRES

Elles sont rares et peuvent être regroupées en :

6.1. AUTRES MALFORMATIONS PULMONAIRES en rapport avec un défaut de développement : agénésie, hypoplasie, parfois associées à une atrésie de l'œsophage

6.2. MALFORMATIONS DE LA TRACHÉE ET DES BRONCHES

agénésie, sténose, trachéomégalie diverticule trachéobronchique., dyskinésie trachéobronchique, atrésie bronchiale, dilatation des bronches congénitale

6.3 MALFORMATIONS SCISSURALES

6.4 POUMON EN MIROIR

6.5. ANOMALIES DES VAISSEAUX

- a. des veines, à type de retours veineux pulmonaires anormaux, responsable de troubles hémodynamiques,
- b. des artères pulmonaires : une artère peut ne pas se développer, ou être sténosée ou atrésique. Elle peut avoir un trajet anormal et être responsable de complications respiratoires par compression.
- c. fistules artérioveineuses et angiomes pulmonaires, rares et pouvant entrer dans un cadre plus global d'angiomatose.
- d. des anomalies lymphatiques : il s'agit de dilatations du réseau lymphatique, souvent secondaire à une obstruction des canaux du médiastin ou du canal thoracique

6.6 MALFORMATIONS TUMORALES

Hamartome, hamartochondrome

CONCLUSION

Les malformations pulmonaires sont fréquentes et variées tant dans leur aspect anatomique que dans leur symptomatologie. Elles sont souvent bien expliquées par un trouble de l'organogénèse.

Un certain nombre d'entre elles peut engager le pronostic vital d'où la nécessité d'en connaître l'existence.

Malgré les progrès des moyens d'imagerie, le diagnostic préopératoire peut rester douteux et le recours à l'exploration chirurgicale voire à l'étude histologique n'est pas rare.

Le diagnostic anténatal peut aider à la reconnaissance précoce de la lésion.

PATHOLOGIES DE L'ŒSOPHAGE CHEZ L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Préciser les conséquences physiopathologiques de l'atrésie de l'œsophage.
2. Reconnaître les circonstances de découverte et les éléments de la prise en charge initiale.
3. Préciser les différentes formes anatomiques de l'atrésie de l'œsophage et le principe de leur traitement.
4. Reconnaître les autres pathologies congénitales de l'œsophage
5. Établir le diagnostic d'une sténose de l'œsophage sur les données cliniques et radiologiques.
6. Préciser les éléments d'orientation en faveur de chaque étiologie.
7. Définir la stratégie d'exploration et le principe du traitement devant chaque étiologie d'une sténose de l'œsophage.

Connaissances préalables requises

L'étudiant doit réactiver ses connaissances préalables concernant :

- L'embryologie de l'œsophage
- L'anatomie et la physiologie de l'œsophage
- La sémiologie radiologique du tube digestif

INTRODUCTION

Il s'agit d'un groupe de pathologies pouvant être d'origine congénitale ou acquise. La pathologie congénitale de l'œsophage est essentiellement représentée chez l'enfant par **l'atrésie de l'œsophage** suivi par les fistules œso-trachéales, les sténoses congénitales, le méga œsophage et les duplications œsophagiennes. La pathologie acquise est représentée essentiellement par les sténoses peptiques et caustiques de l'œsophage.

1. L'ATRÉSIE DE L'ŒSOPHAGE :

Il s'agit d'une malformation congénitale définie par l'interruption complète plus ou moins étendue de la lumière œsophagienne réalisant 2 culs-de-sac pouvant communiquer ou non avec les voies aériennes.

C'est une urgence chirurgicale néonatale dont le diagnostic peut être suspecté en anténatal. La confirmation, se fait grâce au dépistage systématique lors de l'examen néonatal en salle de travail par la vérification de la perméabilité de l'œsophage. Cette malformation résulte d'un trouble de l'embryogenèse entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine du développement, ce qui explique le taux élevé de malformations associées, réalisant au maximum le syndrome de VACTERL (anomalies **V**ertébrales, **A**norectales, **C**ardiaques, **T**rachéobronchiques, **Œ**sophagiennes, **R**énales et des membres).

1-1 FORMES ANATOMIQUES

Les formes anatomiques dépendent de la présence ou non de fistule oeso-trachéale. La classification de Ladd et Gross distingue 5 types (fig. 1).

Le type 3 est de beaucoup, le plus fréquent (85 % des atrésies), avec un cul-de-sac supérieur borgne et un cul-de-sac inférieur ouvert dans les voies aériennes (Face postérieure de la trachée).

1-2 CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

A-IN UTÉRO :

- Retard de croissance intra-utérin dans 30 à 60 %
- Hydramnios
- Petit estomac

B- EN POSTNATAL :

- Accumulation de la salive au niveau du cul-de-sac supérieur et fausses routes
- Reflux de liquide gastrique au niveau de la trachée à travers la fistule
- Vol ventilatoire et passage important d'air à travers la fistule vers l'estomac entravant la mécanique ventilatoire par compression diaphragmatique.
- Tous ces éléments entraînent une détresse respiratoire

1-3 DIAGNOSTIC

Le diagnostic anténatal d'atrésie de l'œsophage est très difficile à faire par simple observation directe à l'échographie ; certains signes peuvent faire évoquer le diagnostic :

- hydramnios, qui est souvent responsable de naissance prématurée
- absence de visualisation de l'œsophage, image de petit estomac
- découverte d'une polymalformation

Le diagnostic à la naissance se fait par le passage systématique d'une sonde gastro-œsophagienne ni trop fine, ni trop molle, sans attendre l'apparition d'une détresse respiratoire ou d'une hypersialorrhée. La sonde bute à 10-12 cm de l'arcade alvéolaire (future arcade dentaire).

Une radiographie thoraco abdominale simple de face, sonde en place, permet de visualiser le fond du cul-de-sac supérieur, d'en affirmer presque à coup sûr le caractère borgne. Elle permet de visualiser la présence d'une aération digestive qui signe l'existence d'une fistule, parfois d'évoquer une anomalie du tractus digestif sous-jacent ou de l'axe vertébral et enfin de vérifier la position de l'aorte. La radiographie de thorax de profil permet d'éliminer un diagnostic différentiel à savoir la perforation de l'œsophage.

L'opacification de ce cul-de-sac supérieur est proscrite formellement, car elle entraînerait une inondation broncho-alvéolaire.

Une fois le diagnostic retenu, l'enfant est transféré vers un service de chirurgie néonatale en faisant toujours appel à un transport médicalisé et dans les conditions suivantes :

- en position demi-assise pour prévenir le reflux de liquide gastrique dans la trachée
- avec une sonde naso œsophagienne d'aspiration en place, si possible à double courant
- perfusé et réchauffé, dans une couveuse humidifiée.

Une fois arrivé au service de chirurgie, un examen clinique complet est fait à la recherche d'un souffle cardiaque, d'un pli palmaire médian en faveur de Trisomie 21 ou d'une Malformation anorectale associée (Malformation digestive la plus fréquemment associée).

La recherche d'une malformation associée est systématique par la pratique d'échographies cardiaque, rénale et médullaire.

1-4 TRAITEMENT

Après une rapide mise en condition (prélèvements bactériologiques naso-pharyngés, antibiothérapie intraveineuse, éventuelle correction de la gazométrie et des troubles hydroélectriques) l'enfant est opéré dans les 24H suivant la naissance : par une thoracotomie droite, le chirurgien fermera la ou les fistules, et tentera de rétablir la continuité œsophagienne par suture des deux culs-de-sac œsophagiens.

Lorsqu'il existe un grand écart entre les 2 culs-de-sac (en particulier type 1) qui interdit l'anastomose bout à bout, l'intervention est repoussée de quelques semaines sous couvert de gastrostomie avec ou sans œsophagostomie. Une anastomose différée sera réalisée et à défaut, ce sera une véritable reconstruction œsophagienne qu'il faudra réaliser (Transplant colique ou gastrique).

En cas d'atrésie isolée, même chez le prématuré, le pronostic est excellent dans 90 % des cas ; même si les enfants gardent, parfois pendant quelques mois, voire quelques années une trachéomalacie, une dyskinésie œsophagienne ou un reflux gastro-œsophagien qui nécessite un traitement chirurgical dans 25 % des cas.

En cas de malformations associées, parfois complexes, la mortalité peut être supérieure à 10 % et le pronostic dépend essentiellement de ces malformations.

Les complications sont à type de : fistules, sténoses et problèmes respiratoires.

2. LES FISTULES OESO-TRACHEALES :

Il s'agit essentiellement de **fistule en H ou en N** où le trouble embryologique est équivalent à celui de l'atrésie de l'œsophage.

Il existe entre l'œsophage et la trachée, une seule communication oblique, exceptionnellement multiple.

La symptomatologie peut être discrète les premiers jours de vie et augmente avec l'âge, réalisant la triade :

- toux, cyanose et troubles de la déglutition
- ballonnement abdominal ou aération digestive anormalement intense (passage d'air par la fistule)
- pneumopathies à répétition.

Le diagnostic peut être suspecté par la visualisation de la fistule après opacification de l'œsophage. La confirmation se fait par la trachéoscopie, avec cathétérisme de la fistule.

Le traitement est chirurgical, le plus souvent par voie cervicale, plus rarement par voie thoracique : il consiste à supprimer la communication œso-aérienne.

3. LES STÉNOSES CONGÉNITALES DE L'ŒSOPHAGE :

Il s'agit d'une pathologie rare (1/50 000 Naissances), résultant d'une anomalie de la séparation oeso-trachéale. On distingue :

- Les sténoses muqueuses (2 %) : simple diaphragme
- Les sténoses type musculaire (18 %) : un rétrécissement cicatriciel plus ou moins étendu
- Les sténoses cartilagineuses (80 %) : la forme la plus fréquente formée d'un anneau par hétérotopie trachéobronchique

Le diagnostic est suspecté devant une dysphagie, en particulier au moment de la diversification alimentaire associée à des régurgitations voire **blocage d'un corps étranger** (alimentaire ou non).

Le diagnostic est affirmé par le **TOGD** qui montre une image de **sténose régulière suspendue** du 1/3 moyen ou inférieur de l'œsophage, avec une dilatation sus-jacente. L'endoscopie permet d'en préciser le siège exact, la longueur, le calibre et la « consistance » souple ou cartilagineuse.

Le traitement peut être endoscopique par des dilatations, mais le plus souvent il est chirurgical (résection de la sténose et anastomose œsophagienne) d'autant plus qu'il s'agit de sténose type cartilagineuse.

4. LA DUPLICATION ŒSOPHAGIENNE :

Elle est due à un trouble précoce de l'embryogenèse (notochordodysraphie) entraînant un dédoublement de l'œsophage.

Il peut s'agir d'une forme kystique ou tubulaire, ayant une muqueuse digestive entourée de deux couches musculaire et pouvant communiquer ou non avec l'œsophage. Le diagnostic est suspecté devant des signes digestifs dominés par la dysphagie ou plus souvent des signes respiratoires. Le TOGD et la **TDM Thoracique** permettent d'approcher le diagnostic. La confirmation est anatomopathologique après résection du segment dupliqué, source de compression par chirurgie classique ou œlioscopique.

5. LE MÉGACŒSOPHAGE IDIOPATHIQUE :

Il s'agit d'une neuropathie digestive rare chez l'enfant, due à un trouble de l'innervation non adrénergique non cholinergique. On distingue deux formes :

- La forme isolée
- La forme familiale : Syndrome des 3 A, associant Mégacœsophage (**A**chalasie de l'œsophage), insuffisance surrénalienne (**A**ddisson) et **A**lacrymie. Cette forme est due à une anomalie génétique au niveau du chromosome 12.

Il se manifeste cliniquement par une dysphagie souvent après l'âge de 5 ans. Le diagnostic est suspecté par le TOGD qui montre une sténose du bas œsophage filiforme donnant une image typique en « **queue de radis** ». Au-dessus on note une stase avec dilatation œsophagienne. L'endoscopie confirme l'origine fonctionnelle de la sténose et élimine une sténose congénitale, une sténose peptique ou une sténose caustique.

La manométrie qui permet de mesurer la pression du sphincter inférieur de l'œsophage au moment de la déglutition confirme le diagnostic si celle-ci est supérieure à 15 mmHg.

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie en cas d'échec des dilatations : la **cardiomyotomie de Heller** associée à un geste anti reflux.

6. LA STÉNOSE PEPTIQUE DE L'ŒSOPHAGE :

Il s'agit de la sténose la plus fréquente dans notre pays, représentant une complication évolutive du **reflux gastro-œsophagien**. La cicatrisation scléreuse d'une œsophagite peptique (origine de la sténose) dépend d'un équilibre entre agressivité du reflux et sensibilité de la muqueuse œsophagienne.

La symptomatologie clinique dépend de l'âge et est dominée par la dysphagie et les signes respiratoires. L'examen clinique note souvent un retard de croissance.

Le TOGD montre une sténose régulière unique de 1 à 4 cm de long du 1/3 inférieur de l'œsophage. L'angle de His est souvent ouvert.

L'endoscopie digestive à but diagnostique et thérapeutique montre une muqueuse inflammatoire avec une sténose organique facilement dilatable. Une biopsie est toujours pratiquée à la recherche de signes de métaplasie. En cas de doute, la pH-métrie permet de redresser le diagnostic.

Le traitement repose sur :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons : traitement de l'œsophagite
- La dilatation, au mieux pneumatique, de l'œsophage
- Et le traitement chirurgical du reflux par une valve complète ou partielle.

7. LA STÉNOSE CAUSTIQUE DE L'ŒSOPHAGE :

Les brûlures œsophagiennes par un agent caustique représentent une cause fréquente de sténose œsophagienne de l'enfant. L'ingestion du caustique y est le plus souvent accidentelle, mais parfois volontaire chez les adolescents (tentative de suicide). Les tentatives d'infanticide peuvent également s'observer chez le nouveau-né et le nourrisson. Il faut savoir que dans le cas d'un caustique administré par biberon, il n'existe pas de brûlure du carrefour pharyngo-laryngé, donc de lésion accessible à l'examen direct.

7.1. AGENTS RESPONSABLES :

- Bases : La soude pure en pastille, est l'agent le plus fréquemment rencontré, parfois c'est simplement des détergents pour lave-vaisselle. Ces différents produits ont en commun leur caractère alcalin qui occasionne des brûlures plus graves et plus évolutives que les brûlures par agent acide.
- Acides forts : Décapants, déboucheurs.
- L'eau de Javel sous forme diluée ou concentrée, ingérée accidentellement par l'enfant, est très peu susceptible d'aboutir à une brûlure caustique de l'œsophage.

7.2. CONSÉQUENCES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

L'ingestion du produit caustique entraîne une nécrose +/- étendue en surface et en profondeur du revêtement de l'œsophage. Ces lésions sont plus marquées au niveau des rétrécissements physiologiques de l'œsophage.

L'évolution se fait vers l'apparition d'une néovascularisation avec prolifération fibroblastique et dépôt de fibres collagène. La cicatrisation fibreuse définitive est responsable de sténose parfois complète de la lumière œsophagienne.

Le risque d'évolution vers la sténose peut être évité grâce à une prise en charge précoce, avec hospitalisation, endoscopie précoce et éventuellement corticothérapie avec antibiothérapie.

7.3. DIAGNOSTIC POSITIF :

Si l'ingestion de caustique est déjà connue, le diagnostic de sténose est facilement fait lors des contrôles cliniques, endoscopiques et radiologiques.

La sténose peut être inaugurale et l'origine caustique dans ce cas est suspectée devant une dysphagie progressive avec amaigrissement et parfois des brûlures buccales.

Le **TOGD** et la **Fibroscopie** montrent une sténose souvent étendue, irrégulière, filiforme, sinueuse et excentrée avec une dilatation de l'œsophage sus-sténotique.

La **trachéo-bronchoscopie** concomitante est nécessaire pour toute ingestion de quelque importance ou lorsqu'existe une symptomatologie respiratoire.

7.4. TRAITEMENT :

Repose essentiellement sur les **dilatations** mécaniques ou pneumatiques sous anesthésie générale. Le début de ces dilatations se fait à partir de la 5^{ème} semaine suivant l'accident et de préférence après une gastrostomie d'alimentation préalable. Leur rythme est fonction de la tolérance clinique. Leur résultat dépend de l'étendue de la sténose et de la date de leur début.

Certains ont proposé, lorsque les premières dilatations n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, la mise en place d'une **prothèse** (en Teflon *) changée à intervalles réguliers par un autre de diamètre supérieur jusqu'à un diamètre d'environ

10 mm laissé en place un an. Ce traitement malgré son caractère contraignant semble avoir donné de bons résultats avec une morbidité faible.

En cas d'échec prolongé des dilatations ou d'impossibilité de celles-ci (brûlures vues tardivement à la phase de sténose complète en général après le 6^{ème} mois), on aura recours à la chirurgie

- Si la sténose est courte : résection + anastomose suivie généralement de dilatations complémentaires.
- Si la sténose est longue, voire totale : œsophagectomie et **remplacement de l'œsophage** par une plastie gastrique ou colique, placée dans le lit de l'œsophage.

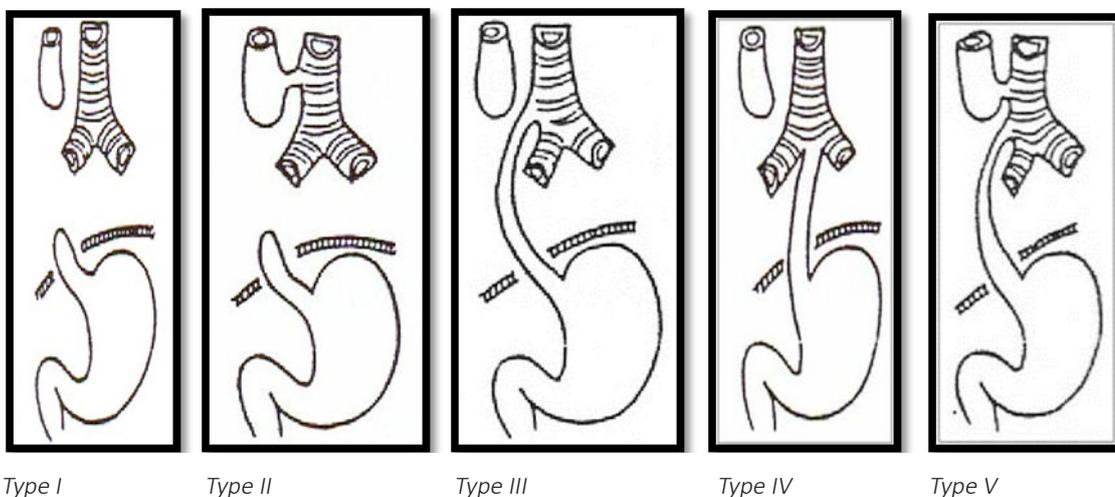
Il semble, en effet, que l'œsophage sténosé laissé en place soit susceptible d'occasionner des complications comme l'abcédation ou la dégénérescence maligne à l'âge adulte d'où l'intérêt de faire l'œsophagectomie.

7.5. RÉSULTATS :

Les résultats des dilatations sont bons à long terme, à condition de poursuivre celles-ci longtemps. Il faut cependant tenir compte du risque non négligeable de perforations.

La chirurgie est relativement lourde, mais dont les résultats sont également bons à long terme nécessitant un suivi régulier.

Fig 1 : Classification de Ladd et Gross



PATHOLOGIE DU CANAL PERITONEO VAGINAL

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les causes anatomiques de la pathologie du canal péritonéo-vaginal et, en particulier de la hernie inguinale.
- 2- Être capable, sur les données de l'anamnèse et de l'examen clinique, de poser le diagnostic de hernie inguinale.
- 3- Être en mesure de poser le diagnostic de hernie de l'ovaire chez la petite fille.
- 4- Connaître les principes du traitement de la hernie inguinale, à froid et dans le cadre des complications (étranglement).

INTRODUCTION

La hernie inguinale est une malformation fréquente de l'enfant, liée à une absence totale ou partielle de fermeture du canal péritonéo-vaginal. Affection fréquente, elle touche les 2 sexes et peut survenir à tout âge, même chez le nouveau-né. Son diagnostic, clinique, repose en grande partie sur les données de l'interrogatoire. Son traitement, chirurgical, doit, en principe, être instauré dès que le diagnostic est posé pour éviter l'étranglement, complication redoutable, parfois inaugurale.

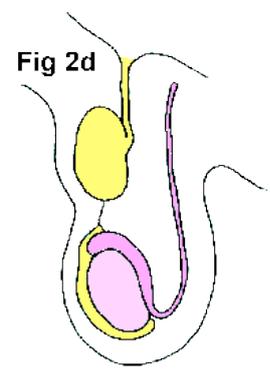
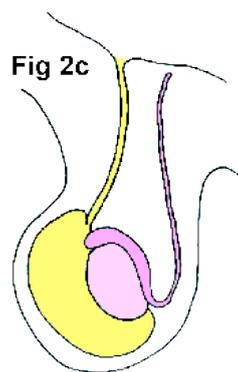
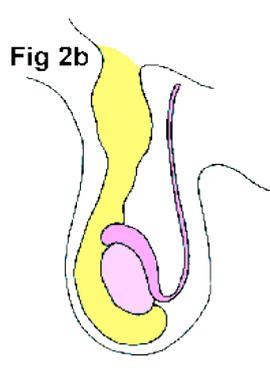
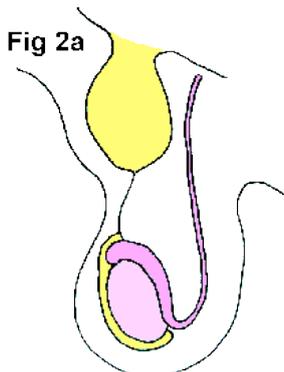
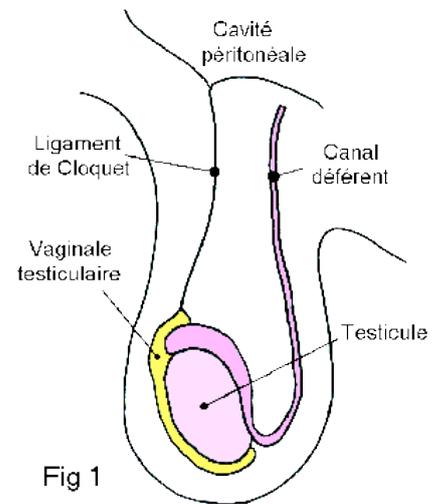
1- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Formé dans la région lombaire, le testicule migre et traverse le canal inguinal pour atteindre la bourse entre le 7^{ème} mois de grossesse et la naissance.

Au cours de cette migration, il suit le canal péritonéo-vaginal (CPV) qui va s'oblitérer pour former le ligament de Cloquet (Figure 1). Chez la fille, il existe une structure analogue, le canal de Nuck, qui s'oblitère également.

Parmi les pathologies liées aux reliquats du canal péritonéo-vaginal, on distingue :

- **La hernie inguinale** (Figure 2a) où seule la partie proximale du canal péritonéo-vaginal est largement perméable, autorisant l'extériorisation d'une anse intestinale ou d'une frange épiploïque.
- **La hernie inguino scrotale** (Figure 2b) où l'ensemble du canal est largement perméable, le contenu herniaire pouvant descendre dans la bourse jusqu'au contact du testicule.
- **L'hydrocèle**, constitue une collection liquidienne dans la vaginale, englobant le testicule par défaut de fermeture de la partie distale du canal péritonéo-vaginal. Elle est dite communicante (figure 2c) lorsqu'il persiste une fine communication avec la cavité péritonéale, cas le plus fréquent chez l'enfant.
- **Le kyste du cordon** (Figure 2d) correspond à un défaut de fermeture de la partie moyenne du canal. Comme l'hydrocèle, il peut être communicant ou non.



2- ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la hernie inguinale est de 3 à 4 %. Elle est plus fréquente :

- * Chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme,
- * Chez le garçon que chez la fille,
- * Du côté droit que du côté gauche.

Elle est bilatérale dans 10% des cas, surtout chez le prématuré (50 %).

3- CLINIQUE

* **Chez le garçon**, la hernie inguinale réalise une tuméfaction intermittente, réductible, extériorisée lors des cris ou des efforts. Elle est impulsive, avec une transillumination négative, et s'étend de l'orifice inguinal à la racine de la bourse, devant le pubis (Figure 3).

Dans la forme inguino scrotale, fréquente chez le prématuré, les anses intestinales peuvent descendre jusqu'à la bourse. La hernie est réductible, avec un gargouillement caractéristique. Il faut toujours vérifier le côté controlatéral (interrogatoire des parents et examen clinique), et examiner les testicules à la recherche d'une insuffisance de la migration testiculaire parfois associée.

Chez la fille :

* **Avant l'âge de 3 mois**, c'est fréquemment l'ovaire qui s'extériorise dans la hernie inguinale : tuméfaction ovoïde, ferme, de 10 à 15 mm de grand axe, siégeant à la racine de la grande lèvre, devant le pubis ou devant l'orifice externe du canal inguinal. On parle alors de « hernie de l'ovaire ». Elle est mobile et indolore. Il ne faut surtout pas tenter de réduire ces hernies en raison du risque important de léser l'ovaire.

* **Chez la fille plus grande**, le contenu herniaire est généralement intestinal, et la sémiologie rejoint celle du garçon.

Figure 3 : Hernie inguinale droite



4- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Il repose uniquement sur la clinique. Il est parfois difficile d'affirmer le diagnostic par le seul examen physique lorsque la hernie inguinale n'est pas extériorisée et que seuls les parents ont vu la tuméfaction inguinale, d'où l'importance de l'interrogatoire. L'échographie n'est d'aucune aide et n'a pas d'indication dans la pathologie du canal péritonéo-vaginal de l'enfant. Les autres pathologies du canal péritonéo-vaginal sont, en principe, facilement écartées :

* **CHEZ LE GARÇON :**

L'hydrocèle, superficielle (Figure 4 et 5) peut donner une coloration un peu bleutée à la peau scrotale. C'est une tuméfaction scrotale, ovoïde, permanente, plus ou moins volumineuse (Figure 6),

englobant le testicule et laissant libre l'orifice inguinal, avec transillumination positive (Figure 7). A l'interrogatoire, son volume peut être variable dans le temps, prouvant son caractère communicant. Il n'est pas toujours aisé de palper le testicule au sein d'une hydrocèle dont la paroi est très tendue.

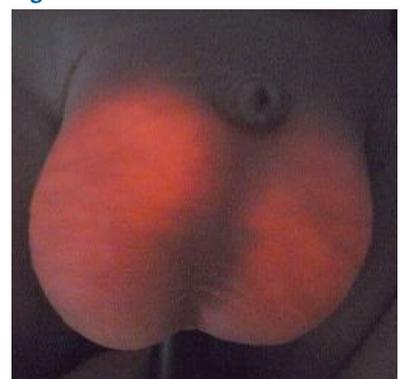
Figures 4 et 5 : Hydrocèle vaginale.



Figure 6 : Volumineuse hydrocèle bilatérale. (Noter la coloration bleutée du scrotum).



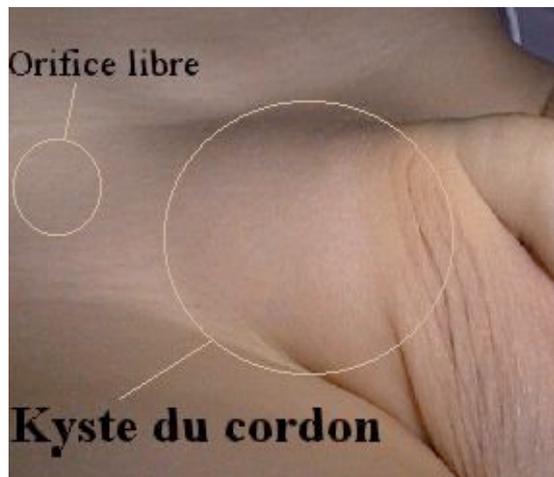
Figure 7 : Transillumination



Le kyste du cordon réalise une tuméfaction inguinale ou de la partie haute de la bourse qui peut faire évoquer une hernie inguinale. Mais cette tuméfaction est permanente, mobile, laissant libre l'orifice inguinal superficiel (Figures 8 et 9). Ici aussi, la transillumination est positive. Il peut parfois y avoir une impression de pseudo réduction du kyste à la pression, mais en fait, il ne fait que s'engager de façon superficielle dans le canal inguinal, et ressort presque aussitôt. Cette tuméfaction n'englobe pas le testicule qui est facilement palpable en dessous.

Figure 8 : Kyste du cordon droit

Figure 9 : Transillumination



CHEZ LA FILLE : La hernie inguinale ne doit pas être prise pour une adénopathie, de localisation toujours plus externe. De plus, les adénopathies inguinales sont exceptionnellement isolées et se présentent généralement en amas.

Autres formes de hernie

- * La hernie inguinale directe, due à un déficit musculo-aponévrotique, elle est très rare chez l'enfant contrairement à l'adulte.
- * La hernie crurale ou fémorale, rare chez l'enfant (0,5 % des cas), touche plutôt les filles et le côté droit. La tuméfaction est située sous la ligne de Malgaigne (tendue entre l'épine iliaque antéro supérieure et l'épine du pubis), et en dedans des vaisseaux fémoraux.

Figure 10 : La ligne de Malgaigne

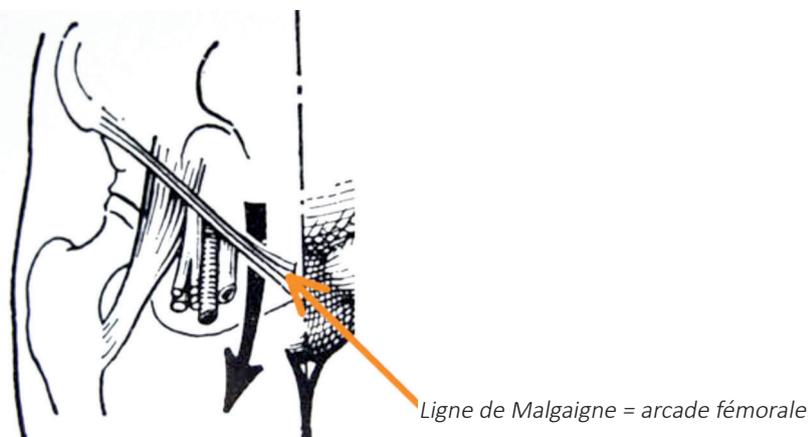
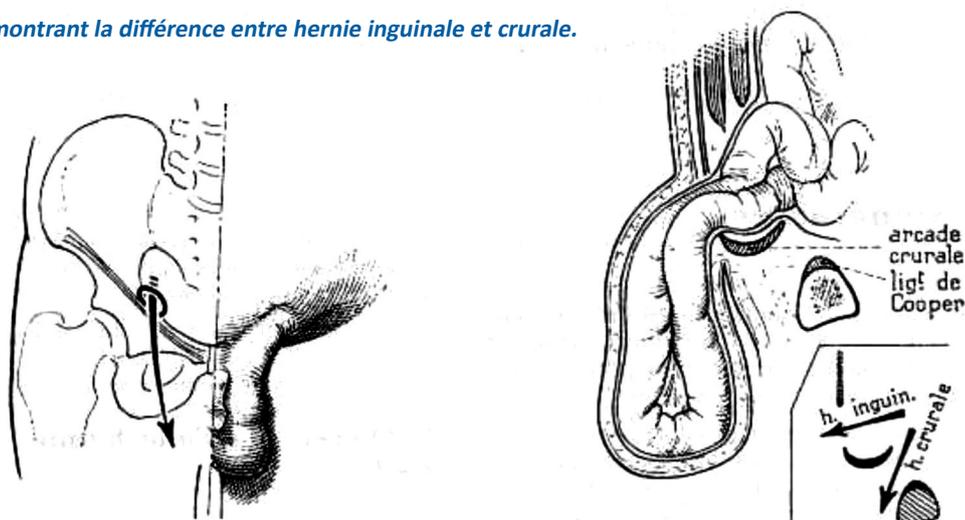


Figure 11 : Schéma montrant la différence entre hernie inguinale et crurale.



5- COMPLICATIONS :

L'ÉTRANGLEMENT, complication, parfois redoutable, de la hernie inguinale, survient dans la majorité des cas dans les 3 premiers mois de vie. La hernie devient tendue, douloureuse, dure, irréductible. Il s'y associe des vomissements si la situation dure quelques heures. Le diagnostic est facile si la hernie était connue. Lorsque l'étranglement est révélateur, la négativité de la transillumination et l'engagement de la tuméfaction dans l'orifice inguinal superficiel permettent généralement d'éliminer une hydrocèle ou un kyste du cordon. Le risque de la hernie étranglée se situe à 2 niveaux :

- * L'incarcération de l'intestin entraîne une occlusion (Figure 12,13,14) avec un risque de nécrose de l'anse (Figure 15)
- * Il y a également un risque majeur d'infarctissement et de nécrose du testicule homolatéral (Figure 16).

Figure 12 : Tableau clinique de l'étranglement herniaire : DOULEURS, vomissements et arrêt du transit (d'après L Leger)

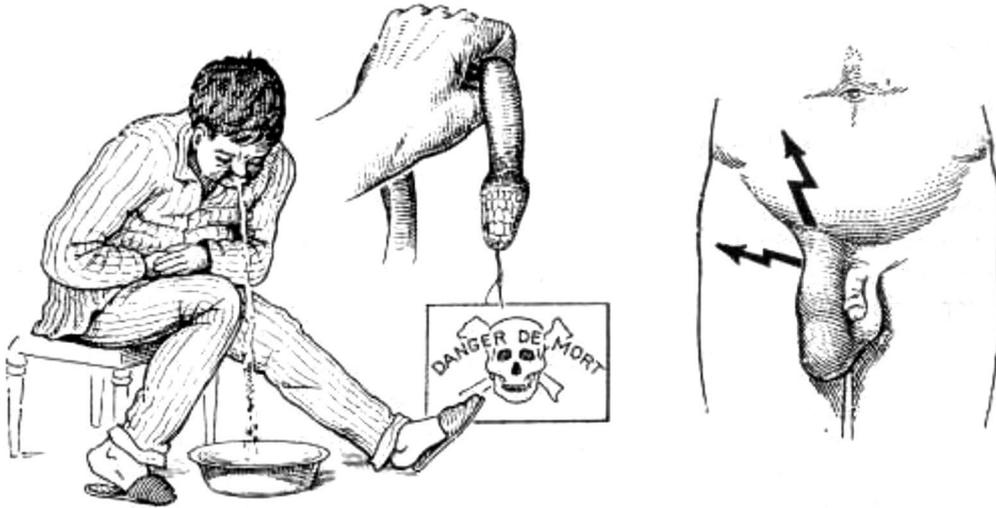


Figure 13 : ASP couché

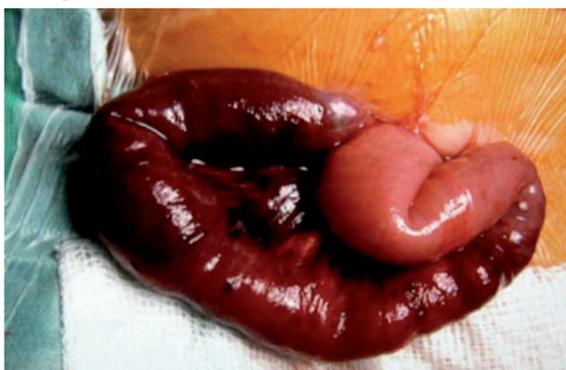
Figure 14 : ASP debout

Radiographies montrant des signes d'occlusion du grêle chez un nourrisson ayant une hernie inguinale étranglée depuis 24 heures.



Figure 15 : Anse grêle nécrosée après étranglement herniaire

Figure 16 : Testicule homolatéral à l'étranglement nécrosé.



CHEZ LA FILLE, l'étranglement d'une hernie inguinale à contenu intestinal est identique à celui du garçon. Chez le nourrisson, l'ovaire incarcerated court le risque de torsion. La tuméfaction devient alors plus volumineuse en raison de l'œdème, sensible ou douloureuse et fixe.

6- TRAITEMENT

6-1 MÉTHODES

a- Le taxis : Réduction manuelle d'une hernie engouée ou étranglée, cette manœuvre se fait sur un enfant calme, après administration intra rectale de 0,5 mg/kg de Valium®. Il ne faut pas appuyer sur la hernie, mais la presser latéralement pour réduire d'abord l'œdème et le contenu intestinal. L'anse incarcerée se vide alors de son contenu et réintègre la cavité péritonéale.

b- La chirurgie est réalisée en général en ambulatoire, sauf en urgence ou chez le prématuré. Le geste est plus simple dans son principe que chez l'adulte, car il n'y a pas de réfection pariétale, sauf si le collet est très large. Le sac herniaire est simplement fermé par un point de meunier (point transfixiant) à sa base puis réséqué.

Figure 17 : Incision dans le pli ventrier inférieur



Figure 18 : Ouverture des plans sous-cutanés



Figure 19 : Exteriorisation du cordon
(la séreuse externe contient le sac herniaire, le déférent et les vaisseaux spermaticques).

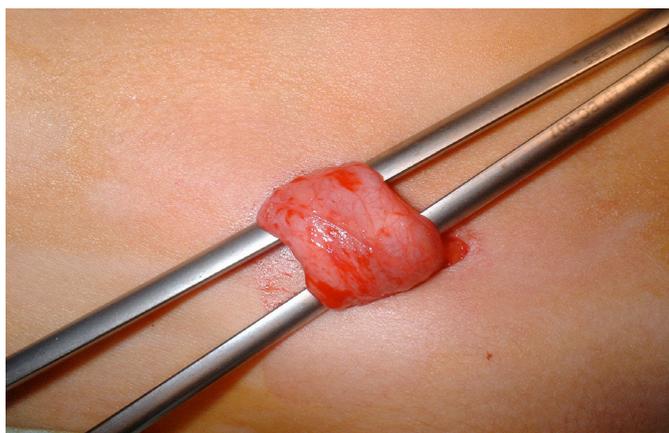


Figure 20 : Dissection du sac qui est libéré du cordon en prenant soin de ne pas léser le déférent et les vaisseaux spermaticques. Le sac peut être ouvert pour vérifier sa vacuité



Figure 21 : Sac herniaire isolé sur pince



Figure 22 : Le sac est fermé à son collet par un point de meunier (transfixiant). Remarquer le lipome pré herniaire.

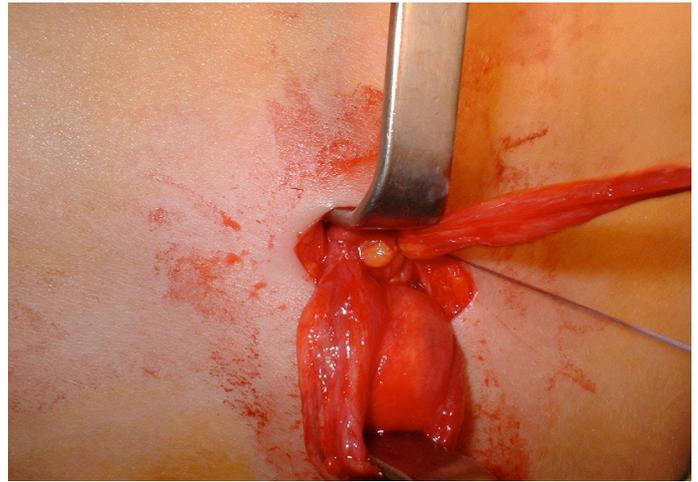


Figure 23 : Après fermeture de l'aponévrose du grand oblique et du plan sous-cutané, la peau est fermée à son tour par un surjet intra dermique



6-2-LES INDICATIONS

Elles reposent sur quelques grands principes.

a- Toute hernie inguinale diagnostiquée doit être opérée.

Ce principe est lié aux complications parfois gravissimes des étranglements herniaires, comparées à la grande simplicité de la cure chirurgicale à froid d'une hernie inguinale. Devant un tel risque, la possibilité théorique de guérison spontanée des hernies inguinales dans les 1^{ers} mois de vie n'entre pas en ligne de compte, d'autant que c'est précisément à cet âge que le risque est maximum.

b- Il n'y a pas d'âge minimum pour opérer une hernie inguinale. La raison est la même que pour le principe précédent, d'autant que le « risque anesthésique » ne dépend pas de l'âge et reste bien inférieur au risque de complication grave. Si la hernie est bien tolérée, l'intervention est programmée dans un délai de quelques jours à quelques semaines. S'il s'agit d'une hernie de l'ovaire, l'intervention doit être réalisée dans les 2 à 3 jours. Chez le prématuré hospitalisé en néonatalogie, la hernie doit être traitée juste avant la sortie de l'enfant.

c- En cas d'étranglement, si la hernie a pu être réduite par taxis, l'enfant est gardé en observation et l'intervention est prévue 2 à 3 jours plus tard, le temps que disparaisse l'œdème local.

d- Le taxis est contre-indiqué :

- * En cas de hernie de l'ovaire avec suspicion de souffrance ovarienne.
- * Si l'étranglement évolue depuis plusieurs heures, avec signes nets d'occlusion.

Dans ces 2 cas, la cure chirurgicale s'impose en urgence, avec un risque pour la gonade et l'anse digestive qui augmente avec le temps.

7- CONCLUSION

La hernie inguinale est une affection fréquente de l'enfant et son caractère de gravité imprévisible impose le traitement chirurgical dès que diagnostic est posé. Grâce aux progrès de l'anesthésie réanimation pédiatrique, ce traitement est devenu anodin, permettant la guérison et évitant les risques inhérents à l'étranglement.

LES ANOMALIES DE LA MIGRATION TESTICULAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître une cryptorchidie, une ectopie testiculaire, un testicule oscillant
- 2- Décrire les mécanismes intervenants dans la migration testiculaire
- 3- Préciser les conséquences des anomalies de migration testiculaire
- 4- Reconnaître les éléments cliniques d'une cryptorchidie, d'une ectopie testiculaire et d'un testicule oscillant.
- 5- Préciser les indications thérapeutiques des anomalies de migration testiculaire.

Connaissances préalables requises

- Anatomie des organes génitaux externes chez le garçon.
- Physio-embryologie de la migration testiculaire.

INTRODUCTION

Les testicules dérivent du mésoblaste et se développent dans la région lombaire. Ils migrent ensuite progressivement, traversant le canal inguinal et se placent dans les bourses chez le nouveau-né à terme. Un arrêt au cours de leur trajet normal, une déviation en dehors de celui-ci, une rétention en position anormale constituent les anomalies de migration testiculaire.

Les anomalies de migration testiculaire peuvent être soit :

- Une cryptorchidie : le testicule est situé en permanence hors du scrotum, en un point quelconque de son trajet normal de migration.
- Une ectopie testiculaire : migration du testicule en dehors du trajet normal du testicule : préaponévrotique, périnéal, fémoral...
- Un testicule oscillant, lequel est situé en dehors du scrotum, mais qui est facilement abaissable dans la bourse et y reste après cette manœuvre.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence des testicules non descendus à la naissance chez des enfants nés à terme est de 5 %. Elle atteint 30 % chez le prématuré.

Dans plus de 70 % des cas, la descente testiculaire se poursuit spontanément pendant les six premiers mois, en particulier durant les trois premiers mois.

La cryptorchidie est bilatérale dans 30 % des cas à la naissance. Dans les formes unilatérales, le côté droit semble plus fréquemment atteint que le gauche (70 %).

Les anomalies de migration testiculaire sont la première cause d'azoospermie sécrétoire et sont responsables de 10 % de stérilité masculine.

La notion d'hérédité est retrouvée dans 15 % des cas.

2. ORGANOGÈNE DU TESTICULE : (figure 1)

Les ébauches gonadiques des crêtes uro-génitales, présentes dès la 4^{ème} semaine, sont pénétrées par les cellules germinales issues du sac vitellin dès la 6^{ème} semaine. Le testicule se trouve accolé à la paroi postérieure de l'abdomen par le méso uro-génital dont la partie haute va rapidement disparaître, alors que la partie basse va se renforcer vers le bas, et constituer le gubernaculum testis. Celui-ci relie le testicule au bourrelet génital qui va donner naissance aux bourses.

Le testicule se trouve attiré vers la région inguinale dès le 3^{ème} mois et atteindra l'orifice inguinal profond vers le 5^{ème} mois. Un allongement du pédicule vasculaire accompagne ce phénomène. Par la suite, une évagination péritonéale le long du gubernaculum testis constituera le futur canal péritonéo-vaginal, dont la partie haute doit normalement s'oblitérer et la partie distale constituer la vaginale testiculaire. Durant le 8^{ème} mois, le testicule précédé par l'épididyme va traverser le canal inguinal et ce n'est que peu avant la naissance qu'il s'occupera sa place normale.

Les mécanismes déterminants la migration testiculaire sont complexes. Il existe des facteurs mécaniques et hormonaux qui sont intriqués. Le rôle du gubernaculum testis apparaît important, il prédéfinit le cheminement du testicule et sa longueur initiale invariable lors de la croissance de l'embryon et attire passivement le testicule vers la zone d'insertion. Les facteurs hormonaux sont d'origine fœtale et maternelle : androgènes, insuline like 3, hormone antimüllérienne, œstrogène.

3. LES CONSÉQUENCES DES ANOMALIES DE LA MIGRATION TESTICULAIRE

Les conséquences les plus importantes sont les risques de dégénérescence et l'infertilité.

- L'infertilité : l'anomalie de migration testiculaire est la première cause d'azoospermie sécrétoire. En effet les examens histologiques ont montré des anomalies sur les spermatogonies, les tubes séminifères et les cellules de Leydig.
- Ces lésions seraient susceptibles d'apparaître en fonction de la durée de la malformation et de la position du testicule. Le rôle de la dysplasie et de l'hypothermie a été évoqué. Aux anomalies testiculaires, il faut ajouter les anomalies associées des voies génitales (épididyme, déférent).

L'intérêt d'une correction précoce serait de limiter les lésions histologiques.

- La dégénérescence : le risque est de 3 à 10 fois plus grand que dans la population générale. La tumeur apparaît le plus souvent vers 25 à 35 ans. D'où l'intérêt d'un traitement précoce et d'un suivi à long terme.
- Risque de torsion testiculaire surtout à la puberté.
- Risque de traumatisme testiculaire qui est plus grave (contre le pubis).
- Risque d'impact psychologique (bourse vide).

4. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

L'INTERROGATOIRE permet de rechercher la notion d'antécédents familiaux de pathologie aiguë périnatale scrotale. La consultation du carnet de santé sera utile pour connaître la situation des testicules lors de l'examen néonatal.

L'examen clinique est essentiel et permettra dans la grande majorité des cas d'établir un diagnostic sur lequel sera fondée la thérapeutique.

L'examen doit être conduit chez un enfant mis en confiance, dans de bonnes conditions d'examen avec les mains bien réchauffées. Il sera toujours complété par un examen général à la recherche de malformations associées.

L'inspection recherchera l'hypoplasie scrotale, une voussure inguinale évocatrice d'une hernie, un défaut de pigmentation. La palpation sera faite par un praticien sur un enfant successivement en décubitus dorsal, en position dite de la « grenouille », puis assis en position du tailleur pour permettre une analyse fine de la région inguino-scrotale.

L'EXAMEN doit commencer toujours par le haut du canal inguinal : une main pratique « la traite » du canal inguinal, l'autre récupère le testis au niveau du scrotum.

La palpation doit préciser le siège (figure 3), la taille et le volume du testicule comparé au testicule controlatéral. Cinq situations peuvent être individualisées :

- Le testicule oscillant : le testicule n'est pas dans le scrotum au début de l'examen, il est palpé le plus souvent en position inguinale. Il est facilement descendu vers le scrotum, et y reste si le muscle crémaster ne subit aucune stimulation (froid, peur, frottement de la face interne de la cuisse). Il ne s'agit pas d'une ectopie testiculaire, la gonade est normale, et la place scrotale sera définitivement acquise lors de la puberté : le poids du testicule l'emporte alors sur le tonus du muscle crémaster. Le testicule oscillant n'existe pas en période néonatale.
- Le testicule inguinal : le testicule est retrouvé dans la région inguinale. Si au prix d'une traction, le testicule atteint le scrotum et qu'il remonte dès l'arrêt de celui-ci, il s'agit d'un testicule rétractile. La recherche d'une hernie inguinale doit être systématique.
- Le testicule ectopique : la gonade est retrouvée dans la région, mais elle n'est pas sur le trajet normal de la descente testiculaire. Il faut examiner la bourse controlatérale, la région crurale et la région périnéale.
- Testicule non palpable : l'examen, même très attentif de toute la région inguinale, ne permet pas de conclure à la présence d'une gonade. La question qui sera alors posée est de déterminer s'il s'agit d'un testicule caché en intra-abdominal ou d'une anorchidie. Dans ces situations réside l'intérêt des examens complémentaires.
- Cryptorchidie bilatérale : la constatation de cette anomalie doit faire rechercher des malformations associées (faciès, taille, trouble de l'odorat) pour la détermination de syndrome où la cryptorchidie n'est que l'un des éléments (syndrome de Prune Belly, syndrome d'Opitz, syndrome de Klinefelter, hypopituitarisme...). La présence d'une malformation de la verge (hypospadias) associée doit faire évoquer une ambiguïté sexuelle.

5. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- les explorations biologiques : elles sont d'une grande utilité dans les testicules non palpables et les cryptorchidies bilatérales. Un test de stimulation avec des gonadostimulines donnera cette preuve si le taux de testostérone augmente.
- L'échographie : peut mettre en évidence la gonade. C'est un examen intéressant chez les enfants obèses, mais a peu d'intérêt dans les testicules non palpables.

6. LE TRAITEMENT :

BUT :

Le traitement des anomalies de migration testiculaire est chirurgical.

Puisque les possibilités de migration spontanée sont épuisées à 6 mois et le risque de lésions des tubules et des spermatogonies, le traitement chirurgical est indiqué dès cet âge chez les enfants atteints d'une anomalie de migration testiculaire.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

- Médicaux : les injections d'hormones gonadotropes chorioniques indiquées pendant longtemps dans les testicules rétractiles sont actuellement à proscrire.
- Le traitement chirurgical : Le but du traitement est l'allongement du cordon spermatique ce qui permet l'abaissement du testicule en intra-scrotal. L'examen sous anesthésie générale est un temps primordial surtout en cas de testicules non palpables. Par un abord inguinal, le testicule sera libéré de ses adhérences et le cordon spermatique disséqué afin d'avoir une longueur suffisante pour pouvoir abaisser le testicule dans une néologie sous cutanée dans la bourse homolatérale. L'exploration chirurgicale permet d'apprécier la localisation du testicule, l'insertion du gubernaculum testis, la taille et le volume du testicule (normal, hypotrophique ou atrophique) et la différenciation épидидymo-testiculaire. Ces éléments sont très importants pour établir le pronostic du testicule mal descendu. Cette chirurgie demande beaucoup de soins et d'expérience et cela d'autant plus que l'enfant est petit. Toute lésion de l'artère spermatique conduit à l'atrophie testiculaire et du déférent vers une infertilité.
- Le traitement coelioscopique : cet abord est indiqué dans les testicules non palpables. Il permet de mettre en évidence l'absence (atrophie) ou la présence du testicule. Si la gonade est présente, il faut libérer le pédicule spermatique. L'abaissement du testicule dans la bourse par voie coelioscopique n'est possible si le testicule est mobilisable jusqu'à l'orifice inguinal controlatéral sinon il faut recourir à la technique de Fowler-Stephens qui consiste à sectionner le pédicule spermatique et abaisser le testicule secondairement (6mois).

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Le testicule oscillant : ne requiert aucun traitement, mais un suivi annuel. Son évolution est spontanément favorable à la puberté.
- Le testicule cryptorchide ou ectopique palpable doit être traité chirurgicalement par voie inguinale dès l'âge de six mois.
- Le testicule cryptorchide non palpable doit faire l'objet d'un examen sous anesthésie générale. Si la gonade est non palpable, une exploration coelioscopique doit être réalisée. L'abaissement du testicule sous coelioscopie ou la section du pédicule spermatique (technique de Fowler) avec abaissement secondaire peuvent être réalisés si le testicule est présent.

LES RÉSULTATS :

Si on considère que le succès du traitement est défini par la présence d'un testicule non atrophique en intra-scrotal, le taux de succès dépend de la position initiale du testicule et il est de plus de 90 % pour le testicule situé en préopératoire au niveau de l'orifice superficiel du canal inguinal, et de 70 à 80 % pour le testicule intra-abdominal.

Par contre le succès en termes de fertilité et de dégénérescence maligne est beaucoup plus difficile à déterminer. Cependant, pour les éviter au maximum, la plupart recommandent le traitement chirurgical à un âge précoce, dans tous les cas avant un an.

7. CONCLUSION :

L'anomalie de migration testiculaire est une pathologie fréquente en milieu pédiatrique. Le diagnostic et la prise en charge chirurgicale doivent être réalisés dès les premiers mois de vie, afin d'éviter le retentissement sur la fertilité et le risque de dégénérescence.

ANNEXES

Figure 1 : La migration testiculaire

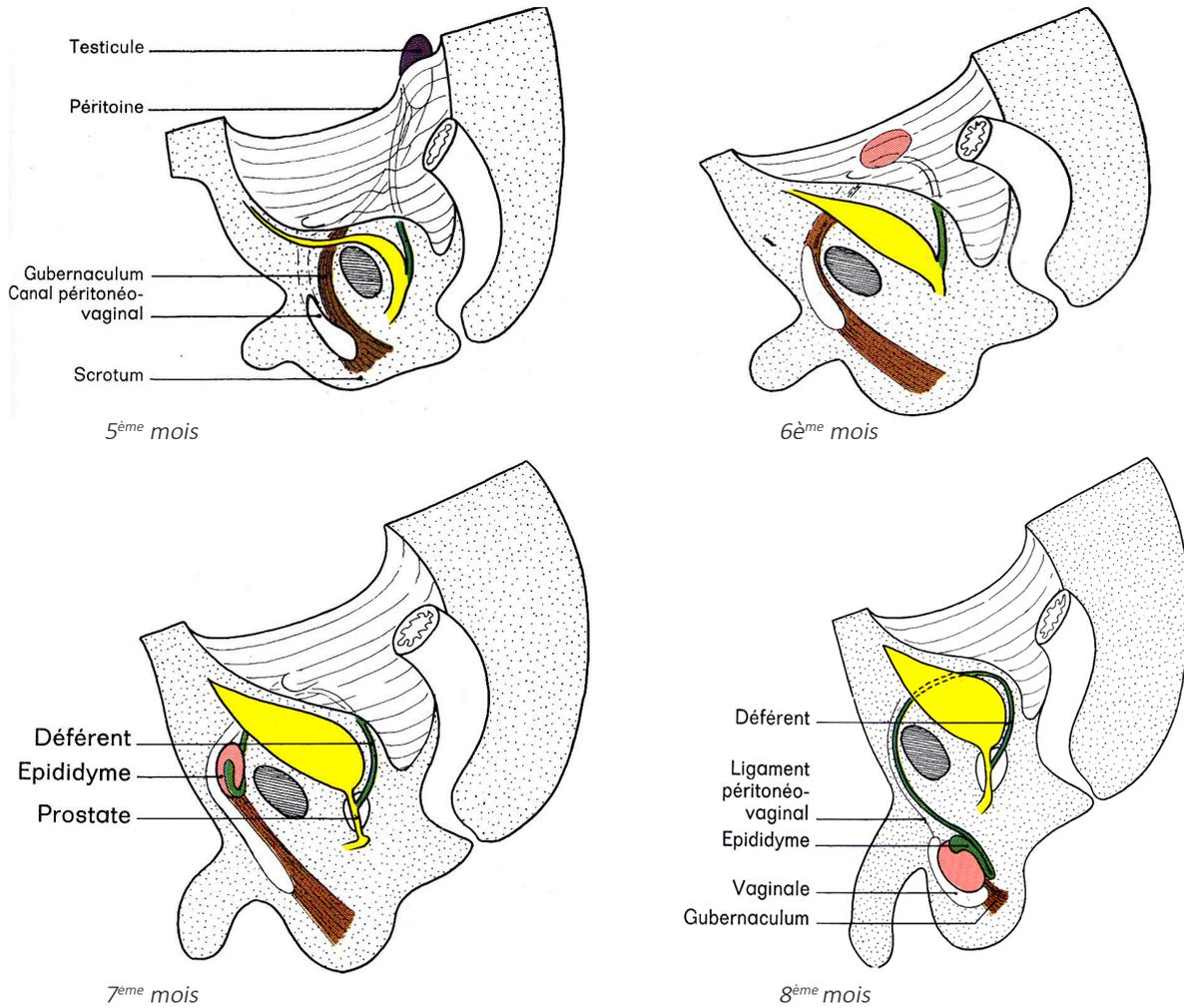
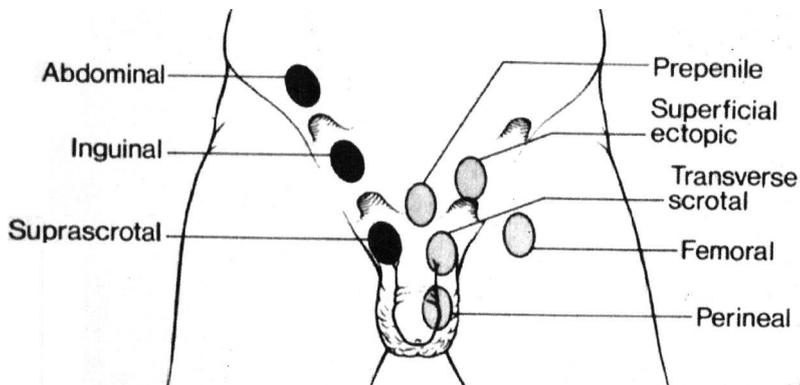


Figure 2 : Position des testicules cryptorchides et ectopiques



PATHOLOGIE DE LA VERGE DE L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître un hypospadias et le classer selon la classification en vigueur
- 2- Penser à l'éventualité d'une ambiguïté sexuelle devant un hypospadias associé à d'autres anomalies (ectopie testiculaire)
- 3- Savoir les indications du bilan endocrinien devant un hypospadias
- 4- Reconnaître une coudure de verge, évaluer son importance et les moyens de sa correction
- 5- Diagnostiquer à l'inspection un épispadias et préciser son type
- 6- Faire le diagnostic d'un phimosis, d'un paraphimosis, d'une balanite.

Connaissances préalables requises

Différenciation sexuelle normale et embryologie des organes génitaux externes du garçon
Anatomie et physiologie des organes génitaux externes masculins

INTRODUCTION

La pathologie de la verge chez l'enfant est variable et comporte deux grands groupes différents :

- La pathologie congénitale : représentée essentiellement par l'hypospadias qui est de loin la malformation la plus fréquente. Mais aussi l'épispadias, le phimosis, la torsion de la verge...
- La pathologie acquise : traumatique, infectieuse...

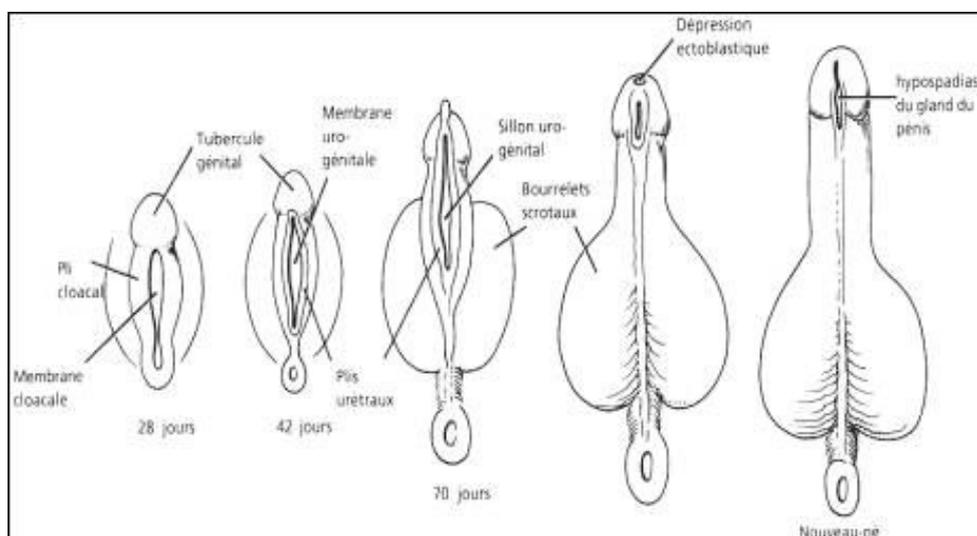
1. L'HYOSPADIAS :

1.1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

Étymologiquement, le terme « hypospadias » est dérivé du grec hupo, qui signifie sous » et de spaô, une « fissure » ou une « fente » ; C'est une anomalie congénitale de l'urètre antérieur et de la verge chez le garçon caractérisée par une anomalie d'abouchement du méat urétral à un niveau variable sur la face antérieure de la verge.

L'hypospadias est provoqué par un arrêt du développement de l'urètre masculin pendant la période embryologique de la « différenciation sexuelle ».

Figure 1 : étapes de l'organogenèse des OGE du garçon



1.2. CONSIDÉRATIONS ANATOMIQUES

L'hypospadias est habituellement défini comme l'association de 3 anomalies :

- Une ouverture ectopique du méat urétral au niveau de la face ventrale de la verge entre sa base et l'apex ;
- Une distribution anormale de la peau pénienne, qui est hypoplasique au niveau de la face ventrale de la verge et abondante au niveau de sa face dorsale. Le prépuce n'est présent que sur la face dorsale de la verge et réalise le classique « aspect en Sapeur de Pompier ».
- Une coudure ventrale de la verge visible à l'état flaccide, mais surtout en érection. Elle peut intéresser toute la verge, parfois elle se limite à une bascule ventrale du gland.

Le plus souvent l'hypospadias est isolé, mais parfois d'autres « malformations » ou « anomalies » de la sphère génitale, plus ou moins graves, peuvent s'y associer. Une cryptorchidie peut ainsi s'associer à un hypospadias chez le nouveau-né mâle dans environ 9% des cas. Ceci est expliqué par les aspects endocriniens similaires existant entre la descente testiculaire et l'embryologie de l'hypospadias. Plus rarement, il arrive que le pénis soit enlisé dans le scrotum ; ou encore, qu'il existe une transposition pénoscrotale.

1.3. FORMES ANATOMIQUES ET CLASSIFICATIONS :

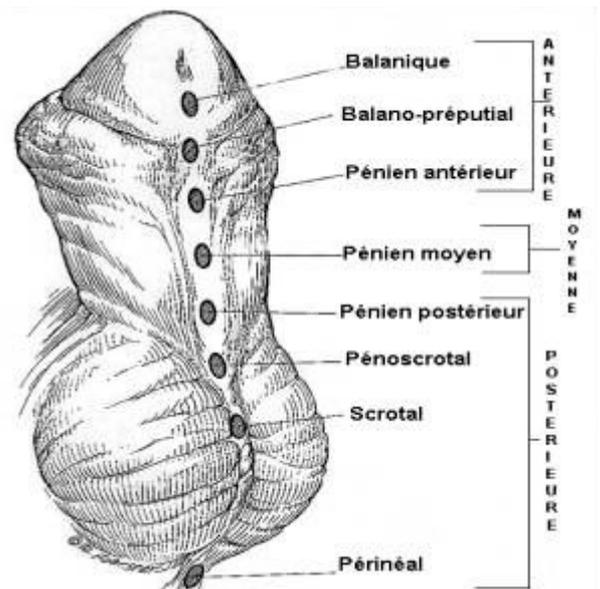
Plusieurs variétés d'hypospadias ont été mises en évidence, en fonction de l'emplacement précis du méat urétral à la naissance. On peut ainsi reconnaître 8 variétés d'hypospadias :

- L'hypospadias balanique dont l'orifice est à la partie inférieure du gland. C'est la forme la plus bénigne et la plus fréquente
- L'hypospadias balano-préputial où le méat siège au niveau du sillon balano-préputial avec absence de prépuce sur la face ventrale de la verge.
- L'hypospadias pénien antérieur, moyen ou postérieur avec un méat de siège pénien qu'il soit au niveau du 1/3 antérieur, moyen ou postérieur.
- L'hypospadias péno-scrotal siégeant à la jonction de la verge et du scrotum ou sur le scrotum lui-même.
- Et enfin l'exceptionnel hypospadias périnéal avec un méat de siège périnéal, qui est la forme la plus grave

Plusieurs classifications de l'hypospadias ont été proposées dont certaines sont assez complexes. Sheldon et Duckett (1987) ont proposé une classification simple qui reste largement utilisée jusqu'à nos jours, comportant 3 formes principales d'hypospadias, qui regroupent les divers degrés pouvant être rencontrés : il s'agit des formes dites « antérieure » (ou « distale »), « moyenne », et « postérieure » (ou « proximale ») (voir Figure 2). Concernant la fréquence, les formes antérieures d'hypospadias seraient les plus fréquentes (70 % des cas), suivies des formes postérieures (20 %) et moyennes (10 %).

A noter que l'emplacement théorique du méat, là où il devrait se situer au bout du gland, est toujours marqué par une fossette méatique plus ou moins profonde qui donne souvent l'impression de l'existence de deux méats. En fait seul le méat proximal hypospadias, est fonctionnel, le méat distal est une fossette borgne. Rarement les deux méats sont perméables et fonctionnels, il s'agit alors d'une duplication urétrale.

Figure 2 : Différentes formes anatomiques d'hypospadias



1.4. FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES

A. FACTEUR HÉRÉDITAIRE :

Le rôle de l'hérédité dans la genèse de cette malformation est bien admis. En effet, si, dans une famille, le père présente un hypospadias, la probabilité que l'un de ses fils en soit porteur s'élève aux environs de 8 % et que l'un de ses frères soit aussi touché à 12 %. En outre, le risque pour la génération suivante s'élève aux environs de 26 % lorsque deux membres d'une même famille sont porteurs d'hypospadias.

B- FACTEURS GÉNÉTIQUES

Leur rôle est confirmé par l'existence chez certains garçons présentant un hypospadias isolé, de mutations du gène responsable de l'activité enzymatique de la 5 α -réductase, conduisant à la perturbation de la production de dihydrotestostérone.

De même, des études génétiques récentes réalisées chez les humains ont montré que des altérations touchant certains gènes - tel le gène HOXA13 - sont susceptibles de changer l'expression du récepteur aux androgènes et favoriser l'apparition d'un hypospadias.

C- FACTEURS ENDOCRINIENS

Plusieurs études anatomiques récentes supportent l'hypothèse que les hormones androgènes jouent un rôle crucial dans le développement des organes génitaux externes de l'homme (essentiellement de la portion ventrale de l'urètre). Un déficit en ces hormones ou bien de leur récepteur peut être responsable de la genèse de cette malformation. D'autres déficits hormonaux, telle qu'une production excessive d'hormone anti-müllérienne (AMH) a le même effet en interférant sur la biosynthèse de la testostérone.

D- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Ces dernières années, un grand débat s'est centré sur l'hypothèse que certaines substances d'origine exogènes, nommées « perturbateurs endocriniens », seraient en cause dans l'apparition de « désordres de la différenciation sexuelle ». Plus précisément, les perturbations de la différenciation sexuelle masculine pourraient être induites par deux catégories de produits : les « xénoestrogènes » et les « antiandrogènes ».

Les perturbateurs endocriniens toucheraient en particulier le développement normal de l'urètre, mais également la physiologie de la descente des testicules et de la spermatogenèse chez l'homme.

1.5. ÉPIDÉMIOLOGIE

A- FRÉQUENCE

L'hypospadias est une malformation congénitale « commune », les estimations de sa fréquence se situent entre 1/300 (0.3 %) et 1/250 (0.4 %) naissances mâles.

B- INCIDENCE

Certaines études scientifiques publiées vers la fin des années 1990 ont rapporté une incidence de l'hypospadias dans plusieurs pays occidentaux. En se basant sur l'analyse de registres américains et européens de surveillance des malformations congénitales et sur des rapports épidémiologiques antérieurs, plusieurs auteurs ont observé que les taux d'hypospadias ont quasiment doublé entre les années 1970 et 1990 aux États-Unis et augmenté en Europe.

Ceci est expliqué par les facteurs environnementaux/pollution, utilisation des pesticides...

1.6. BILAN D'UN HYOSPADIAS

Dans les formes distales d'hypospadias, les plus fréquentes et les plus bénignes, il s'agit d'une malformation isolée et il est donc inutile de faire systématiquement un bilan radiologique. De même dans ces formes distales, dans la mesure où les testicules sont bien en place, un caryotype est inutile.

Par contre dans les formes proximales d'hypospadias, les plus graves, et en présence d'une ectopie testiculaire associée, il faut penser à une possible ambiguïté sexuelle et faire un bilan radiologique et un caryotype.

1.7. TRAITEMENT

Le traitement des hypospadias est chirurgical et doit être réalisé par un chirurgien bien habitué à ce type de chirurgie très particulière.

A- BUT DU TRAITEMENT :

Le but du traitement est d'obtenir un méat distal, d'aspect aussi proche que possible de la normale, en fente, sur une verge rectiligne et de longueur suffisante, avec des mictions s'effectuant sans gêne et sans fuite d'urine par une fistule.

B- ÂGE DE L'INTERVENTION :

L'âge de l'intervention est variable selon les chirurgiens. Pour la majorité des équipes, l'âge idéal se situe entre 12 et 18 mois.

C- LES TECHNIQUES CHIRURGICALES :

Il existe de très nombreuses techniques chirurgicales, en fonction de l'importance de l'hypospadias et de l'habitude du chirurgien ainsi que certains effets de modes. Il n'y a pas de technique parfaite ce qui explique qu'il y a toujours un risque de complications, qui sont dans la grande majorité des cas, bénignes (fistule, lâchage distal).

Les techniques les plus couramment utilisées sont :

- la Balanoplastie (ou MAGPI) dans les formes balaniques
- La technique de Matthieu ou la technique de Duplay qui utilisent un lambeau de la peau pénienne soit de part et d'autre de la gouttière urétrale soit sous méatique qui est fermé sur la gouttière pour construire un néo-urètre. Ces techniques sont utiles dans les formes péniennes antérieures ou moyennes
- La technique de Duckett ou Onlay qui utilisent un lambeau préputial vascularisé qui est situé sur lui-même au tour d'une sonde ou sur la plaque urétrale. Ces méthodes sont utilisées dans les formes moyennes ou postérieures

Parfois on peut avoir recours à l'utilisation de greffes de muqueuse (vésicale ou buccale) pour l'urétroplastie.

Ces interventions peuvent se faire en ambulatoire ou nécessiter des hospitalisations plus ou moins longues en fonction du type d'hypospadias.

Les suites de cette chirurgie sont extrêmement variables selon l'importance de l'hypospadias et la technique employée.

2. L'ÉPISPADIAS

L'épispadias est caractérisé par une fissure supérieure et médiane antéro-postérieure des voies urinaires inférieures qui peut s'étendre de la vessie jusqu'à l'urètre. Lorsqu'il atteint la vessie, il s'agit d'une exstrophie vésicale avec épispadias incontinent. Si l'urètre est atteint seul, il s'agit d'un épispadias incontinent lorsque la fissure remonte au-delà du sphincter strié, d'un épispadias continent si la fissure est très distale.

On distingue deux types d'épispadias :

- **L'épispadias pénien** : la verge paraît absente. Il est souvent incontinent. Une cryptorchidie y est souvent associée.
- **L'épispadias balanique** : il est rare. Il réalise une encoche médiane sur le prépuce, à la face supérieure de la verge. Il est généralement continent.

La découverte d'épispadias doit faire rechercher d'autres malformations urinaires et/ou génitales (ambiguïtés sexuelles).

La continence ou non de ces épispadias est le principal problème. C'est ce qui conditionne les différents traitements :

- allongement ou rétrécissement de la verge,
- urétroplasties de différents types.

3. LE PHIMOSIS

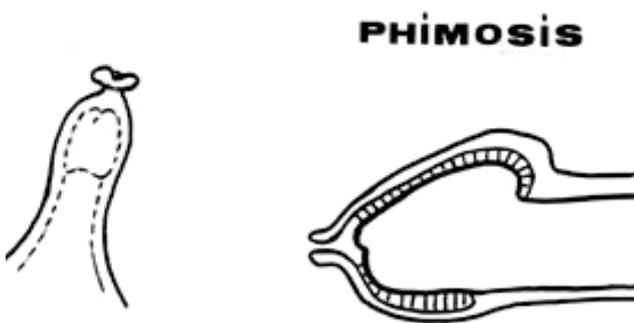
3.1. DÉFINITION :

C'est une étroitesse de l'anneau préputial qui empêche de décalotter ou gêne la découverte du gland. Il est considéré comme pratiquement physiologique au cours des premiers mois de la vie.

3.2. CLASSIFICATION :

Le phimosis peut être congénital quand il est constaté dès la naissance, ou acquis suite à un traumatisme (cicatrisation d'ulcérations par décalottage agressif) ou une infection. Dans ces cas c'est un lichen scléroatrophique du prépuce qui est à l'origine de ce type phimosis : le prépuce muqueux devient scléreux, perd sa souplesse. Le diagnostic est fait devant la constatation d'un anneau blanchâtre au niveau de l'orifice préputial

Figure 3 : phimosis



3.3. SYMPTÔMES :

Le phimosis est rarement responsable de gêne à l'émission des urines lorsque la sténose est très serrée. Mais le plus souvent il est responsable de balanite par impossibilité d'hygiène qui peut être récidivante.

3.4. LE TRAITEMENT :

C'est la posthectomie (terme médical pour l'ablation du prépuce) ou circoncision (terme rituel) dans la majorité des cas. Cependant de nombreuses plasties muco-cutanées sont possibles pour éviter la circoncision dans certaines circonstances.

L'infection et la balanite sont traitées par des bains d'antiseptiques, et les pommades émoullientes.

4. LE PARAPHIMOSIS

4.1. DÉFINITION :

C'est l'étranglement du gland par le passage à travers un anneau préputial resserré, dans le sillon balano-préputial à la suite d'un décalottage. Parfois il est iatrogène lorsqu'à l'occasion de soins de sonde, d'un cathétérisme, d'un geste endo-urétral, le personnel médical décalotte le gland, et oublie de remettre le prépuce étroit à sa place à la fin du geste. Attention +++

4.2. CLINIQUE :

Il se manifeste par un œdème du gland avec un bourrelet de muqueuse préputiale étranglée, qui rapidement évolue vers la macération et l'ulcération.

4.3. TRAITEMENT :

Doit être entrepris en urgence

Le traitement consiste en une réduction par taxis qui demande de la douceur, de la fermeté et de la patience qui peut se faire après une petite prémédication.

En cas d'échec, on réalisera chirurgicalement une plastie du prépuce ce qui permet la réduction et souvent on est obligé dans les suites de compléter par une circoncision.

5. LES ADHÉRENCES PRÉPUTIALES

Il existe un accolement entre la face muqueuse du gland et le prépuce qui peut être libéré par un stylet soit en cabinet au prix d'un léger inconfort, soit à l'occasion d'un autre geste chirurgical nécessitant une anesthésie. Un traitement médical par corticoïdes locaux peut être également envisagé.

6. BALANITE

C'est une infection survenant dans l'espace sous préputial, s'observant surtout chez des garçons ayant un phimosis ou des adhérences balano-préputiales.

Le diagnostic est clinique : l'enfant a subitement des douleurs lors de la miction, l'extrémité du pénis est œdémateuse, rouge. Parfois cette inflammation s'étend jusqu'à la base de la verge et il n'est pas rare d'observer un écoulement purulent par l'orifice préputial.

Le traitement en est simple : il repose sur des bains avec des antiseptiques dilués durant quelques jours.

LES UROPATHIES MALFORMATIVES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les différents moyens de diagnostic anténatal d'une uropathie obstructive.
2. Reconnaître les principales uropathies malformatives chez l'enfant.
3. Reconnaître les circonstances de découverte d'un RVU.
4. Planifier les explorations qui permettent de poser le diagnostic et d'apprécier le retentissement du RVU.
5. Distinguer un RVU primitif d'un RVU secondaire.
6. Reconnaître les modalités thérapeutiques d'un RVU.
7. Reconnaître les étiologies du syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU).
8. Planifier les explorations pour le diagnostic et le bilan de retentissement du SJPU.
9. Établir les modalités thérapeutiques du SJPU.
10. Reconnaître les principales caractéristiques d'autres uropathies obstructives fréquentes (valves de l'urètre postérieur, méga uretère primitif obstructif).

Connaissances préalables requises

L'étudiant doit réactiver ses connaissances préalables concernant :

- L'anatomie et la physiologie de l'appareil urinaire.
- L'infection urinaire chez l'enfant
- La sémiologie radiologique de l'appareil urinaire

INTRODUCTION

Les uropathies malformatives regroupent les anomalies congénitales du rein et des voies excrétrices.

C'est une pathologie fréquente en milieu pédiatrique avec une incidence de 1-2%.

L'infection urinaire est la circonstance de découverte la plus fréquente.

Actuellement les uropathies malformatives sont diagnostiquées de plus en plus en anténatal ce qui permet une prise en charge précoce, mais pose un problème d'indications thérapeutiques devant des uropathies malformatives asymptomatiques.

Les uropathies malformatives restent parmi les principales causes d'insuffisance rénale chez l'enfant d'où la nécessité d'un diagnostic et une prise en charge précoces.

1. DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE UROPATHIE MALFORMATIVE :

1.1. LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC :

A. LE DIAGNOSTIC ANTÉNATAL :

Sur le plan embryologique, la néphrogénèse commence chez l'embryon dès la 5^{ème} semaine, et ne s'achève qu'en fin de gestation. Les reins sont décelés, tout comme la vessie, au cours de la première échographie morphologique du premier trimestre (12-14 SA). Durant la grossesse, le rein fœtal a un rôle capital dans le maintien du volume du liquide amniotique, composé essentiellement d'urine fœtale. Toute insuffisance rénale risque d'entraîner un oligoamnios facilement repérable en échographie. Les embryopathies, de survenue précoce, s'accompagnent généralement de lésions rénales dysplasiques sévères et irréversibles.

Les moyens de diagnostic anténatal sont représentés essentiellement par **l'échographie fœtale** qui conduit à un dépistage précoce de certaines anomalies de l'appareil urinaire permettant ainsi une prise en charge adaptée. Les signes d'appel d'une pathologie rénale sont l'oligoamnios ou l'anamnios, et surtout une dilatation des voies excrétrices (pyélique, pyélocalicielle, urétero-pyélocalicielle, vésicale). Mais aussi les anomalies du nombre de taille et d'écho structure (Agénésie, Dysplasie). L'évaluation de la fonction rénale est parfois indispensable tel qu'en cas d'atteinte rénale bilatérale, et ce par un **prélèvement d'urines fœtales** pour une étude chimique (osmolarité, natrémie, chlorures, calcium et B2 microglobuline).

Actuellement du plus en plus les uropathies malformatives sont découvertes en anténatal (3 % des grossesses).

La taille normale du bassin fœtal à partir de laquelle on peut parler de dilatation est controversée. La valeur seuil du diamètre antéro-postérieur (Pathologique) est :

- 6 mm < 20 SA
- 8 mm 20 < < 30SA
- 10 mm > 30SA
- 12 mm en post natal

La moitié des dilatations des voies excrétrices diagnostiquées en anténatal disparaissent à la naissance. Ainsi tout diagnostic anténatal d'une dilatation des voies urinaires doit être confirmé en post natal.

Le diagnostic anténatal ne permet pas un diagnostic étiologique puisque toute dilatation n'est pas synonyme d'une obstruction sur les voies urinaires, mais permet une prise en charge précoce en post natal et d'orienter vers le diagnostic étiologique :

- Une dilatation pyélocalicielle unie ou bilatérale oriente vers une anomalie de la jonction pyélo-urétérale.
- Une dilatation urétero-pyélocalicielle bilatérale oriente vers des valves de l'urètre postérieur, un reflux vésico-urétéral bilatéral ou un méga uretère bilatéral.
- Dilatation urétero-pyélocalicielle unilatérale oriente vers un reflux vésico-urétéral ou un méga uretère unilatéral.

En cas de doute du diagnostic, une IRM fœtale peut être demandée et surtout en cas d'existence de facteurs de mauvais pronostic qui sont :

- Une dilatation pyélocalicielle > 50 mm
- Une dilatation des voies excrétrices importante bilatérale
- Des signes de dysplasie rénale
- Un oligo hydramnios ou amnios.
- Une augmentation dans les urines fœtales de l'osmolarité, la natrémie, les chlorures, le calcium et la B2 microglobuline qui est un facteur biochimique important.

En cas de diagnostic anténatal d'une uropathie malformative, des échographies répétées pendant la grossesse sont nécessaires afin de guetter une aggravation de la dilatation et l'apparition des signes de gravité. S'il existe des facteurs de mauvais PC, l'interruption médicale de la grossesse peut être proposée aux parents après la décision du comité multidisciplinaire de diagnostic anténatal. Les dérivations in interro n'ont pas montré une efficacité prouvée avec une morbidité et mortalité accrue.

B. LE DIAGNOSTIC POSTNATAL

- L'infection urinaire : C'est la circonstance de découverte et en même temps la complication évolutive la plus fréquente des uropathies malformatives.
- La masse abdominale par dilatation rénale ou urétérale, la douleur abdominale souvent vague, mais parfois à type de coliques néphrétiques chez le grand enfant et l'hématurie sont des circonstances de découverte habituelles d'une uropathie.
- L'hypertension artérielle, la protéinurie sont rares.
- Une malformation visible : exstrophie vésicale, hypospadias, rétention aiguë urinaire
- Troubles mictionnels : dysurie, pollakiurie, fuites urinaires
- Découverte fortuite à l'échographie pour une autre symptomatologie (malformation anorectale).

2.2. LES DIFFÉRENTES EXPLORATIONS

Ils permettent de confirmer le diagnostic étiologique et de rechercher le retentissement sur le haut appareil urinaire.

A- L'ÉCHOGRAPHIE : elle constitue l'examen de base en permettant d'apprécier l'importance de la dilatation, mais aussi le niveau d'un éventuel obstacle et l'aspect de la vessie et du parenchyme rénal. Elle a également un grand intérêt dans la recherche d'autres anomalies du nombre, de taille et d'échostructure (agénésie, dysplasie, duplicité) et dans le suivi des uropathies traitées.

B- L'UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE (UIV) OU UROSCANNER permettent une analyse morphologique plus précise des voies urinaires déjà appréciées à l'échographie et une étude de la sécrétion et de l'excrétion de l'appareil urinaire. Ils sont rarement demandés chez l'enfant.

C- URÉTRO-CYSTOGRAPHIE RÉTROGRADE (UCR) : C'est un complément de l'exploration. Son but essentiel est de rechercher un reflux vésico-urétéral. Elle permet également d'étudier le fonctionnement vésical et l'anatomie de l'urètre. Elle est en général pratiquée par voie rétrograde. La voie sus-pubienne est préconisée lorsqu'un obstacle urétral est suspecté.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Elle est réalisée lors du premier mois de vie dans la plupart des cas, en dehors des suspicions de valves urétrales qui nécessitent une exploration rapide, dans les premiers jours.

D- EXAMENS ISOTOPIQUES : Ils occupent actuellement une place importante dans le bilan des uropathies malformatives. La scintigraphie DTPA (Di-éthylène Triamine Penta Acétate) et MAG III (Mecrpto Acyl Triglycénie) objectivent l'obstruction et son degré et la fonction relative des reins. La scintigraphie DMSA (Di-mercapto Succinique Acide) permet une étude précise de la fonction rénale et détecter des cicatrices de pyélonéphrite.

E- URO- IRM : Elle offre la possibilité de réaliser en un seul examen, un bilan morphologique et fonctionnel. Elle couple ainsi les avantages de l'UIV et de la scintigraphie. Elle a l'avantage d'être non irradiante et non invasive, mais nécessite parfois une sédation voire une anesthésie générale et son accès est relativement limité actuellement.

2. PRINCIPALES ÉTIOLOGIES DES UROPATHIES MALFORMATIVES :

2.1 LE REFLUX VESICO-URETERAL :

Le reflux vésico-urétéral (RVU) se définit par le passage à contre sens des urines de la vessie vers les uretères et le rein. C'est l'uropathie malformatrice la plus fréquente chez l'enfant avec une incidence de 1 % dans la population pédiatrique. La néphropathie du reflux est la complication la plus grave du RVU et qui aboutit dans certains cas à l'insuffisance rénale.

2.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE :

MÉCANISMES DU RVU : Le reflux vésico-urétéral peut être primitif ou secondaire.

a. RVU primitif:

L'anomalie anatomique principale favorisant la survenue d'un reflux est la brièveté du trajet transpariétal de l'uretère (figure 1). Le risque de reflux est important si ce trajet est d'une longueur inférieure à 10 mm chez l'enfant. L'insuffisance d'un point d'appui musculaire vésical peut également constituer un mécanisme favorisant le reflux.

Des études récentes ont montré que le RVU peut relever également de problèmes vésico-sphinctériens fonctionnels et sont caractérisées par leur régression spontanée :

- Immaturité du sphincter strié de l'urètre du nouveau-né de sexe masculin caractérisé par un RVU de haut grade souvent diagnostiqué en anténatal.
- Instabilité vésicale qui se manifeste chez la fille âgée de 3 à 7 ans.

b. RVU secondaire:

Une anomalie acquise d'un ou de plusieurs mécanismes anti-reflux peut entraîner l'apparition d'un reflux secondaire.

Les causes peuvent être obstructives (valves de l'urètre postérieur, sténose de l'urètre...), neurogènes (vessie neurologique), inflammatoires (infection urinaire) ou postopératoires (intervention sur la vessie).

2.1.2. CONSÉQUENCES DU RVU :

Sur le plan physiopathologique, le RVU entraîne :

- Une hyper pression rétrograde entraînant une dilatation importante des voies excrétrices supérieures,
- Une diminution du débit urinaire et par conséquent le débit vasculaire,
- Favorise l'infection urinaire par le biais du résidu post-mictionnel,
- Le reflux d'urines infectées va être à l'origine de pyélonéphrite aiguë et de cicatrices rénales.
- Enfin la néphropathie du reflux qui est la conséquence la plus grave du RVU. Elle désigne l'ensemble des lésions du parenchyme rénal pouvant aller jusqu'à l'atrophie rénale globale et définitive. La pathogénie des cicatrices rénales, le rôle respectif de l'infection urinaire et de l'hyperpression exercée par le RVU stérile restent débattus. Mais le rôle des pyélonéphrites aiguës dans l'apparition des cicatrices rénales est prépondérant. Elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale dans 15-20% et entraîner une hypertension artérielle dans 15 %.

2.1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE :

L'incidence du RVU est estimée à 1 % dans la population pédiatrique et chez 30 à 50 % des enfants ayant eu une infection urinaire.

La population noire présente environ 10 fois moins de reflux que la population de race blanche. Le risque de présenter un RVU est de 45 % s'il existe un RVU dans la fratrie et de 70 % chez l'un des parents.

Quant au sexe, il existe une prédominance masculine de RVU chez le nouveau-né, puis égalisation progressive chez le nourrisson et prédominance féminine à partir de l'âge de 2 ans.

Plusieurs études ont montré l'intervention d'un facteur génétique (mutation du gène RET Gly 691(ch6)) dans le reflux ce qui explique d'une part l'existence de cas familiaux de reflux et d'autre part la différence d'incidence entre les ethnies.

2.1.4. ÉTUDE CLINIQUE

LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

a. Le diagnostic anténatal :

L'échographie anténatale n'est pas l'examen de référence du RVU. Elle permet surtout de rechercher une uropathie associée. Les RVU de diagnostic anténatal sont caractérisés par la prédominance masculine (80 %), sont de haut grade (60 %) avec importance des lésions rénales. La découverte d'une dilatation pyélique et/ou calicelle ou urétérale va imposer un contrôle postnatal précoce et donc permet d'éviter l'apparition d'une pyélonéphrite aiguë par un traitement préventif.

b. L'infection urinaire :

C'est la circonstance de découverte la plus fréquente puisqu'environ 50 % des enfants présentant une infection urinaire ont un reflux. Son expression clinique est variable selon l'âge et il s'agit souvent d'une pyélonéphrite aiguë.

c. Les autres circonstances de découverte :

Le RVU peut être également découvert lors du bilan d'une uropathie non découverte en anténatal, de l'exploration d'une anomalie de la continence urinaire, du bilan d'une HTA, d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie ou par dépistage systématique sur la notion d'antécédents familiaux.

L'EXAMEN CLINIQUE :

L'examen clinique est habituellement pauvre. Il précisera le poids, la température et la pression artérielle de l'enfant. Il recherchera des gros reins à la palpation abdominale et des anomalies associées. L'examen neurologique permet de rechercher les signes d'une vessie neurologique.

2.1.5. LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES :

LE DIAGNOSTIC DU RVU :

a. La cystographie radiologique (UCR) :

C'est l'examen de choix pour le diagnostic de RVU. Elle doit être pratiquée dès le premier épisode d'infection urinaire, mais un à deux mois après celui-ci. Certains ne font l'UCR que s'il existe des anomalies échographiques, sinon ils attendent un deuxième épisode infectieux.

La cystographie rétrograde permet de :

- détecter le RVU,
- préciser son siège (uni ou bilatéral), son mécanisme (actif ou passif),
- éliminer les RVU secondaires,
- apprécier son importance selon la **classification internationale** (figure2) :
 - Grade I : reflux dans l'uretère pelvien
 - Grade II : reflux urétéro-pyélocaliciel sans dilatation
 - Grade III : identique au grade II avec dilatation minimale de l'uretère
 - Grade IV : dilatation moyenne urétéro-pyélocalicelle, mais les papilles restent marquées
 - Grade V : dilatation importante, uretère tortueux, calices en boules

b. La cystographie isotopique : elle peut être directe par sondage vésical ou indirecte par injection intra veineuse (rarement utilisée). Elle a l'avantage de produire une radiation faible avec un enregistrement continu permettant de saisir des reflux intermittents et fugaces.

LE BILAN DE RETENTISSEMENT DU RVU :

a. L'échographie rénale :

Elle renseigne sur la qualité du parenchyme rénal (épaisseur, signes de pyélonéphrite), recherche une dilatation des cavités pyélocalicelles et permet la mensuration des 2 reins pour une surveillance au cours de l'évolution.

b. L'urographie intraveineuse (UIV) :

Elle est réservée aux enfants porteurs de haut grade de reflux. Elle apprécie le retentissement en étudiant la valeur fonctionnelle du rein (retard de miction – rein muet) et permet une étude morphologique à la recherche d'une anomalie associée : lithiase urinaire, duplicité pyélo-urétérale, diverticule para-urétéral...

c. La scintigraphie rénale au DMSA

Il permet d'apprécier la répartition de la fonction corticale du rein et la recherche de signes de pyélonéphrite aiguë ou des séquelles plusieurs mois après celle-ci (défects corticaux) (figure3).

d. L'endoscopie urétéro-vésicale :

Elle est indiquée essentiellement dans le RVU secondaire pour vérifier la filière cervico-urétrale ou dans l'étude endoscopique du trigone qui permet d'obtenir des éléments d'orientation pronostique sur la résolution spontanée du reflux.

e. L'exploration urodynamique :

Elle est indiquée en cas de troubles urinaires (énurésie, fuites urinaires...) ou en cas de suspicion clinique et radiologique de vessie neurologique.

f. Le bilan biologique rénal à la recherche d'une insuffisance rénale.

Au total devant un enfant suspect de RVU on demande :

- Une échographie rénale et vésicale
- Une cystographie rétrograde + scintigraphie DMSA (à la recherche de séquelles)
- L'urographie intraveineuse n'est demandée qu'en cas de reflux de haut grade, de suspicion d'une uropathie associée et si une intervention chirurgicale est prévue.
- L'endoscopie est indiquée en cas de suspicion d'un obstacle urétral ou parfois dans un but thérapeutique.
- L'exploration urodynamique est demandée en cas de troubles urinaires associés.

2.1.6. LES FORMES CLINIQUES :

LES FORMES SELON L'AGE :

a. Les reflux du nouveau-né et du nourrisson :

Ils sont caractérisés par la fréquence élevée des garçons et des cas diagnostiqués en anténatal avec des lésions rénales hypo dysplasiques, et par la gravité des pyélonéphrites aiguës révélatrices. C'est un reflux sévère, nécessitant un traitement chirurgical rapide et serait lié à un dysfonctionnement vésical précoce et transitoire.

b. Le reflux du grand enfant :

Survient généralement chez la fille. Les reins sont souvent conservés avec des uretères fins. Il serait secondaire à une immaturité vésicale ou des infections urinaires décompensant une jonction urétéro-vésicale défailante.

LES FORMES PARTICULIÈRES :

a. Reflux associé à une autre uropathie :

Le reflux peut être associé à un **mégauretère primitif**. Dans ce cas le reflux est souvent grave par l'importance des lésions histologiques qu'il entraîne, avec risque de mauvais résultat chirurgical. L'UCR montre le reflux, la dilatation urétérale et l'aspect caractéristique en queue de radis de l'uretère terminal. L'association du RVU avec le **syndrome de la jonction pyélo-urétérale** est observée dans 10 à 15 % des cas. Au cours de l'UCR, le produit de contraste refluant ne franchit par la jonction pyélo-urétérale. En cas de **duplicité pyélo-urétérale**, le RVU touche le pyélon inférieur à cause du trajet court de l'uretère intra mural correspondant. Il s'agit souvent de reflux de haut grade et la disparition spontanée est rare.

b. Reflux et lithiase urinaire :

Les lithiases pyélocalicielles sont souvent en rapport avec le RVU entraînant une infection à proteus. Les lithiases vésicales sont souvent responsables du reflux en modifiant les conditions de fonctionnement de la vessie et la fonction urétéro-vésicale. Leur traitement peut le faire disparaître.

2.1.7. LE TRAITEMENT DU RVU

Le but du traitement est diminuer la fréquence des pyélonéphrites et empêcher le reflux des urines infectées ou non vers les cavités rénales évitant ainsi les lésions parenchymateuses et l'évolution vers la néphropathie du reflux et l'insuffisance rénale

METHODES THERAPEUTIQUES :

a. L'antibioprophylaxie :

La résolution spontanée du reflux est possible avec le temps, tout en évitant les conséquences de l'infection. En dehors des reflux à haute pression, le reflux non infecté n'est pas dommageable pour le rein. Ce traitement médical ne guérit pas le reflux, mais permet d'éviter l'infection urinaire en attendant une maturation progressive de la jonction vésico-urétérale. Il est basé sur l'utilisation d'antibiotiques à faible dose, non-toxiques pour le rein, pendant une longue durée en une prise quotidienne, unique le soir au coucher. L'inconvénient de cette antibioprophylaxie est son caractère astreignant. Son efficacité et sa nécessité sont toutefois controversées par certaines études.

b. Le traitement chirurgical conservateur :

b-1- Principes du traitement :

Les principes du traitement chirurgical sont :

- La création d'un trajet sous-muqueux de l'uretère supérieur à 4 fois le diamètre de celui-ci.
- La libération et la dissection de l'uretère en respectant sa vascularisation.
- L'amarrage solide de l'uretère dans la partie fixe de la vessie (le trigone).

b-2- Technique chirurgicale :

Plusieurs techniques chirurgicales sont proposées. La technique de COHEN compte parmi les techniques les plus fréquemment utilisées et qui a l'avantage d'être simple et donne d'excellents résultats.

Elle consiste en un avancement urétéral transversal à travers un tunnel sous-muqueux créé entre la muqueuse vésicale et le trigone auquel l'orifice urétéral est solidement amarré (figure 4).

c. La néphro-urétérectomie :

L'ablation chirurgicale d'un rein détruit est nécessaire à cause des risques infectieux ou hypertensifs. En cas de duplicité pyélo-urétérale, une héminephro-urétérectomie du pyélon inférieur sera réalisée.

d. Le drainage urinaire :

Indiqué en urgence, souvent dans les formes bilatérales, avec insuffisance rénale. Il est réalisé par une néphrostomie percutanée écho-guidée ou exceptionnellement par urétérostomie cutanée.

e. Le traitement endoscopique :

Il s'agit de l'injection sous contrôle endoscopique d'une masse inerte en position sous muqueuse dans la zone inframéatique. Celle-ci modifie la morphologie de l'orifice urétéral en diminuant sa béance et amarre l'uretère au trigone. Plusieurs produits sont utilisés tels que le collagène, le Deflux* (matériau récent qui semble être meilleur)...

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

a. Le RVU primitif :

- Si le reflux est de bas grade (I, II, III), l'antibioprophylaxie est indiquée s'il n'existe pas de lésions anatomiques associées (diverticule, système double) ni de retentissement rénal. L'arrêt du traitement prophylactique peut être envisagé après une durée raisonnable de 2 à 3 ans.
- Si le reflux est de grade IV ou V ou s'il persiste après 2 ans, l'indication chirurgicale est posée.

Quelque soient l'âge et le grade, le traitement chirurgical est proposé en cas de :

- Infection parenchymateuse récidivante malgré l'antibioprophylaxie.
- Cicatrices pyélonéphritiques même minimales.
- Mauvais suivi ou mauvaise tolérance de l'antibioprophylaxie
- Absence de garantie de bonne surveillance de l'enfant
- Malformations associées faisant courir un risque infectieux réel (cardiopathie)

Dans tous les cas il est préférable si possible de n'opérer l'enfant qu'après l'âge de 1 an.

Le traitement endoscopique qui est en évaluation constante peut être proposé aux reflux de bas grade sur système simple notamment s'il n'y a pas de cicatrice parenchymateuse.

b. Le RVU secondaire :

Le traitement du RVU secondaire passe par le traitement de la cause primitive. L'antibioprophylaxie du reflux doit être toujours instaurée. Le reflux peut évoluer par lui-même, même après traitement de la lésion primaire.

2.2 LE SYNDROME DE LA JONCTION PYELO-URETERALE (SJPU)

2.2.1. INTRODUCTION

Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale est l'uropathie obstructive malformative la plus fréquente. Il se définit par un trouble d'évacuation de la voie excrétrice supérieure avec dilatation pyélocalicielle en amont d'un obstacle de la jonction pyélo-urétérale. Le développement du diagnostic anténatal et de la scintigraphie dynamique ont grandement modifié la prise en charge de cette uropathie. L'échographie anténatale a permis un diagnostic et une prise en charge précoces. Le traitement doit être le plus conservateur possible et le pronostic dépend du degré de retentissement rénal.

2.2.2. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

Macroscopiquement, la jonction pyélo-urétérale est bien individualisée puisqu'elle correspond à une zone de transition entre une portion large, le bassin, et un canal à lumière étroite, l'uretère. L'étude histologique ne fournit aucun élément permettant l'individualisation de cette zone.

Le point couramment appelé jonction pyélo-urétérale n'est rien d'autre que le dernier nœud de l'onde péristaltique s'étendant des calices à la JPU par l'intermédiaire du bassin.

2.2.3. PHYSIOPATHOLOGIE

L'obstruction de la JPU peut être complète ou incomplète, aiguë ou chronique et unie ou bilatérale.

Les conséquences de cette obstruction sur le rein sont variables. Au niveau du parenchyme rénal, l'hyperpression et la réduction du débit sanguin rénal vont entraîner des lésions de néphrite interstitielle. L'infection urinaire associée précipite

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

le processus de destruction rénale. Les lésions de dysplasie rénale seront en rapport avec une obstruction anténatale entraînant un arrêt de croissance du rein obstrué et une hypertrophie compensatrice du rein controlatéral. Après suppression de l'obstruction, la récupération fonctionnelle du rein dépend de la durée et de la sévérité de l'obstruction.

2.2.4. ÉTIOLOGIE

L'obstacle au niveau de la JPU est dans 70 % des cas fonctionnels, en rapport avec une dysplasie neuromusculaire de la JPU et dont la pathogénie est non encore élucidée. L'obstacle peut être également organique extrinsèque (vaisseaux polaires inférieurs croisant la JPU en avant, brides et adhérences...) ou intrinsèque (sténose fibreuse, valves muqueuses...)

2.2.5 ÉPIDÉMIOLOGIE

- a. **Fréquence** : C'est l'uropathie obstructive la plus fréquente chez l'enfant (1 cas sur 15000 naissances).
- b. **Âge** : Pathologie essentiellement pédiatrique. Plusieurs cas sont de révélation tardive à l'âge adulte.
- c. **Sexe** : Il existe une prédominance masculine (53 à 78 %).
- d. **Siège de prédilection** : Il existe une prédilection pour le côté gauche. Les formes bilatérales représentent 10 à 20 % des cas.

2.2.6. DIAGNOSTIC POSITIF :

a. Circonstances de découverte :

Diagnostic anténatal :

Environ 50 % des anomalies des voies urinaires détectées à l'échographie anténatale sont des dilatations urinaires. Les signes échographiques en faveur du diagnostic de SJPU sont représentés par la dilatation des cavités pyélocalicielles, l'absence de visualisation de l'uretère et l'aspect normal de la vessie. Le rein doit être précisément analysé à la recherche de signes de dysplasie tels qu'un parenchyme hyperéchogène ou des kystes corticaux. L'atteinte sévère bilatérale va donner un oligoamnios. Dans ce cas et en cas d'anomalies fœtales associées, une ponction amniotique avec caryotype fœtal et un dosage des urines fœtales peuvent conduire à proposer une interruption thérapeutique de grossesse. Le diagnostic de dilatation est basé sur la mesure du diamètre antéro-postérieur pyélique qui doit être supérieur à 10 mm.

Diagnostic post natal :

Il est de plus en plus rare depuis la généralisation du diagnostic anténatal.

L'infection urinaire est le symptôme le plus fréquent chez le nourrisson. Il se traduit souvent par une fièvre isolée qui impose la pratique d'un ECBU. Elle peut se traduire par un tableau plus grave avec syndrome infectieux et signes digestifs témoignant d'une pyélonéphrite aiguë.

Les douleurs abdominales peuvent être typiques sous forme de lombalgies ou de crises de coliques néphrétiques chez le grand enfant. Elles sont souvent atypiques chez le tout petit.

Masse lombo-abdominale qui est lisse, fluctuante et élastique à la palpation et donnant le contact lombaire. Elle a la caractéristique d'être variable d'un examen à l'autre ; pour cela elle est dite « fantôme »

Découverte fortuite lors d'une échographie ou d'une urographie intra veineuse (UIV), réalisées pour une autre pathologie

L'hématurie est le plus souvent totale, récidivante et rarement isolée. Elle peut être la conséquence soit d'un traumatisme soit d'une lithiase

D'autres modes de révélation rares peuvent être observés (insuffisance rénale qui traduit une atteinte bilatérale et sévère ou un SJPU sur rein unique, hypertension artérielle (HTA) retard de croissance staturo-pondérale, rupture rénale spontanée ou post traumatique dans la cavité abdominale).

b. L'examen clinique :

Il est souvent pauvre. L'examen abdominal recherche une masse abdominale, lombaire fluctuante, élastique et donnant le contact lombaire et qui peut disparaître d'un examen à l'autre. L'examen des urines recherche une hématurie macroscopique ou microscopique et étudie la cyto- bactériologie. La prise de la pression artérielle est systématique à la recherche d'une HTA.

c. Les examens paracliniques :

Leur but est de mettre en évidence la dilatation pyélique et de prouver que celle-ci est liée à une obstruction.

L'échographie : C'est le premier examen à réaliser. C'est un examen anodin, facile et répétitif. Elle permet l'analyse de la dilatation pyélique ou pyélocalicielle unie ou bilatérale, la recherche d'une dilatation urétérale sous-jacente éventuellement associée, l'étude du parenchyme rénal avec mesure de l'épaisseur corticale et appréciation de l'échogénicité et de la différenciation cortico-médullaire, l'étude du rein controlatéral et recherche d'anomalies associées. C'est également une méthode de choix pour la surveillance des SJPU opérées ou non.

L'UIV : tend à être supplantée par les investigations isotopiques, plus facilement reproductibles et comparatives, moins irradiantes et permettant une analyse plus standardisée de la fonction rénale et des capacités de drainage. Elle reste cependant utile pour une étude morphologique précise des cavités rénales. Elle doit être faite en régime hydrique normal, pas trop précocement après la naissance. L'AUSP peut montrer l'ombre d'un gros rein, une image de lithiase associée. Après injection du produit de contraste, des clichés précoces puis tardifs sont pris. Un retard de sécrétion rénale est en faveur d'altérations fonctionnelles. L'analyse de l'excrétion permet d'apprécier l'état de dilatation du pyélon et des calices. La stase se traduit par un retard d'évacuation du produit de contraste. L'obstruction est difficile à apprécier même par sensibilisation par injection d'un diurétique tel que la furosémide (laxilix*). L'UIV ne permet pas l'étude de l'uretère sous-jacent. Son interprétation peut être rendue difficile par la superposition des gaz digestifs fréquents chez l'enfant.

Les examens isotopiques : Ils constituent les examens essentiels pour apprécier la fonction rénale globale et séparée de chaque rein et d'étudier l'excrétion. Le néphrogramme isotopique sous hyper diurèse est l'examen le mieux adapté à l'étude du SJPU. Il permet d'évaluer la dilatation des voies urinaires supérieures et son caractère obstructif ou non. Il permet de quantifier la fonction rénale relative, paramètre important pour les indications opératoires. Le traceur le plus utilisé actuellement est le **Mag3** T99^m (Mercaptacetyl triglycérine) préféré au **DTPA** T99^m (acide diéthylène triamino pentacétique) en raison de son meilleur coefficient d'extraction qui améliore la fixation en particulier chez l'insuffisant rénal et en cas d'immaturation rénale. Cet examen doit être réalisé au-delà de l'âge de 1 mois. Le temps mis par la moitié du traceur pouvant être évacué hors du bassin est calculé à partir du début de la réponse diurétique. La vidange est normale quand elle s'effectue après une période inférieure à 10 min, ralentie entre 10 et 20 min et signe une obstruction si elle dépasse 20 min. L'aspect de la courbe de vidange permet de distinguer une obstruction d'une dilatation pyélique non obstructive (figure 5).

La scintigraphie rénale au DMSA est un test statique permettant de visualiser le parenchyme fonctionnel avec appréciation de la masse rénale réellement active et rechercher de cicatrices rénales.

La cystographie rétrograde (UCR) : Elle permet de rechercher un RVU associé homo ou controlatéral (10 à 15 % des cas).

L'étude de la perfusion des cavités rénales : Son but est de prouver l'obstruction en rapport avec la résistance à l'écoulement de l'urine. Ce test est relativement invasif, car nécessite une ponction des cavités rénales sous anesthésie générale, coûteux et dont les résultats sont parfois sources d'erreurs. Il est surtout indiqué en situation équivoque (douteuse).

Les autres explorations :

La pyélographie rétrograde n'a plus de place puisque l'échographie permet de vérifier que l'uretère est normal non dilaté.

La pyélographie antérograde sans échographie garde une valeur en post opératoire pour le diagnostic des sténoses anastomotiques.

Le bilan biologique est indispensable pour préparer l'enfant à l'intervention, et comporte un groupage sanguin, un bilan d'hémostase, une numération formule sanguine, un bilan rénal et un ECBU.

2.2.7. FORMES CLINIQUES :

a. Forme aiguë :

Elle se manifeste par un syndrome douloureux abdominal aigu pouvant conduire à une intervention en urgence. L'exploration (UIV ou scintigraphie) montre un rein muet ou s'opacifie très tardivement, mais le parenchyme est conservé à l'échographie. Un pédicule polaire inférieur est souvent retrouvé à l'intervention, mais n'est pas forcément l'élément obstructif primitif. La rupture des voies excrétrices est exceptionnelle.

b. Formes bilatérales : (ou sur rein unique)

Elle est plus fréquente chez le nourrisson, souvent asymétrique posant exceptionnellement le problème d'une intervention des deux côtés en même temps. Elle peut se manifester par une insuffisance rénale.

c. Formes associées :

A un RVU : La fréquence de cette association impose la pratique d'une UCR systématique. Le reflux est souvent minime et disparaît spontanément sous antibioprophyxie. En cas de RVU massif, celui-ci sera traité avant la cure de la jonction.

A une lithiase : les calculs se développant souvent sur des reins infectés.

A un méga uretère primitif : (association très rare)

A une duplicité pyélo-urétérale : C'est le pyélon inférieur qui est souvent intéressé.

Autres comme le rein en fer à cheval, l'ectopie rénale...

2.2.9. TRAITEMENT :

a. Les méthodes thérapeutiques :

L'abstention chirurgicale : Cette attitude thérapeutique est de plus en plus défendue. Elle ne se justifie que sous réserve d'une surveillance stricte et très prolongée, clinique, biologique et radiologique. Le traitement antiseptique urinaire prophylactique n'est pas systématique. Il est indiqué en cas de dilatation importante ou d'apparition d'une infection urinaire. L'impossibilité de pouvoir respecter ce schéma de surveillance conduit à son arrêt au profit d'une prise en charge chirurgicale.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Le drainage urinaire d'attente

La néphrostomie percutanée : sous échographie, permet d'évaluer le potentiel de récupération du rein muet à l'UIV. Indiqué également en urgence devant des complications infectieuses graves, des formes bilatérales, l'anurie sur rein unique ou sténose post opératoire.

Le traitement chirurgical :

Il se doit d'être le plus **conservateur** possible. Plusieurs techniques chirurgicales ont été proposées, mais celle d'**Anderson-Hynes** reste la meilleure technique donnant les résultats les plus constants. Elle consiste en une résection de la jonction pyélo-urétérale en sectionnant l'uretère à la limite inférieure du segment anormal et emportant une partie du bassinet en fonction de son volume, puis l'anastomose pyélo-urétérale après décroisement en cas de pédicule polaire inférieur avec suture en queue de raquette sur le bassinet (figure6). Cette intervention peut être réalisée par voie coelioscopique.

La néphrostomie percutanée est indiquée quand le rein ne présente plus de valeur fonctionnelle appréciable pour la fonction rénale globale. Cette situation est plus fréquente chez le grand enfant. La pose d'une sonde de néphrostomie et les explorations isotopiques peuvent aider à évaluer la valeur fonctionnelle du rein.

b. Les indications thérapeutiques :

Le SJPU de diagnostic anténatal :

Dans ce cas les indications thérapeutiques sont parfois difficiles à préciser.

Formes graves : (fonction rénale différentielle (FRD) < 20 %)

Dans ce cas une néphrostomie percutanée pour drainer les cavités pyélocalicielles et évaluer la valeur fonctionnelle du rein est réalisée, puis :

- Néphrectomie si la diurèse rénale < 50 ml/j
- Pyéloplastie (d'Anderson-Hynes) dans le cas contraire

Formes moyennes (20 % < FRD < 40 %)

Ces formes moyennes nécessitent une surveillance, puis un nouveau bilan est demandé à 3 mois (échographie+scintigraphie) et selon les résultats de ce bilan, on réalisera une pyéloplastie si :

- Diminution de la FRD au-delà de 10 % du chiffre initial
- Stagnation de la dilation à l'échographie et de la FRD à un niveau < 40 % dans les premiers mois de vie

Le risque de complication chirurgicale est plus important chez ces nourrissons opérés avant 4 mois.

Dans le cas contraire, une surveillance 3 mois de plus jusqu'à un nouveau bilan de contrôle est préconisée.

Formes minimales (FRD > 40 %) :

Dans ce cas on préconise une surveillance par une échographie tous les 3 mois, une scintigraphie rénale tous les 6 mois jusqu'à 2 ans puis 1 fois/an

Le SJPU de découverte plus tardive :

Ces formes sont pratiquement toujours symptomatiques en dehors de quelques découvertes fortuites et se présentent que peu de problèmes d'indication thérapeutique. La correction chirurgicale est généralement nécessaire.

2.3. LE MEGA-URETERE PRIMITIF OBSTRUCTIF

Le méga-uretère primitif obstructif est défini par l'existence d'un **obstacle congénital**, souvent fonctionnel de l'uretère terminal, au niveau de la jonction vésico-urétérale. Cet obstacle est responsable d'une **dilatation urétérale ou urétéro-pyélocalicielle**. Il doit être différencié des méga-uretères secondaires à un reflux, à une vessie neurologique, à des valves de l'urètre postérieur, etc.

Il représente 21 % de l'ensemble des uropathies diagnostiquées en anténatal. En postnatal, il peut se révéler par une infection urinaire, une masse abdominale ou hors d'un bilan d'une autre uropathie.

L'échographie permet d'objectiver une dilatation urétérale, plus visible en arrière de la vessie.

La scintigraphie rénale dynamique avec étude des courbes de vidange (DTPA ou Mag 3) recherche le caractère **obstructif** du méga-uretère. L'UIV permet d'étudier la morphologie des voies urinaires, évalue le degré de dilatation et de retentissement sur la fonction rénale (classification en grades), et montre l'aspect caractéristique en « queue de radis » de l'uretère terminal. La cystographie rétrograde est indispensable à la recherche d'un reflux vésico-urétéral associé (méga uretère refluant) ou d'une pathologie sous-jacente.

L'évolution, dans les méga-uretères de découverte anténatale, se fait le plus souvent vers l'amélioration spontanée sous antibioprophylaxie (compliquées d'infection urinaire, de lithiase...) ou les formes anténatales très obstructives ou ne s'améliorant pas, le traitement chirurgical est indiqué. Celui-ci consiste en une résection de l'uretère terminal (la « radicelle ») avec réimplantation urétéro-vésicale et dispositif anti reflux après remodelage de l'uretère dilaté.

2.4. LES VALVES DE L'URÈTRE POSTÉRIEUR

Les obstructions du bas appareil urinaire sont essentiellement en rapport avec des valves de l'urètre postérieur (VUP). D'autres causes d'obstruction plus rares peuvent être rencontrées telles que l'atrésie urétrale, les valves et le diverticule de l'urètre antérieur.

Les VUP sont une des uropathies les plus graves, à cause de son retentissement sur les voies urinaires. Il s'agit de replis muqueux en « nid de pigeon », situés au niveau du veru montanum, empêchant l'écoulement normal des urines dans l'urètre postérieur. Cet obstacle sous vésical est responsable d'une dilatation urétéro-pyélocaliciale et vésicale (vessie de lutte) avec le plus souvent un reflux vésico-urétéral (RVU) secondaire massif.

Le diagnostic peut être suspecté par l'échographie **anténatale** qui montre une grande vessie à paroi épaissie, une urétéro-hydronéphrose bilatérale et un oligoamnios. Une dilatation de l'urètre d'amont est parfois observée. Ces formes précoces sont souvent graves avec un parenchyme rénal aminci et dysplasique et une fonction altérée, faisant discuter une dérivation rénale in utero, voire une interruption de grossesse. Le diagnostic en post natal est évoqué devant une rétention urinaire, une dysurie ou une infection urinaire.

Les VUP peuvent constituer, en cas de détresse urologique avec insuffisance rénale vraie ou potentielle, une urgence néonatale, nécessitant le transfert dans un milieu spécialisé. Des valves peu serrées peuvent être découvertes chez le grand enfant et elles sont souvent moins graves. La confirmation du diagnostic est apportée par la cystographie (au mieux par ponction sus pubienne) qui montre une dilatation de l'urètre postérieur, une vessie dilatée de lutte, parfois diverticulaire ou de capacité réduite et souvent un RVU associé. L'échographie, la scintigraphie rénale ou l'UIV et le bilan biologique rénal permettent d'évaluer le retentissement d'amont. Le traitement est réalisé par voie endoscopique et consiste en une électrosection des valves. Une dérivation vésicale temporaire (vésicostomie) peut être indiquée en cas d'impossibilité de réaliser un traitement endoscopique.

ANNEXES

Figure 1 : Anatomie de la jonction vésico-urétérale

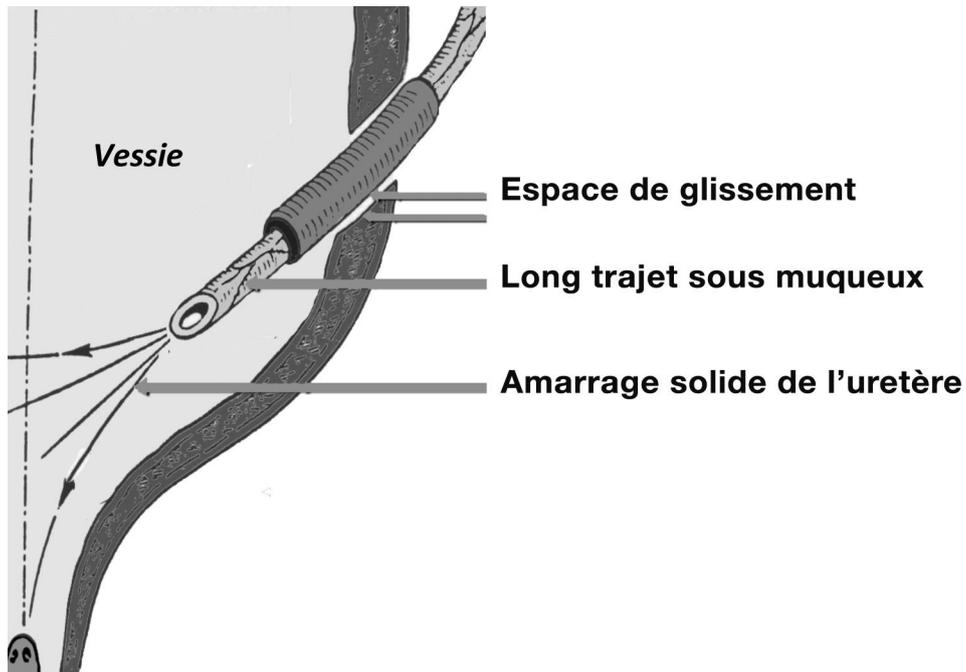


Figure 2 : Les différents grades du RVU selon la classification internationale

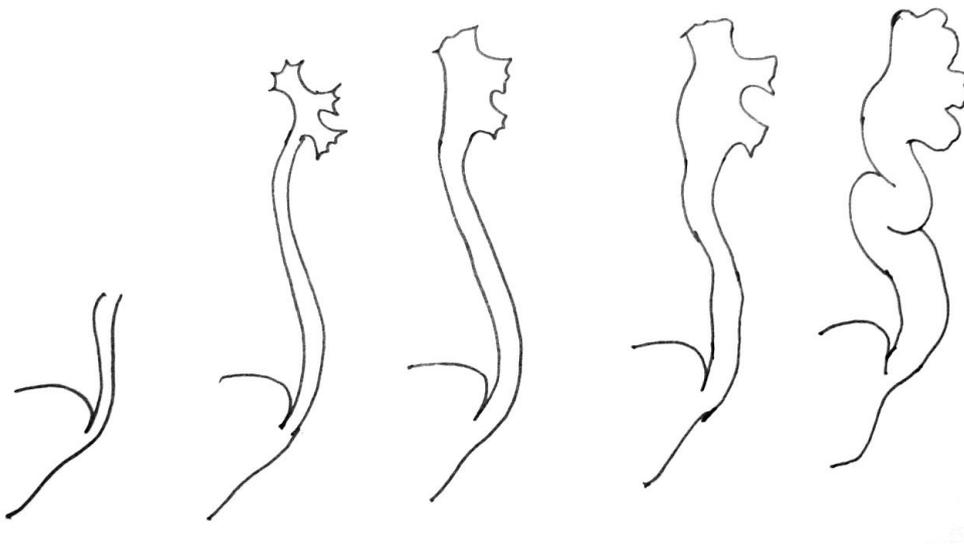


Figure 3 : Scintigraphie rénale au DMSA montrant un important défaut du pôle supérieur du rein, séquelle de RVU



Figure 4 : Technique de COHEN

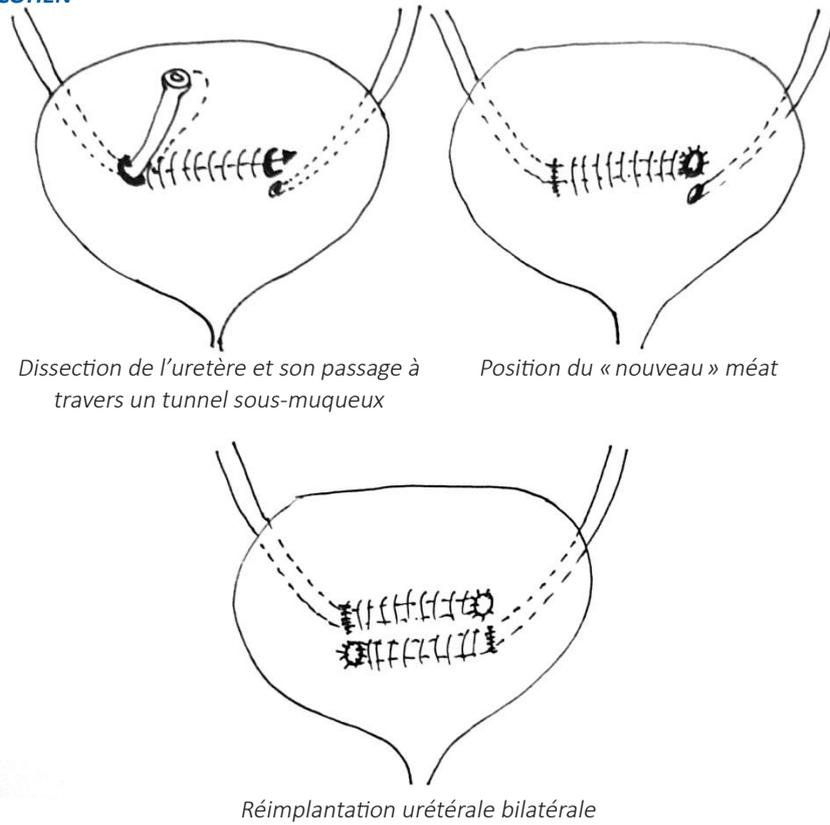


Figure 5 : scintigraphie rénale au MAG3 :

Rein gauche : obstruction (courbe en plateau : captation rapide du traceur et élimination très lente même après injection de Lasilix*). Rein droit : vidange normale (captation et élimination rapides du traceur).

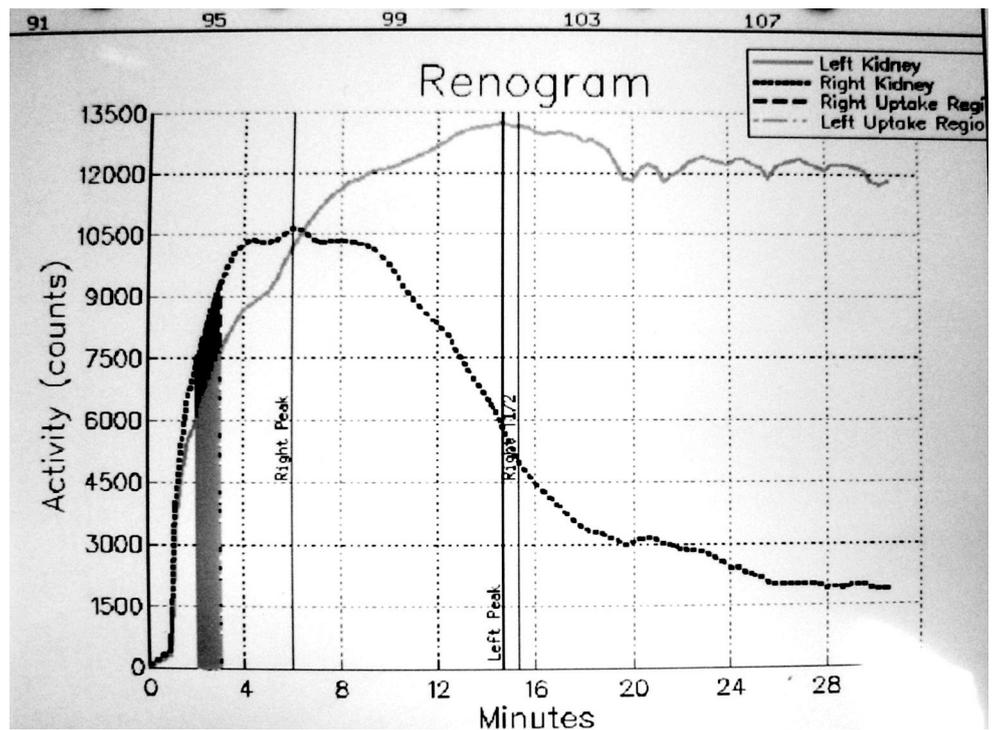
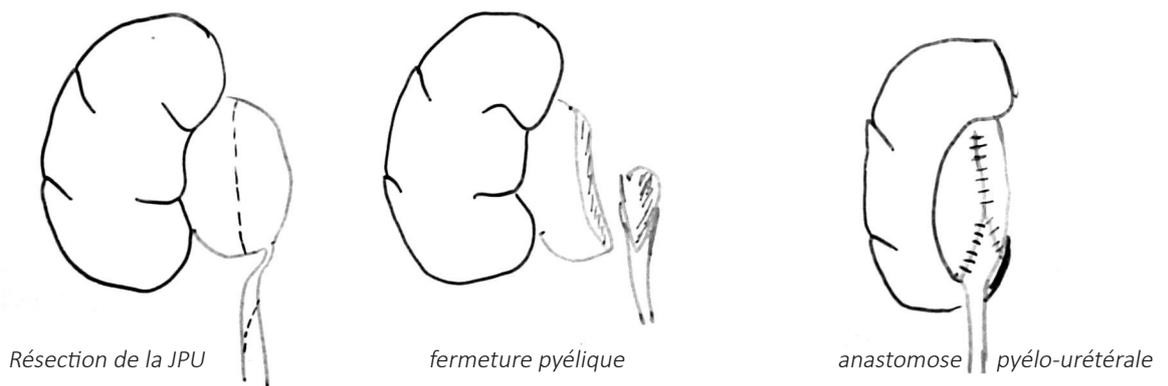


Figure 6 : Pyéloplastie selon la technique d'Anderson Hynes



STÉNOSE HYPERTROPHIQUE DU PYLORE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Évoquer sur les données cliniques le diagnostic de sténose hypertrophique du pylore (SHP).
2. Apprécier le retentissement métabolique et nutritionnel d'une SHP.
3. Affirmer sur les données de l'imagerie le diagnostic de SHP.
4. Définir le principe du traitement d'une SHP.

Connaissances préalables requises

Les vomissements chroniques du nourrisson.

1. DEFINITION ET INTRODUCTION

La sténose hypertrophique du pylore (S.H.P) correspond à une hypertrophie sténosante de la musculature pylorique, faisant obstacle à la vidange gastrique.

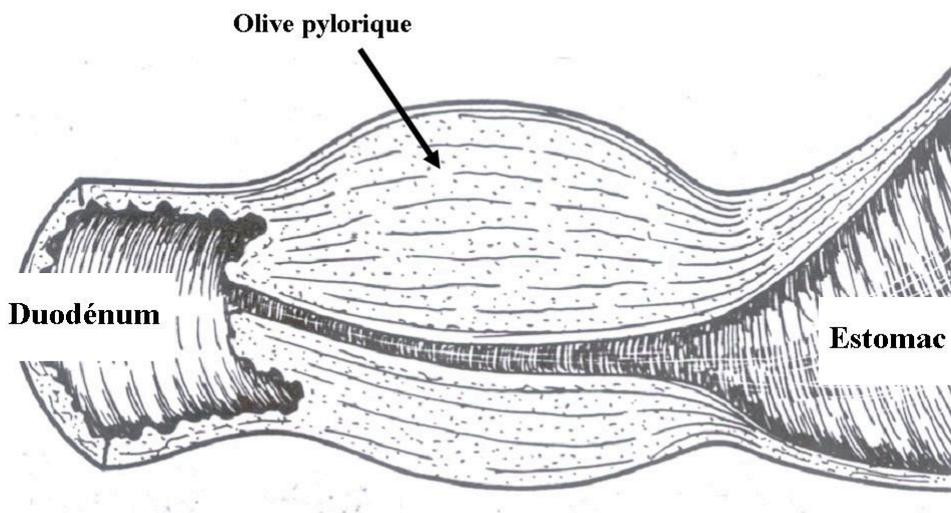
C'est une affection fréquente : 2 cas/1000 naissances. Elle représente, avec le reflux gastro-œsophagien, la cause chirurgicale la plus fréquente de vomissements chroniques du nourrisson. Son diagnostic doit être précoce. Il est évoqué sur la notion de vomissements blancs après un intervalle libre et confirmé par l'échographie. Son traitement se base sur une réanimation préopératoire suivie d'une intervention chirurgicale. La guérison est la règle.

2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie est au mieux étudiée sur une coupe longitudinale (Figure 1). L'hypertrophie pylorique intéresse essentiellement la couche musculaire circulaire interne qui transforme le pylore en une masse ovoïde de couleur blanchâtre et de consistance cartilagineuse : c'est l'olive pylorique.

Elle débute progressivement sur l'antrum et s'arrête brusquement sur le versant duodénal. Elle rétracte et allonge le canal pylorique. L'épaisseur de cette zone d'hypertrophie musculaire mesure au moins 4 mm et sa longueur peut atteindre 20 à 30 mm. A l'intérieur de ce canal musculaire, la muqueuse est œdémateuse et plissée. En amont, l'estomac est souvent hyperkinétique.

Figure 1 : coupe longitudinale de l'olive pylorique



3. ÉTIOLOGIE

Il faut souligner :

- la fréquence de la maladie chez le garçon (85 % des cas)
- les formes familiales, le risque est accru pour la descendance lorsqu'un des parents a été opéré d'une SHP : 20 % des garçons et 7 % des filles sont atteints si la mère était atteinte ; 5 % des garçons et 2,5 % des filles sont atteints si le père était atteint (l'incidence globale étant de 2 pour mille).
- les variations saisonnières de la SHP (caractère « épidémique »), avec recrudescence au printemps et à l'automne ; et la survenue plus fréquente chez un premier-né est en faveur de l'existence de facteurs environnementaux.

4. PATHOGÉNIE

La pathogénie reste mystérieuse. Aucune des hypothèses avancées n'a pu être confirmée : irritation muqueuse, hypergastrinémie, anomalies de l'innervation intrinsèque, médicaments pendant la grossesse, facteurs génétiques.

5. CLINIQUE

5.1. LES VOMISSEMENTS

Ils surviennent chez un nourrisson, souvent de sexe masculin, assez fréquemment premier né, jusque là bien portant et après un **intervalle libre** de 3 à 4 semaines.

Ils sont initialement peu alarmants en fréquence et en volume, mais évoluent en quelques jours vers le tableau typique. Il s'agit alors de **vomissements** :

- explosifs, abondants et en jets
- toujours blancs, faits de lait caillé, jamais bilieux et exceptionnellement sanglants
- survenant après chaque tétée, après un délai d'autant plus long que les vomissements sont anciens (du fait de l'atonie gastrique).

Ces vomissements entraînent :

- une stagnation puis une cassure de la courbe pondérale ;
- une oligurie ;
- une raréfaction des selles.

Fait important, ce nourrisson est de nouveau rapidement affamé après les vomissements et se précipite sur les biberons.

5.2. L'EXAMEN PHYSIQUE

Réalisé à distance de la tétée, sur un nourrisson calme, l'examen physique retrouve :

- une voussure épigastrique avec un abdomen par ailleurs plat et indolore
- des ondulations péristaltiques, spontanées ou déclenchées par une chiquenaude de l'hypocondre gauche, se déplaçant vers la droite et traduisent la lutte de l'estomac contre l'obstacle pylorique
- **l'olive pylorique** : il s'agit d'une petite masse oblongue, de consistance ferme, siégeant au niveau de l'hypocondre droit, profonde, relativement mobile et qui roule sous les doigts.

L'examen physique doit par ailleurs apprécier :

- l'état général (souvent conservé)
- l'état d'hydratation du nourrisson (la déshydratation extracellulaire est fréquente)
- l'état nutritionnel (par la courbe pondérale).

Au total

Des vomissements blancs apparus après intervalle libre de 3 à 4 semaines doivent toujours faire évoquer la SHP. Les explorations complémentaires vont confirmer ce diagnostic.

6. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

6.1. LA RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN SANS PRÉPARATION (ASP)

L'ASP montre une volumineuse poche à air gastrique en rapport avec la distension de l'estomac (malgré les vomissements), associée à une rareté des clartés digestives (surprenantes à cet âge).

Cependant, une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic.

6.2. L'ÉCHOGRAPHIE

C'est l'examen de choix. Elle a l'avantage d'être non irradiante, répétitive, peu coûteuse et de réalisation facile. Elle retrouve l'olive pylorique et permet de confirmer le diagnostic.

En coupe transversale, l'olive pylorique a un aspect en cocarde avec une paroi musculaire hypoéchogène et un centre muqueux hyperéchogène. En coupe longitudinale, le pylore est allongé et épaissi avec canal muqueux arciforme et rétréci. L'épaisseur du muscle est d'au moins 4 mm.

La stase gastrique et les violentes contractions de l'estomac sont très évocatrices.

A signaler que, vue précocement ou dans les formes incomplètes, la SHP peut être de diagnostic radiologique délicat, conduisant à répéter l'échographie à quelques jours d'intervalle.

6.3. LE TRANSIT OESO-GASTRO-DUODENAL (T.O.G.D.)

Cet examen classique dans l'enquête diagnostique a peu d'indications : doute diagnostique ou recherche d'une exceptionnelle association à une hernie hiatale (syndrome de Roviralta).

Réalisé après vidange gastrique, le TOGD montre :

- des signes indirects (en rapport avec un obstacle antro-pylorique) :
 - **distension et stase gastrique**
 - **hyperpéristaltisme gastrique ou au contraire atonie gastrique**
 - **rareté et retard des passages pyloriques**
- des signes directs :
 - image du défilé pylorique : c'est un canal antro-pylorique étroit, allongé et arciforme
 - image en parenthèses : correspondant à l'empreinte de l'olive pylorique au niveau du bulbe duodénal et de l'antrum

Seuls les signes directs permettent d'affirmer le diagnostic de SHP.

Par ailleurs le TOGD peut visualiser un reflux gastro-œsophagien associé à la SHP.

6.4. BIOLOGIE

Elle recherche les troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques ainsi que les conséquences nutritionnelles liées aux vomissements : alcalose métabolique hypochlorémique et hypokaliémique, l'hématocrite élevé, baisse des facteurs de coagulation, hypoalbuminémie.

7. FORMES CLINIQUES

7.1. FORMES SANS INTERVALLE LIBRE

Il s'agit d'une forme sans aucun intervalle libre ou d'une forme avec intervalle libre masqué par les régurgitations physiologiques ou les vomissements secondaires à un reflux gastro-œsophagien.

7.2. FORME DE DIAGNOSTIC TARDIF

C'est la forme marasmique qui ne doit plus se voir. Le nourrisson prend l'aspect d'un « petit vieux ». L'estomac devient atone sans ondulations péristaltiques. L'olive pylorique est fréquemment palpée. Elle nécessite une réanimation prolongée et bien conduite.

7.3. FORMES ASSOCIÉES

L'association à un reflux gastro-œsophagien est fréquente, ou parfois à une hernie hiatale (syndrome de Roviralta). Dans ce cas, l'intervalle libre peut être très court ou manquer, et les vomissements peuvent parfois être striés de sang.

Un ictère à bilirubine libre peut classiquement être associé et disparaît après traitement de la SHP.

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

En règle, la clinique et l'échographie sont typiques et le diagnostic de SHP est facile.

Toutefois, d'autres causes de vomissements blancs sont à éliminer par :

- la clinique : erreur de régime, maladie infectieuse, syndrome méningé, hypertension intracrânienne, cause métabolique, hyperplasie congénitale des surrénales.
- l'échographie et/ou le TOGD : reflux gastro-œsophagien isolé, sténose duodénale, spasme antro-pylorique.

9. TRAITEMENT

Dès le diagnostic établi, le nourrisson doit être hospitalisé en milieu chirurgical pour bilan de retentissement, réanimation préopératoire puis intervention chirurgicale.

9.1. REANIMATION PRE-OPERATOIRE

L'urgence est à la normalisation du bilan biologique perturbé, permettant de décider de l'heure du traitement chirurgical. Arrêt de l'alimentation, aspiration gastrique, perfusion, rééquilibration hydroélectrolytique et correction des troubles acido-basiques sont les premiers gestes à effectuer.

La période de réanimation préopératoire visant à corriger les conséquences hydro-électrolytiques et nutritionnelles est en général de 24 h, mais peut atteindre 72 h dans les cas les plus sévères.

9.2. LA CHIRURGIE

Le traitement chirurgical de la SHP consiste en une **pyloromyotomie extramuqueuse** (Fredet et Ramstedt) sur toute la longueur et l'épaisseur de la musculature du pylore hypertrophié.

La voie d'abord peut être ombilicale à ciel ouvert ou coelioscopique.

En peropératoire, une perforation muqueuse doit impérativement être reconnue et suturée. Sa méconnaissance aboutit à une péritonite.

10. ÉVOLUTION

Les suites opératoires sont en règle simples. L'alimentation orale est reprise progressivement quelques heures après l'intervention, permettant le retour à un régime normal en 24 à 48 heures. En postopératoire immédiat, des vomissements transitoires peuvent être notés. Leur persistance signe une pyloromyotomie insuffisante (erreur technique). Le redressement de la courbe pondérale est progressif.

Les complications sont exceptionnelles (abcès de la paroi, éviscération ou éviscération) et sont l'apanage des nourrissons mal équilibrés, dénutris ou de certains prématurés.

La mortalité est nulle quand le diagnostic est précoce.

11. CONCLUSION

La SHP est une cause fréquente des vomissements blancs du nourrisson. Son tableau clinique est souvent très évocateur. Le diagnostic est facilement confirmé par l'échographie. Le traitement est chirurgical précédé par une réanimation adéquate. Le pronostic est excellent.

POUR EN SAVOIR PLUS :

1. Jehanin B, Gaudin J. Sténose hypertrophique du nourrisson. in Hélardot P, Bienayme J, Barga F. Chirurgie digestive de l'enfant. Paris : Doin, 1990 : 335-348.
2. Dobremez E, Leflot L, Lamireau T, Meymat Y, Bondonny JM. Sténose hypertrophique du pylore. Encycl Méd Chir - Pédiatrie, 2-287, 2005:9p.
3. Sauvat F, Martelli H. Pylorotomie extramuqueuse du nourrisson. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-310, 2002 : 3p.
4. Yagmurlu A, Barnhart DC, Vernon A, Georgeson KE, Harmon CM. Comparison of the incidence of complications in open and laparoscopic pyloromyotomy : a concurrent single institution series. J Pediatr Surg 2004; 39:292-6.

OCCLUSIONS INTESTINALES NÉONATALES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Savoir la définition d'une occlusion néonatale.
2. Reconnaître un syndrome occlusif chez le nouveau-né.
3. Savoir qu'il s'agit d'une urgence chirurgicale.
4. Savoir apprécier le retentissement du syndrome occlusif.
5. Orienter le diagnostic étiologique en fonction des données de l'examen clinique.
6. Interpréter une radiographie de l'abdomen sans préparation dans l'O.N.N.
7. Connaître les causes des O.N.N.
8. Savoir faire la différence entre une occlusion mécanique et une occlusion fonctionnelle.
9. Orienter les indications thérapeutiques.
10. Connaître les principes de traitement en fonction de l'étiologie.

Connaissances préalables requises

1. Le syndrome occlusif.
2. Occlusions intestinales aiguës.

Activités d'apprentissage

1. Assister à la réalisation d'une épreuve à la sonde rectale
2. Interpréter l'abdomen sans préparation d'un nouveau-né présentant une ONN, s'aider au besoin d'un dossier des archives.
3. Résumer cinq observations médicales de malades pris en charge pour ONN.

INTRODUCTION

On qualifie de néonatale toute occlusion qui survient dans les quinze premiers jours de la vie.

L'occlusion néonatale (O.N.N.) est la plus fréquente des urgences chirurgicales néonatales.

L'O.N.N est soit d'origine fonctionnelle, soit secondaire à une lésion organique.

Elle réalise une double urgence :

- une urgence de réanimation, car le nouveau-né compense mal les pertes hydroélectrolytiques ;
- une urgence chirurgicale, car l'indication opératoire est souvent posée.

Nous n'envisageons pas dans ce chapitre les accidents occlusifs consécutifs aux malformations ano-rectales qui doivent être reconnues dès la naissance de l'enfant avant l'installation de tout syndrome occlusif par l'inspection du périnée ou le passage d'une sonde rectale.

I – LE SYNDROME OCCLUSIF DU NOUVEAU-NE :

La triade symptomatique d'une occlusion est faite de :

- Douleurs abdominales ;
- Vomissements ;
- Arrêt des matières et des gaz.

Cette triade se limite chez le nouveau-né à deux symptômes de valeur diagnostique capitale.

I-1 LES VOMISSEMENTS :

- Leur caractère bilieux (verts ou jaunes) signe un obstacle mécanique sur l'intestin ;
- Les vomissements blancs ont une signification moins nette, car l'obstacle dans les O.N.N est presque toujours sous-vatérien.

I-2 L'ABSENCE D'ÉLIMINATION DU MÉCONIUM :

L'interrogatoire de la mère ou de l'entourage doit préciser :

- L'horaire du début de l'élimination du méconium ;
- L'aspect de ce méconium ;
- Son abondance ;
- La durée de son élimination.

Un méconium normal doit être :

- Noirâtre ;
- Abondant ;
- Évacué dans les 24 premières heures.

Un retard à l'élimination du méconium ou l'évacuation d'un méconium grisâtre, blanchâtre ou vert clair, sec, peu abondant, simple moule colique ont également la valeur d'un arrêt du transit.

Ainsi, ces deux symptômes (vomissements et absence d'élimination méconiale ou son équivalent) :

- Doivent faire évoquer le diagnostic d'O.N.N. ;
- Imposent un examen clinique et radiologique.

II – L'EXAMEN CLINIQUE :

II-1 INTERROGATOIRE :

- Apprécie le poids de naissance ;
- Recherche la notion de prématurité ;
- Recherche la notion d'hydramnios.

II-2 L'EXAMEN SYSTÉMATIQUE RECHERCHE :

- Une malformation visible ;
- Des signes de mongolisme.

II-3 L'EXAMEN DE L'ABDOMEN ORIENTE LE DIAGNOSTIC : L'ABDOMEN PEUT ÊTRE :

- Plat : l'absence de ballonnement abdominal doit orienter vers un obstacle digestif haut situé réalisant une occlusion à ventre plat ;
- Distendu : le plus souvent le ventre est distendu avec des anses dilatées visibles sous la peau.

Cette distension est parfois considérable, entraînant une gêne respiratoire. La distension abdominale oriente vers un obstacle digestif situé sur le grêle ou le colon.

L'état de la paroi abdominale doit être précisé :

- Un aspect luisant de la peau
 - Un œdème pariétal
- } =>> évoquent bien souvent une péritonite associée.

II-4 L'EXAMEN DU PÉRINÉE : doit être systématique à la recherche d'une malformation ano-rectale seule cause évidente d'occlusion.

II-5 LA PALPATION DES ORIFICES HERNIAIRES élimine une hernie étranglée.

II-6 UN TOUCHER RECTAL au petit doigt, non traumatisant vérifie la perméabilité anale et l'absence d'une compression par une masse pelvienne.

II-7 L'ÉPREUVE DE LA SONDE RECTALE :

Une sonde rectale souple, bien lubrifiée est introduite dans la partie terminale du colon à travers l'orifice anal d'une manière douce atraumatisante. Elle permet de mieux apprécier la perméabilité anale que le toucher rectal souvent traumatisant chez le nouveau-né.

On dit que l'épreuve à la sonde rectale est :

- Positive lorsqu'elle ramène du méconium et des gaz ;
- Négative lorsqu'elle ne ramène rien ou ramène des traces de méconium anormal.

II-8 LE RESTE DE L'EXAMEN :

- Apprécie le retentissement de l'occlusion sur l'état général ;
- recherche d'éventuels signes neurologiques ;
- apprécie la diurèse ;
- apprécie la tension de la fontanelle ;
- recherche un pli cutané ;
- recherche une chute pondérale anormalement rapide.

III – L'EXAMEN RADIOLOGIQUE :

L'examen radiologique bien réalisé et bien interprété permet toujours d'affirmer l'occlusion, habituellement d'en préciser le niveau, parfois d'en soupçonner la cause et dans tous les cas suffit à poser l'indication opératoire.

Les plaques doivent être suffisamment grandes pour intéresser à la fois le thorax et l'abdomen (cliché thoracoabdominal).

Deux incidences sont essentielles : face debout et profil en décubitus dorsal.

L'interprétation des images doit être faite en sachant que l'abdomen du nouveau-né ne contient pas d'air avant le premier cri.

Au premier cri, l'air passe dans l'estomac ; il atteint le grêle à la première heure de vie, le cæcum à 3-4 heures plus tard et le sigmoïde vers la 10^{ème} heure.

Ces données ont leur importance dans l'interprétation des clichés précoces.

Une lecture systématique doit d'abord reconnaître les 4 points fixes normaux : estomac, duodénum, cæcum et rectum.

Elle doit repérer le grêle et le colon en sachant qu'il peut être difficile de distinguer entre un grêle très dilaté et un colon.

La radiographie de l'abdomen sans préparation montre : des niveaux hydroaériques caractéristiques de l'occlusion :

<ul style="list-style-type: none">- leur aspect- leur nombre- leur siège	} ==>>	permettent de préciser le niveau de l'obstacle rendant souvent inutiles les opacifications digestives.
--	--------	---

- la radiographie de l'abdomen sans préparation montre parfois un pneumopéritoine affirmant la perforation digestive.

- On doit rechercher aussi des calcifications.

IV – BIOLOGIE :

Il faut demander :

- un groupe sanguin ;
- une numération formule sanguine ;
- un ionogramme.

Ces deux derniers apprécient le retentissement biologique de l'occlusion.

V – ÉVOLUTION :

L'occlusion néonatale doit être reconnue précocement et nécessite un traitement urgent. Non traitée, l'évolution est fatale et est marquée par :

- l'apparition de signes de péritonite avec un œdème pariétal, un aspect phlegmoneux de la région périombilicale, parfois un épanchement vaginal chez le garçon (si le canal péritonéo-vaginal est perméable) ;
- l'altération rapide de l'état général avec aggravation de la déshydratation, apparition d'une septicémie avec ictère, de troubles de la coagulation. Un collapsus et une gêne respiratoire précèdent la mort. Celle-ci survient rapidement :
 - soit dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire ;
 - soit dans un tableau d'inondation broncho-alvéolaire au cours d'un vomissement.

VI – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

VI-1 - LES CAUSES DES O.N.N SONT DE DEUX TYPES : mécaniques ou fonctionnelles.

A- LES LÉSIONS MÉCANIQUES : Ici la progression du bol digestif est gênée soit par l'obstacle intrinsèque, soit une compression organique extrinsèque :

a- Les obstacles intrinsèques : essentiellement les atrésies intestinales : elles représentent 50 % des O.N.N et peuvent siéger à n'importe quel niveau du tube digestif, mais surtout au niveau du duodénum et du grêle, les atrésies coliques sont exceptionnelles ;

Les atrésies ano-rectales sont envisagées à part et doivent être reconnues avant l'apparition des signes de l'occlusion par un examen clinique systématique ;

b- Les obstacles extrinsèques : Le mécanisme de l'occlusion est extra-intestinal.

Les causes sont :

- Les anomalies de rotation ;
- Les anomalies de l'accolement ;
- Les péritonites.

B- LES OCCLUSIONS FONCTIONNELLES : Elles sont secondaires à un trouble du fonctionnement intestinal sans obstacle anatomique réel :

- Maladie de Hirschsprung
- Mucoviscidose ;
- Occlusion fonctionnelle du prématuré.

Occlusions organiques		Occlusions fonctionnelles	
intrinsèques	extrinsèques	Maladie de Hirschsprung	
Atrésie duodénale	volvulus	Occlusion fonctionnelle du prématuré	
Atrésie du grêle	Excès d'accolement	Iléus méconial de la mucoviscidose	
Atrésie coliques	péritonite		

VI-2 - LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE EST GUIDÉ PAR :

- L'aspect de l'abdomen ;
- La radiographie de l'abdomen sans préparation ;
- L'épreuve à la sonde.

A – OCCLUSION À VENTRE PLAT :

Elle affirme la sténose duodénale dont le mécanisme peut être :

Une atrésie duodénale ; un volvulus sur mésentère commun ou un excès d'accolement péritonéal.

a- Atrésie duodénale :

- **Siège :** le plus souvent D2 dans sa position sous-vatérienne.

- **Lésion :** le plus souvent diaphragme muqueux :

- Complet
- Incomplet : explique la possibilité de sa révélation tardive.

- **Anomalies associées :**

- Digestives : Brides duodénales ; anomalies de rotation intestinale ou pancréas annulaire
- Extradiigestives : mongolisme ; prématurité ou malformation cardiaque ==> Fréquents et déterminent le pronostic.

- **Clinique :**

a1- Atrésie duodénale sous-vatérienne : (Fig. 1)

Occlusion à ventre plat ;

Vomissements bilieux précoces et abondants si diaphragme complet ;

Rx ASP : image caractéristique de « double estomac » ou de double niveau hydroaérique traduisant la distension gastroduodénale. Le reste de l'abdomen est opaque ou contient un peu d'air en cas d'obstacles incomplets.

a2- Atrésie duodénale sus-vatérienne : (Fig. 2)

plus rares ;

vomissements non bilieux ;

diagnostic plus difficile ;

Rx ASP : mêmes images ;

Si doute diagnostic → TOGD qui confirmera l'obstacle.

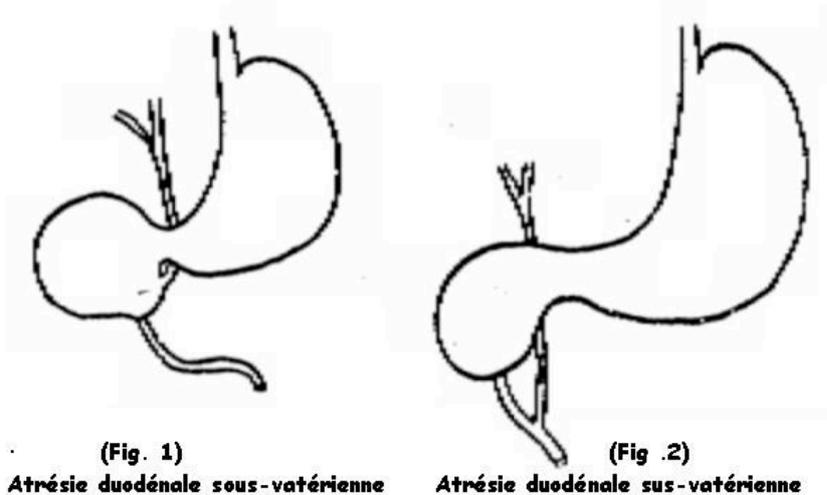
Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- Traitement :

Après correction des troubles hydroélectrolytiques;

But : levée de l'obstacle.

Plusieurs méthodes : duodéno-duodénostomie, duodéno-jéjunostomie.



B- Volvulus sur mésentère commun :

- Mécanisme :

C'est la torsion de tout l'intestin grêle autour de l'axe mésentérique supérieur. Elle résulte d'une anomalie de rotation intestinale.

Le processus de rotation de l'anse ombilicale primitive :

L'anse ombilicale primitive débute après sa réintégration dans la cavité abdominale à la 12^{ème} semaine de la vie intra-utérine une rotation de 270° autour de l'axe mésentérique supérieur aboutissant à la disposition mésentérique normale.

Cette rotation se fait en trois stades :

- Stade de 180° : faisant passer le cæcum en situation préduodénale;
- Stade de 90° : plaçant le grêle à droite et le colon à gauche dans la position dite de mésentère commun; (Fig.3)
- Stade de 270° : Conséquence de développement cæcal et de la translation rétro mésentérique du duodénum, amenant l'intestin en situation définitive. Celui-ci sera secondairement fixé par les accollements péritonéaux.

L'arrêt de cette rotation au stade de 180° rapproche la première et la dernière anse grêle et prédispose au volvulus total du grêle, interrompant le transit intestinal. (Fig. 4)

- Diagnostic : aisé

- Tableau d'occlusion duodénale avec vomissements bilieux apparus après un intervalle libre de quelques heures ou jours (peut se voir chez le grand enfant et même chez l'adulte).
L'émission méconiale peut être normale;

- Rx ASP : Image de double niveau généralement moins nette que dans l'atrésie duodénale.

- TOGD : Confirme le diagnostic : distension du duodénum à bord inférieur concave vers le bas différente de la dilatation duodénale au-dessus d'une atrésie, avec filtration du produit de contraste à travers la spire de torsion.

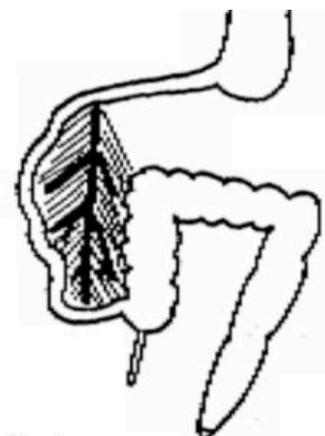


Fig 3:
arrêt de rotation au stade de 90°
Mésentère commun complet

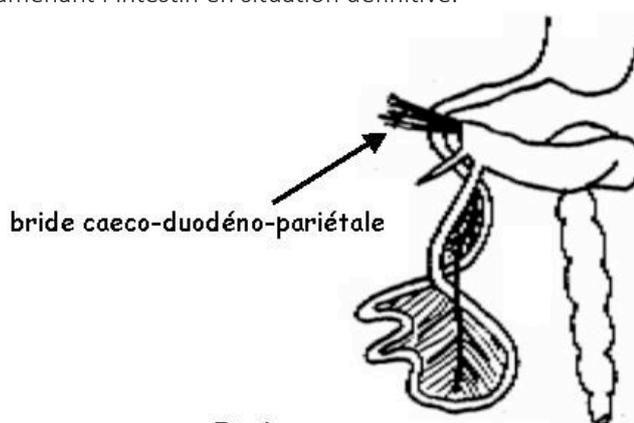


Fig 4:
Arrêt de rotation au stade de 180°
Associe une bride caeco-duodéno-pariétale
Rapprochement de la première et de la dernière anse grêle
Exposé au volvulus mésentérique

- **Traitement** : urgent, car risque d'infarctus intestinal, bien que rare :

- Détorsion du volvulus ;
- Section de bride cæco-duodéno-pariétale si elle existe ;
- Surtout reposition de l'intestin en position de mésentère commun non compliqué (90 °) après libération de la fusion mésentérique ;
- Appendicectomie, car cæcum à gauche.

- **Pronostic** excellent en l'absence d'une nécrose intestinale, complication rare, mais redoutable.

C- occlusion duodénale par excès d'accolement :

Des accolements péritonéaux excessifs, après rotation de l'anse intestinale peuvent réaliser une compression au niveau de l'angle duodéno-jéjunal ou plus souvent au niveau de D2 : c'est le cas de la bride de LADD souvent associée à une pathologie de mésentère commun.

La libération de ces brides, quel qu'en soit le siège, doit toujours faire rechercher un diaphragme sous-jacent.

B- L'OCCLUSION A VENTRE DISTENDU :

L'obstacle siège soit au niveau du grêle, soit au niveau du colon.

Peut être compliquée d'une péritonite.

La RX de l'ASP et l'épreuve à la sonde orientent le diagnostic étiologique.

A- Épreuve à la sonde positive :

La levée franche de l'obstacle intestinal grâce à la montée d'une sonde rectale doit orienter en premier lieu vers la maladie de Hirschsprung.

a1- La maladie de Hirschsprung :

Anomalie congénitale des plexus nerveux autonomes responsables de la motricité intestinale ;

- C'est une occlusion fonctionnelle par absence d'innervation intrinsèque (aganglionnie) de la partie terminale du tube digestif.
- C'est la plus fréquente des O.N.N ;
- Elle s'observe surtout chez le garçon d'un poids de naissance normal ;
- Elle réalise une occlusion colique basse avec :
 - Vomissements tardivement bilieux ;
 - Absence ou retard d'émission méconiale ;
 - Abdomen très distendu ;
- La radiographie précédant l'épreuve à la sonde montre de grands niveaux hydroaériques dans les deux pieds de l'anse sigmoïde distendue surmontant parfois un rectum de calibre normal. Cette disparité de calibre étant mieux visible sur le cliché de profil tête en bas.

L'introduction d'une sonde par l'anus jusque dans le sigmoïde dilaté :

- Entraîne une débâcle de gaz et de méconium ;
- Lève l'occlusion en affirmant son caractère fonctionnel.

Une fois l'occlusion levée le diagnostic sera confirmé par :

- Le lavement opaque pratiqué à distance de l'épisode occlusif ;
- La manométrie ano-rectale (absence du réflexe ano-rectal inhibiteur) ;
- Éventuellement la biopsie rectale (ponction aiguille de NOBLETT : étude histochimique ou biopsie chirurgicale).

Le traitement : dans l'attente de l'âge idéal de l'intervention définitive, le traitement d'attente repose sur :

- le « nursing » (moyens permettant l'évacuation des selles)
- ou la colostomie.

A2- occlusion fonctionnelle de prématuré ou du bouchon méconial :

- C'est une occlusion colique par bouchon méconial, levée grâce à montée d'une sonde ;
- Elle traduit en dehors de toute mucoviscidose ou aganglionnie, une immaturité transitoire du fonctionnement intestinal.

B- Épreuve à la sonde négative :

Lorsque la montée d'une sonde ne ramène rien, on ne ramène qu'un moule méconial anormal par sa coloration et son abondance, le diagnostic étiologique doit s'orienter :

- En premier vers une atrésie du grêle ;
- Plus rarement :
 - Atrésie du colon
 - Iléus méconial
 - Ou autres causes rares (forme étendue de Hirschsprung, duplication du grêle, invagination néonatale.

b1- Atrésie du grêle :

Habituellement secondaire à une nécrose ischémique aseptique d'un segment du grêle survenue pendant la grossesse et qui a cicatrisé en oblitérant la lumière intestinale.

Elle peut être de plusieurs types :

- Diaphragme (Fig 5);
- Solution de continuité digestive avec ou sans défaut méésentérique. (Fig 6).
- Diagnostic : c'est la plus typique des O.N.N :
 - Gros ventre ;
 - Vomissements rapidement bilieux, voire fécaloïdes ;
 - L'inspection révèle sous une peau luisante, tendue, le relief des anses dilatées.



(Fig 5):
Diaphragme du grêle



(Fig 6):
Atrésie complète défaut
mésentérique.

- La radiographie montre des niveaux hydroaériques plus larges que hauts. Leur volume parfois considérable les fait confondre avec du colon (la confirmation peut en être apportée par un discret lavement opaque montrant un microcolon perméable).
- Le traitement : réséquer le segment atrésique et rétablir la continuité.
- Le pronostic : dépend de la longueur et de la nature du grêle restant ainsi que la précocité de l'intervention et de l'état du nouveau-né.

B2- Iléus méconial de la mucoviscidose :

La mucoviscidose est une maladie génétique des glandes muqueuses caractérisée par une sécrétion d'un mucus anormal. Le méconium se dessèche, devient épais et adhère à la muqueuse des dernières anses grêles. Ce méconium rappelle le mastic ou le chewing-gum.

C'est l'aspect redoutable et néonatal de la maladie fibrokystique des parenchymes glandulaires.

A la laparotomie, la partie moyenne et terminale du grêle est encombrée de ce méconium anormal qui distend fréquemment les anses dont les parois s'altèrent et se fragilisent.

Vers l'angle iléo-cæcal au contraire, l'intestin est petit et hypotrophique, de même que le colon (car ils sont afunctionnels), mais ils sont perméables.

Le substratum chimique le plus connu de la maladie est l'absence de trypsine dans le tube digestif.

Le tableau est celui d'une atrésie du grêle :

- certains éléments orientent parfois vers la mucoviscidose :
 - Notion de mucoviscidose familiale ;
 - Poids de naissance élevé ;
 - Granité méconial se projetant au niveau de la fosse iliaque droite sur la radiographie de l'ASP.

Le traitement : désobstruction par lavement à la gastrographine.

Pronostic : reste dominé par les complications respiratoires de cette affection redoutable.

b3- OCCLUSIONS PAR PÉRITONITE :

Les péritonites néonatales se traduisent par un syndrome occlusif qui relègue parfois au second plan les signes de péritonite :

- Œdème pariétal ;
- Épanchement intrapéritonéal liquidien ou aérique ;
- Épanchement dans la vaginale.

Elles peuvent être :

- Anténatales : la perforation aboutit à l'issue dans la cavité abdominale d'un méconium aseptique.
- Ou postnatales : hautement septiques.

b4- CAUSES RARES :

Leur diagnostic est souvent difficile et donc opératoire :

- Duplication du grêle terminal ;
- Invagination néonatale ;
- Volvulus primitif du grêle ;
- Syndrome d' « intestin non fonctionnel primitif ».

VII CONCLUSION

L'essentiel est d'évoquer le diagnostic sur deux signes révélateurs :

- Vomissements bilieux ;
- Absence ou retard d'émission méconiale.

L'aspect du ventre, la Rx de l'ASP et l'épreuve de la sonde orienteront le diagnostic étiologique. C'est alors que pourront être envisagés en milieu chirurgical pédiatrique la réalisation et le traitement adaptés à chaque cas.

ÉVALUATION FORMATIVE

1) le syndrome occlusif du nouveau-né associé certains des signes suivants :

A/Douleurs abdominales

B/Vomissements bilieux.

C/Absence d'émission méconiale.

D/Palpation d'une masse abdominale

E/survenue de rectorragies.

Réponses :

1- A + B + C + D + E

2- A + B

3- B + C

4- B + C + D + E

5- A + D

2) Une occlusion à ventre plat est secondaire à :

A- Une atrésie duodénale

B- Une atrésie du grêle

C- Une maladie de Hirschsprung

D- Un volvulus sur mésentère commun

E- Un iléus méconial.

Réponses :

1- A + B + C + D + E

2- A + B

3- A + D

4- B + C + D

5- A + D + E

Réponses :
Question n° 1 : Réponse : 2
Question n° 2 : Réponse : 3

LES URGENCES CHIRURGICALES NÉONATALES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Citer devant une détresse respiratoire néonatale les signes cliniques en faveur d'une hernie congénitale de la coupole diaphragmatique (HCCD).
2. Énumérer les signes radiologiques d'une HCCD.
3. Organiser le transfert d'un nouveau-né présentant une HCCD.
4. Évaluer le pronostic d'une HCCD.
5. Indiquer les principes du traitement d'une HCCD.
6. Différencier sur le plan anatomique une malformation ano-rectale (M.A.R) haute d'une M.A.R basse.
7. Citer les signes cliniques en faveur de la variété haute ou basse d'une M.A.R.
8. Confirmer par la radiographie la nature haute ou basse de la M.A.R.
9. Indiquer les principes du traitement d'une M.A.R.
10. Différencier sur le plan fonctionnel et pronostique une M.A.R haute d'une M.A.R basse.
11. Différencier sur les données cliniques une omphalocèle d'un laparoschisis.
12. Préciser les principes thérapeutiques d'une malformation de la paroi abdominale.

INTRODUCTION

Les urgences chirurgicales néonatales regroupent toutes les pathologies liées à une anomalie congénitale pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitant un diagnostic et un traitement chirurgical urgents. La prise en charge doit être adaptée et ne se conçoit qu'en milieu spécialisé.

Le diagnostic prénatal a totalement modifié les conduites à tenir face à ces anomalies. Il permet une meilleure prise en charge du nouveau-né puisqu'il offre la possibilité de faire accoucher la mère dans un centre spécialisé pourvu d'une structure de chirurgie néonatale, en limitant au maximum la phase de transport. En absence de diagnostic anténatal, d'authentiques situations d'urgence chirurgicale peuvent se présenter au praticien. Il convient de les reconnaître pour pouvoir renseigner, orienter et conseiller les parents tout en adoptant la meilleure conduite à tenir. Grâce aux progrès de la réanimation anesthésie et de la chirurgie néonatale, le pronostic s'est beaucoup amélioré. Il dépend essentiellement des malformations, de la précocité du diagnostic et de la prise en charge.

Schématiquement on distingue des urgences thoraciques, abdominales, pariétales et uro-génitales.

Seront exclus de ce chapitre, les urgences traumatologiques, cardiaques, ORL et neurologiques.

Les occlusions néonatales, l'atrésie de l'œsophage (cf. Malformations congénitales de l'œsophage) et l'emphysème lobaire congénital (cf. Malformations broncho-pulmonaires) seront détaillés dans d'autres minimodules d'auto-enseignements.

1. HERNIES CONGÉNITALES DES COUPOLES DIAPHRAGMATIQUES

1. 1. INTRODUCTION ET DEFINITION

Une hernie congénitale des coupoles diaphragmatiques (HCCD) se définit par le passage de viscères abdominaux dans la cavité thoracique à travers un défaut congénital d'une coupole diaphragmatique. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale. Elle siège souvent à gauche et représente une cause fréquente de détresse respiratoire néonatale. Le diagnostic est confirmé par la radiographie thoracoabdominale. Son pronostic dépend du degré de l'hypoplasie pulmonaire.

1. 2. EMBRYOLOGIE

Chez un embryon de 4 semaines, l'abdomen et le thorax communiquent par 2 orifices postéro-latéraux appelés canaux pleuropéritonéaux de Bochdalek. À partir de la 6^{ème} semaine, le développement de la plèvre et du péritoine obstrue les canaux pleuropéritonéaux. À partir de la 8^{ème} semaine s'effectue la colonisation myoblastique qui formera le muscle diaphragmatique. A la 9^{ème} semaine, l'anse intestinale primitive réintègre la cavité abdominale et effectue sa rotation.

1. 3. PATHOGÉNIE

On admet que la hernie diaphragmatique peut résulter de 2 anomalies embryonnaires :

- Arrêt du développement du diaphragme : l'anse intestinale primitive peut faire hernie dans le thorax, ce qui engendre une anomalie de sa rotation et de son accolement.
- Réintégration précoce de l'anse primitive : ce qui empêche l'adossement pleuropéritonéal ou la colonisation myoblastique.

Quel que soit le mécanisme pathogénique, le défaut diaphragmatique siège dans 9 cas/10 à gauche, car le côté droit est protégé par le foie.

1. 4. PHYSIOPATHOLOGIE

En anténatal, la HCCD par la compression qu'elle engendre, perturbe le développement normal du poumon homolatéral. Ceci aboutit à la dysplasie pulmonaire : ce poumon présente un arbre bronchique peu développé, dont les résistances sont élevées, un nombre d'alvéoles inférieur à la normale et un lit vasculaire insuffisant et de mauvaise structure responsable d'une HTAP.

En post natal, la dysplasie pulmonaire et la compression pulmonaire engendrent une diminution de la ventilation et de la perfusion pulmonaire. L'HTAP entraîne un shunt droit-gauche. La compression et le refoulement du cœur et des gros vaisseaux gênent l'hémodynamique cardiaque. Tout ceci contribue à l'hypoxie, explique la gravité et le mauvais pronostic de la HCCD.

1. 5. CLINIQUE : HERNIE DE LA COUPOLE DIAPHRAGMATIQUE GAUCHE

A- EN ANTÉNATAL :

L'échographie anténatale peut montrer un hydramnios (1 cas/2) et des signes en faveur de la hernie diaphragmatique (image digestive dans le thorax).

B- EN POST NATAL :

Il s'agit le plus souvent d'un tableau de détresse respiratoire précoce, survenant immédiatement ou quelques heures après la naissance. Il associe tirage intercostal, sus et sous sternal, entonnoir xiphoidien, battement des ailes du nez, balancement thoracoabdominal, geignement expiratoire et cyanose. L'examen trouve un abdomen plat, un hémithorax gauche distendu avec abolition des mouvements respiratoires et parfois présence de bruits hydroaériques à l'auscultation, un refoulement des bruits du cœur vers la droite. La précocité de la symptomatologie signe l'importance de la dysplasie pulmonaire et la sévérité du pronostic.

1. 6. DIAGNOSTIC

La radiographie thoracoabdominale (de face et de profil) permet de confirmer le diagnostic en montrant la présence de clartés digestives se projetant sur l'hémithorax gauche, le refoulement du médiastin vers la droite et la rareté de gaz intestinaux intra-abdominaux.

1. 7. FORMES CLINIQUES

A. HERNIE DIAPHRAGMATIQUE DROITE :

Elle est plus rare (10 %). La radiographie thoracoabdominale montre une opacité de l'hémithorax droit (foie) associée parfois à quelques clartés à la base pulmonaire (anses intestinales).

B. FORME NÉONATALE BIEN TOLÉRÉE

Elle s'exprime quelques jours ou quelques mois après la naissance par des signes respiratoires (dyspnée, toux, infections broncho-pulmonaires à répétition) ou des signes digestifs. Elle est de bon pronostic (du fait de l'absence de dysplasie pulmonaire).

1. 8. TRAITEMENT

En cas de diagnostic anténatal, le mieux est d'organiser la naissance dans un centre adapté à la chirurgie néonatale. A noter que la chirurgie in utero est abandonnée vu la lourde morbidité et mortalité materno-fœtale. En postnatal, l'urgence de la réanimation dépasse l'urgence chirurgicale : l'intervention est réalisée après stabilisation préopératoire.

A. STABILISATION PRÉOPÉRATOIRE

En cas de détresse respiratoire, certains gestes s'imposent :

1. Oxygénation : elle ne doit jamais être faite au masque, car elle aggrave la distension gastro-intestinale et la compression pulmonaire et médiastinale
2. Mise en place d'une sonde naso-gastrique pour diminuer la distension digestive
3. Lutte contre l'hypothermie
4. Lutte contre l'acidose

Le transfert du nouveau-né vers le centre de chirurgie néonatal doit être médicalisé avec ventilation douce, surveillance de la saturation, position en décubitus latéral côté hernié, poursuite de la réanimation.

B. CHIRURGIE

L'intervention chirurgicale comporte une réduction du contenu de la hernie, une réparation de la brèche diaphragmatique et une vérification de la disposition intestinale avec traitement de l'anomalie de la rotation et de l'accolement de l'anse intestinale primitive.

1. 9. RÉSULTATS

Ils dépendent du degré de l'hypoplasie pulmonaire. Pour les formes précoces et avec une stabilisation préopératoire, la mortalité est de 38 %. Pour les formes tardives et bien tolérées, l'évolution est favorable sans séquelle. Les éléments de mauvais pronostic sont :

- diagnostic anténatal avant 25 SA
- hydramnios (18 % de survie)
- l'estomac dans le thorax
- aplasie de la coupole diaphragmatique
- pneumothorax controlatéral
- détresse respiratoire lors des premières minutes de vie
- absence de réponse à la réanimation

2. OMPHALOCELES ET LAPAROSCHISIS

2. 1. INTRODUCTION - DEFINITION

L'omphalocèle correspond à un défaut de fermeture de l'anneau ombilical avec extériorisation des viscères abdominaux recouverts par la membrane amniotique translucide et avasculaire.

Le laparoschisis (Gastroschisis) correspond à un défaut para-ombilical droit de la paroi antérieure de l'abdomen avec éviscération de l'anse intestinale primitive.

Leur incidence est de 1/5000 naissances.

Le laparoschisis est 2 fois plus fréquent que l'omphalocèle.

2. 2. LAPAROSCHISIS

A- GÉNÉRALITÉS

Le défaut étroit (10 à 20 mm) de la paroi abdominale est paraombilical et se situe dans la majorité des cas à droite. Le cordon ombilical est normal et le plus souvent séparé de l'orifice pariétal par un pont cutané intact. Cette anomalie serait secondaire à un défaut de résorption pariétale au point d'entrée de la veine vitelline, contemporain de la réintégration de l'anse intestinale primitive (9^{ème} semaine). Par le défaut pariétal, l'anse intestinale s'éviscère et baigne dans le liquide amniotique (pH 7), qui sera à l'origine d'une péritonite chimique avec un épaississement et un œdème de la paroi intestinale. Le grêle extériorisé est agglutiné, plus court et recouvert d'une membrane acellulaire. La disposition de mésentère commun est systématique. Le foie n'est quasi jamais extériorisé. Par contre il n'est pas exceptionnel de voir l'annexe (ovaire et trompe) ou un testicule ectopique. L'incidence des malformations associées est rare. Des lésions intestinales se voient dans 10 à 25 % (atrésie du grêle, nécrose iléale, perforation duodénale). Ces complications sont secondaires à l'obstruction, l'ischémie de l'intestin extériorisé et à l'agressivité des composantes du liquide amniotique.

B- DIAGNOSTIC

• Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est fait lors de l'étude morphologique du fœtus (18^{ème} - 24^{ème} SA). L'échographie met en évidence des anses intestinales flottant librement dans le liquide amniotique. Un oligoamnios est retrouvé une fois sur trois, par contre l'hydramnios est exceptionnel.

La surveillance échographique prénatale permet :

- de déceler un retard de croissance in utero qui survient essentiellement lors du 3^{ème} trimestre de la grossesse (perte protéique par transsudat).
- de surveiller la vascularisation de l'anse intestinale extériorisée. Le risque majeur étant la nécrose de l'anse intestinale par strangulation au niveau du collet étroit du laparoschisis.

• Diagnostic post natal

À la naissance, le diagnostic est immédiatement fait par la mise en évidence d'une anse intestinale éviscérée par un orifice paraombilical. L'implantation du cordon ombilical et le non-recouvrement total de l'intestin permettent de distinguer le laparoschisis de l'omphalocèle à membrane rompue.

C- PRISE EN CHARGE

Dès la naissance la prise en charge est débutée en salle de travail et assurera :

- la protection de la partie inférieure du corps du nouveau-né dans un sac en plastique stérile (sac à grêle), ce qui permettra de protéger le nouveau-né de l'hypothermie, de diminuer les pertes insensibles, minimiser le risque d'infection et d'éviter les lésions traumatiques de l'intestin éviscéré.
- une perfusion avec des apports hydrosodés supérieurs à ceux d'un nouveau-né normal (60 à 80 ml/kg/jour x 1,5).
- une sonde naso-gastrique pour prévenir la distension aérique de la partie extériorisée de l'intestin.
- une antibiothérapie contre les germes Bg±, Bg-, anaérobie (Céphalosporine - aminoside).

Après la prise en charge initiale, **le transfert** au bloc opératoire est organisé.

Sous anesthésie générale et après intubation endotrachéale, désinfection de la paroi et des anses intestinales extériorisées. Inspection prudente du grêle extériorisé à la recherche de lésions associées (atrésie -perforation). Cette inspection anatomique est plus ou moins facile selon le degré de la péritonite plastique permettant de distinguer le laparoschisis avec des anses intestinales complètement libres et un laparoschisis avec des anses agglutinées et une paroi très épaissie recouverte d'une membrane rendant la viscérolyse hémorragique et dangereuse. Il est parfois nécessaire d'agrandir l'orifice pariétal.

La mise en évidence de complications (atrésie ou perforation) nécessite un traitement avant la réintégration de l'anse intestinale (résection anastomose si la qualité de la paroi intestinale le permet ou jéjuno ou iléostomie en amont de la perforation ou de l'atrésie) et de proposer un traitement définitif de l'atrésie dans un deuxième temps.

Dans la majorité des cas (80 %), la réintégration des viscères est possible et doit être prudente en monitorant la pression de ventilation et la fermeture primitive peut être réalisées.

Si la fermeture pariétale est impossible, il est alors nécessaire de mettre en place une plaque prothétique (type Goretex). Il s'agit d'une plaque qui viendra combler le défaut musculo-aponévrotique qui sera élargi. Par contre la fermeture cutanée est le plus souvent possible.

D- RÉSULTATS

Les suites postopératoires sont marquées par un iléus postopératoire (inférieur à 4 semaines) qui retarde le début de l'alimentation orale. Un support nutritionnel parentéral est indiqué, notamment en cas de grêle court. Des complications peuvent survenir en postopératoire :

- complications infectieuses, souvent rapportées au cathéter central, abcès cutanés.
- hyper pression abdominale par traction excessive sur la paroi abdominale, à l'origine d'une compression de la veine cave inférieure avec œdème des membres inférieurs et oligoanurie. Elle doit être prévenue par une fermeture musculo-aponévrotique sans tension.

2. 3. OMPHALOCELE

A- GÉNÉRALITÉS

L'omphalocèle est une malformation congénitale de la paroi abdominale à partir de l'anneau ombilical entraînant un défaut de réintégration des viscères, recouverts de la membrane amniotique avasculaire. Le cordon ombilical s'insère toujours sur la membrane. On retrouve parfois entre les viscères et la membrane des cavités contenant de la gelée de Wharton. L'anomalie pariétale est toujours médiane, le plus souvent à hauteur de l'ombilic, mais elle peut être épigastrique remontant parfois jusqu'au sternum, associée à une fente sternale ou au contraire hypogastrique. L'incidence de l'omphalocèle est 1/5000 naissances.

Le risque d'association malformative est élevé (50 %). Il s'agit principalement d'anomalies chromosomiques (Trisomie 13-15, Trisomie 16-18, Trisomie 21), de hernie diaphragmatique, de malformations cardiaques et génito-urinaires. Certaines associations sont particulières :

- **Syndrome de Wiedemann-Beckwith** associant omphalocèle, hypoglycémie, macroglossie et viscéromégalie (avec inconstamment à une translocation chromosomique 11p15).
- **Pentalogie de Cantrell** associant omphalocèle, hernie diaphragmatique antérieure, fente sternale, ectopie cardiaque avec cardiopathie (CIV).

Selon le diamètre on distingue :

- l'omphalocèle dont le diamètre est inférieur à 2 cm : c'est la hernie dans le cordon.
- L'omphalocèle de 4 à 8 cm permettant la hernie d'une longueur +/- importante de grêle et plus rarement du foie.
- L'omphalocèle volumineuse > 8 cm contenant le foie et le tube digestif.

B- DIAGNOSTIC

• Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est le plus souvent fait précocement (10 -12^{ème} SA). Sinon lors de l'étude morphologique du fœtus (18^{ème} - 24^{ème} SA). L'échographie met en évidence une absence de fermeture de l'orifice ombilical. Il permet également de préciser les viscères herniés (foie, tube digestif, rarement le cœur ou la vessie). Il justifie la recherche de malformations associées en particulier cardiaques et chromosomiques par une échocardiographie fœtale et une étude du caryotype sur des cellules fœtales prélevées par amniocentèse.

• Diagnostic postnatal

À la naissance, le diagnostic est en général facile puisque l'omphalocèle se présente comme une tuméfaction sessile, de volume variable avec des viscères recouverts d'une membrane translucide à travers laquelle on distingue l'intestin grêle et le foie. Le cordon ombilical s'implante parfois avec un trajet hélicoïdal à la partie centrale ou inférieure de la membrane. La rupture de la membrane de l'omphalocèle est exceptionnelle.

C- PRISE EN CHARGE

Dès la naissance, trois gestes s'imposent :

- une sonde orogastrique pour éviter la distension aérienne des viscères herniés
- une protection de l'omphalocèle par la mise en place de la partie inférieure du corps du nouveau-né dans un sac plastique stérile
- une voie veineuse permettant un apport hydrosodé et glucidique évitant l'hypoglycémie, et une antibioprofylaxie.

La recherche postnatale de malformations associées, d'anomalies chromosomiques ou d'un syndrome polymalformatif est indispensable.

Le traitement de l'omphalocèle dépend essentiellement du diamètre du défaut pariétal.

Lorsque l'anneau de l'omphalocèle est inférieur à 2 cm, il s'agit d'une hernie dans le cordon dont le traitement est réalisé en un temps par l'exérèse de la membrane avec une exploration de l'intestin grêle à la recherche de malformations associées en particulier diverticule de Meckel et une fermeture pariétale primitive (aponévrose du muscle grand droit et réalisation d'un néo-ombilic).

Lorsque le diamètre de l'omphalocèle est supérieur à 8 cm et que son contenu associe le foie et l'intestin grêle, il est préférable de proposer une fermeture différée de la paroi abdominale après une réintégration progressive des viscères herniés. L'intubation et la ventilation assistée associées à une curarisation permettent un relâchement total des muscles de la paroi abdominale.

La réintégration progressive des viscères se fait par gravité par traction du cordon ombilical au zénith, associée à une pression des viscères par un pansement. Il est, en effet, nécessaire de protéger la membrane des traumatismes et de l'infection par un pansement hermétique. Entre 4 et 6 jours, la réintégration complète dans la cavité abdominale des viscères herniés permet alors une fermeture de la paroi abdominale. Le plus souvent il s'agit d'une fermeture primitive des muscles grands droits et de la peau.

D'autres techniques de fermeture des omphalocèles ont été proposées :

- situations anatomiques où la pression de fermeture est trop élevée : il est alors nécessaire de mettre une plaque prothétique (plaque type Goretex) pour combler le défaut musculo-aponévrotique. La plaque est recouverte par une suture cutanée.
- rupture traumatique de la membrane : il est nécessaire de pratiquer dès la naissance l'exérèse de la membrane pour la remplacer par des plaques de silastic créant un "silo" contenant les viscères herniés, permettant une réintégration progressive par pression régulière (méthode de Schuster).
- les techniques d'épidermisation spontanée (Grob) ou de fermeture cutanée seule (Gross) gardent leur indication en l'absence de plaques prothétiques.

D- RÉSULTATS

Après la réintégration définitive, l'alimentation orale peut être commencée dès les premiers jours. En effet les viscères herniés protégés par la membrane ont été protégés du liquide amniotique ce qui permet une motricité et une absorption normales.

Les complications postopératoires sont :

- Infectieuses, secondaires à une colonisation bactérienne de la membrane et justifiant une antibioprofylaxie
- dépendance d'une ventilation assistée par hyperpression intra-abdominale (transitoire) ou par hypoplasie pulmonaire (complications graves des grosses omphalocèles).

Le reflux gastro-œsophagien et la hernie inguinale sont fréquents.

Le pronostic de l'omphalocèle dépend de son diamètre, des malformations associées et du poids de naissance. Ils sont prévisibles par le diagnostic prénatal. Les enfants qui présentent des anomalies chromosomiques ou des malformations cardiaques graves ont une mortalité élevée.

3. MALFORMATIONS ANO-RECTALES

3. 1. GÉNÉRALITÉS

Les MAR représentent l'ensemble des anomalies de formation, de situation et d'abouchement de la portion terminale du tube digestif. Elles sont fréquentes et doivent être diagnostiquées non pas devant les signes occlusifs, mais par l'examen systématique de la perméabilité anale à la naissance.

Les formes du garçon diffèrent de celles de la fille. La clinique et la radiographie d'ASP de profil tête en bas permettent de distinguer schématiquement deux formes anatomiques (forme haute, forme basse). Cette classification conditionne le traitement et le pronostic.

3. 2. PATHOGÉNIE

Deux mécanismes fréquemment associés expliquent l'embryogenèse de cette malformation :

- une régression excessive de l'intestin post anal → atrésie anorectale
- une anomalie de l'éperon périnéal → fistule urodigestive ou génito-digestive.

3. 3. CLASSIFICATION

Le nombre important de classifications témoigne du grand polymorphisme anatomique des MAR. La classification internationale distingue 33 variétés. Toutes ces variétés se classent schématiquement en 2 groupes en fonction de la projection du cul-de-sac rectal sur la sangle pubo-rectale (muscles releveurs de l'anus), principal muscle de la continence. On distingue :

- **MAR basse** : le cul-de-sac rectal est situé au-dessous de la sangle des releveurs assez près de la peau périnéale. L'appareil sphinctérien est normal. Il existe souvent une fistule rectopérinéale chez le garçon ou rectovulvaire chez la fille.
- **MAR haute** : le cul-de-sac colique est situé au-dessus de la sangle des releveurs. L'atrésie est étendue et l'appareil sphinctérien est hypoplasique. Il existe souvent une fistule recto-urinaire chez le garçon et rectovaginale chez la fille.
- **MAR intermédiaire** (qui se traitent comme des MAR hautes)

3. 4. DIAGNOSTIC

La malformation est facilement reconnue à la naissance par l'examen systématique du périnée et la vérification de la perméabilité anale. Ce diagnostic doit être fait avant l'apparition des signes d'occlusion intestinale. La distinction entre forme haute et forme basse est :

- évoquée parfois sur la clinique :
 - Dans les formes complètement obstructives, le bombement du périnée lors des cris est en faveur de la forme basse.
 - L'existence d'une fistule rectopérinéale ou recto vulvaire ramenant du méconium est en faveur d'une forme basse.
 - L'existence d'une méconiurie signe l'existence d'une fistule recto-urinaire et elle est en faveur de la forme haute. Il en est de même de l'existence d'une fistule rectovaginale.
- Confirmée par la radiographie : cliché en incidence de Rice (repère métallique à l'emplacement de l'anus, nouveau-né maintenu tête en bas pendant 5 minutes, cliché de profil). En position tête en bas, le cul-de-sac colique sera rempli par l'air. On cherchera à définir la position du cul-de-sac par rapport aux os du bassin et aux insertions des muscles releveurs de l'anus. On définit la ligne pubo-coccygienne de Stephens qui passe juste au-dessus du muscle releveur. Si le cul-de-sac rectal se projette au-dessus de la ligne, il s'agit d'une forme haute, dans le cas contraire il s'agit d'une forme basse.

3. 5. BILAN MALFORMATIF

Les malformations associées sont fréquentes (50 %) : uro-génitales, vertébrales, digestives, cardiaques.

3. 6. TRAITEMENT

A- FORME BASSE :

Le traitement est mené à la période néonatale par voie périnéale et consiste en une anoplastie ou une transposition anale.

B- FORME HAUTE :

Une dérivation digestive (colostomie) est entreprise à la naissance suivie à l'âge de quelques mois d'un abaissement du colon à l'emplacement de l'anus à travers la sangle pubo-rectale et le sphincter externe (selon la technique de Péna). La fermeture de la colostomie sera réalisée après.

3. 7. RÉSULTATS

Pour les MAR basses, la continence est excellente, car l'appareil sphinctérien est normal. Pour les MAR hautes, l'incontinence anale constitue un problème majeur pour ces enfants. Elle se voit dans la moitié des cas. Avec la rééducation sphinctérienne, l'enfant peut acquérir une meilleure maîtrise de l'exonération.

4. URGENCES URO-GÉNITALES

Les urgences urologiques restent rares malgré la fréquence des uropathies malformatives. Chez le garçon, il s'agit de valves de l'urètre postérieur, de torsion néonatale du cordon spermatique et de complications préputiales. Chez la fille, il s'agit de kyste ovarien compliqué et d'imperforation hyménéale.

4. 1. VALVES DE L'URÈTRE POSTÉRIEUR

(Cf cours uropathies malformatives)

4. 2. TORSION NÉONATALE DU CORDON SPERMATIQUE

La torsion du testicule survient préférentiellement chez le nouveau-né et l'adolescent.

En période néonatale, elle est très souvent méconnue, et c'est pourtant la cause la plus fréquente d'anorchidie unilatérale. Si la torsion est prénatale, la symptomatologie douloureuse fait défaut, et l'examineur peut avoir l'attention attirée par une asymétrie testiculaire, du fait d'une involution de la gonade. Si la torsion survient dans les heures ou les jours qui suivent la naissance, elle se manifeste par une symptomatologie dominée par l'existence d'une grosse bourse douloureuse, souvent bleutée, avec une la transillumination positive (à ne pas confondre avec une hydrocèle). Une exploration chirurgicale urgente permet de sauver le testicule. La constatation d'une torsion testiculaire néonatale fera poser l'indication d'une orchidopexie controlatérale, pour prévenir le risque de torsion controlatérale.

4. 3. COMPLICATIONS PRÉPUTIALES

(Cf cours pathologies de la verge chez l'enfant)

4. 4. KYSTE OVARIEN COMPLIQUÉ

La présence d'un kyste ovarien peut être reconnue en anténatal. Les signes d'une complication (hémorragie, torsion) sont l'apparition à l'échographie de cloisons et de sédiments intrakystiques. Le kyste compliqué devra être opéré.

4. 5. IMPERFORATION HYMÉNÉALE

Elle touche environ 1 fille sur 2000. Elle résulte de l'absence de résorption de la membrane hyménéale, partie de la membrane cloacale. Le diagnostic est clinique et il n'est pas rare que le diagnostic soit fait dans un contexte d'urgence. En période néonatale, un examen systématique de la vulve trouve un hymen mince, tendu, bombé, blanc-bleuté et indolore.

Les sécrétions vaginales accumulées en fin de gestation sont aggravées par la crise génitale. Il en résulte un hydrocolpos pouvant être diagnostiqué en anténatal. Parfois la rétention est telle (hydrométrocolpos), qu'une masse abdominale peut être palpée. Une rétention vésicale, une gêne respiratoire ou un retard d'évacuation du méconium sont alors possibles. Le traitement est exclusivement chirurgical. Chez le nouveau-né, la résection de la partie centrale de l'hymen est facile et permet la conservation d'un bord libre postérieur. Aucun drainage n'est nécessaire. Une surveillance clinique et échographique est nécessaire, et permet de visualiser les ovaires masqués par l'hydrocolpos, pouvant être le siège d'un kyste fonctionnel.

4. 6. AUTRES URGENCES

A- AUTRES URGENCES ABDOMINALES

Les urgences abdominales sont dominées par les occlusions néonatales.

D'autres urgences peuvent se voir : sténose du pylore, invagination intestinale aiguë (souvent secondaire), hernie étranglée et à un degré moindre l'**appendicite aiguë du nouveau-né**.

Cette affection est rarissime et se présente comme une occlusion néonatale fébrile. Le diagnostic est fait à l'intervention. On observe également des lésions d'appendicite au décours de certaines entérocolites aiguës. L'appendicite herniaire correspond à un étranglement de l'appendice dans une hernie inguinale droite, et les signes sont plus ceux d'un étranglement herniaire. Elle peut également se révéler après une réduction manuelle incomplète d'une hernie inguinale droite ou l'appendice reste dans le sac. Il peut alors se sphacéler et provoquer un abcès.

B- AUTRES URGENCES PARIÉTALES

La région ombilicale est la voie de passage des éléments du cordon ombilical. A la naissance, ce cordon contient les deux artères ombilicales et la veine ombilicale et est recouvert de la gelée de **Wharton**. Il peut contenir également des vestiges vitellins et allantoïdiens.

Le canal vitellin ou **canal omphalomésentérique** relie la vésicule ombilicale à l'intestin primitif et régresse normalement en totalité à partir du 3^{ème} mois.

Le canal allantoïdien fait communiquer l'allantoïde et la future vessie jusqu'à la 8^{ème} semaine puis régresse et laisse place à un reliquat fibreux : l'ouraque. Certaines pathologies de la région ombilicale s'expliquent par des anomalies de formation ou de régression de ces vestiges.

- **Fistule entéro-ombilicale**

Elle correspond à un canal omphalomésentérique resté perméable sur tout son trajet.

Elle se révèle dans la période néonatale par un écoulement de liquide intestinal ou par un

écoulement purulent au niveau d'un ombilic suintant et inflammatoire au sein duquel on peut repérer un petit pertuis facilement cathétérisable. L'opacification par un produit hydrosoluble confirme le diagnostic en objectivant la communication avec l'intestin.

Plus rarement, elle peut se révéler de façon impressionnante par l'évagination de l'intestin au niveau de l'ombilic resté largement perméable ; cette évagination réalise un prolapsus en T ou en « corne de taureau », car elle intéresse de façon symétrique le segment intestinal d'amont et le segment d'aval. C'est une urgence chirurgicale.

- **Bride omphalomésentérique**

La régression incomplète du canal vitellin aboutit à une bride fibreuse reliant la face postérieure de l'ombilic au sommet d'une anse iléale. Cette bride peut être responsable d'occlusion mécanique du grêle ; le diagnostic est parfois évoqué, mais c'est bien souvent une découverte opératoire.

- **Fistule de l'ouraque**

Elle est secondaire à la persistance d'une perméabilité totale du canal allantoïdien : les urines s'écoulent par l'ombilic. Le diagnostic peut éventuellement être fait par échographie avant la naissance. A la naissance, le cordon est distendu par l'urine, souvent rompu, laissant l'urine s'écouler par l'ombilic. Le diagnostic est facilement confirmé par la cystographie (il est classique chez le garçon de rechercher d'éventuelles valves de l'urètre postérieur). Le traitement est une urgence néonatale.

MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les lésions anatomopathologiques et leurs conséquences physiopathologiques.
2. Reconnaître les circonstances de découverte de la maladie de Hirschsprung et les différents signes cliniques.
3. Planifier les explorations complémentaires pour poser le diagnostic positif.
4. Reconnaître les modalités évolutives de la maladie de Hirschsprung.
5. Connaître le principe du traitement de la maladie de Hirschsprung.

Connaissances préalables requises

L'étudiant doit réactiver ses connaissances préalables concernant :

- L'anatomie et la physiologie du tube digestif.
- La sémiologie radiologique du tube digestif.

Activités d'apprentissage

1. Savoir réaliser une épreuve à la sonde rectale.
2. Interpréter un cliché d'ASP et un lavement opaque d'un enfant porteur d'une maladie de Hirschsprung.
3. Expliquer à une mère comment réaliser le nursing de son nouveau-né, porteur d'une maladie de Hirschsprung.

INTRODUCTION

La maladie décrite par Hirschsprung en 1887 est due à une anomalie congénitale de développement des cellules neuro ganglionnaires des plexus nerveux myentériques de Meissner et Auerbach du tube digestif.

C'est la cause la plus fréquente des occlusions de l'enfant. Le terme classique de « mégacôlon » fait référence à l'aspect dilaté que prend le côlon fonctionnel sain au-dessus de l'obstruction, conséquence de l'absence de cellules ganglionnaires dans le tube digestif à sa partie distale.

Cette anomalie est encore appelée aganglionose congénitale ou maladie de Hirschsprung, terme actuellement le plus usité.

La lésion est toujours distale et remonte plus ou moins haut sur le tube digestif.

On distingue ainsi

- Les formes classiques rectosigmoïdiennes (70 à 80 % des malades),
- des formes pancoliques (5 à 10 %),
- formes coliques hautes (10 %)
- des formes pouvant atteindre l'ensemble du grêle (moins de 1 %),
- à l'opposé des formes courtes rectales (8 %).

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence est d'environ 1/5 000 naissances.

Le sex-ratio est de 4/1 dans les formes rectosigmoïdiennes avec une prédominance masculine et entre 2/1 et 1/1 dans les formes étendues.

50 % des patients ayant une maladie de Hirschsprung colique totale correspondent à des formes familiales

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

2. PHYSIOPATHOLOGIE

L'aspect descriptif est celui d'un intestin proximal dilaté avec une progressive ou abrupte transition à un calibre normal.

L'aspect fondamental anatomopathologique est l'absence de cellules ganglionnaires dans l'intestin distal.

A cette innervation intrinsèque du grêle et du côlon s'ajoute une innervation parasymphatique additionnelle, extra murale, issue des plexus sacrés, venant renforcer la précédente et permettant une contraction plus importante des couches musculaires. L'activité de ces fibres parasymphatiques des plexus de Meissner et Auerbach est évaluée par l'activité de l'acétylcholinestérase (ACE).

L'absence de cellule ganglionnaire neuronale va entraîner une hypertrophie des fibres nerveuses riches en cellules de Schwann (comme dans les névromes d'amputation), au niveau de la musculuse et de la sous-muqueuse et va se manifester par une augmentation de l'activité de l'ACE de ces fibres nerveuses. La musculature lisse ainsi anormalement innervée est responsable d'une incoordination des contractions musculaires dans tout le segment intéressé, d'un obstacle fonctionnel distal, d'une dilatation secondaire progressive du côlon sus-jacent sain.

Entre la zone normalement innervée et la zone aganglionnaire existe un segment intermédiaire ou zone de transition, variable en longueur, en moyenne de 2 à 3 cm.

Il est admis que la maladie de Hirschsprung est due à un défaut de migration des neuroblastes durant la vie fœtale. Suivant la date de survenue, l'atteinte sera plus ou moins importante :

- 7^e semaine : atteinte de tout le côlon et d'un segment de l'iléon ;
- 8^e semaine : totalité du côlon (Hirschsprung total) ;
- vers la 9^e semaine : côlon descendant et rectosigmoïde (forme longue) ;
- entre 10 et 12 semaines : forme classique rectosigmoïdienne.

3. ANATOMOPATHOLOGIE

L'absence de cellules ganglionnaires au niveau des plexus intra muraux s'associe à une hyperplasie des fibres nerveuses non myélinisées dans les mêmes zones. La mise en évidence par des techniques d'histochimie d'une augmentation de l'activité acétylcholinestérasique au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du rectum aganglionnaire a considérablement simplifié le diagnostic histopathologique de la maladie de Hirschsprung.

En effet, cette étude peut être réalisée à partir des biopsies rectales superficielles, par aspiration à la pince de Noblet, technique qui a complètement supplanté la classique biopsie rectale chirurgicale. De nouvelles techniques d'immunohistochimie utilisant les anticorps monoclonaux (NeuronSpecificEnolase, Protéine S100) sont actuellement en cours d'études.

4. GÉNÉTIQUE

Trente pour cent des maladies de Hirschsprung peuvent être associées à des malformations congénitales ou à une maladie génétique, entrant alors dans le cadre de formes syndromiques (trisomie 21, délétions du chromosome 10q ou 13q).

5. ÉTUDE CLINIQUE

5.1. TYPE DE DESCRIPTION : LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG A REVELATION NEO-NATALE

A. LES SIGNES FONCTIONNELS

Si l'on se rappelle que des manifestations cliniques même discrètes existent chez le nouveau-né dans 85 % des maladies de Hirschsprung, le diagnostic précoce doit être possible dans cette période.

L'histoire débute à la naissance avec un retard d'évacuation du méconium et une occlusion néonatale.

Plus de 48 heures de délai à l'évacuation du premier méconium chez un nouveau-né à terme sans autre pathologie doit faire évoquer ce diagnostic. La distension abdominale peut être présente d'emblée ou apparaître progressivement accompagnée ou précédée de vomissements d'abord clairs puis bilieux.

B. EXAMEN PHYSIQUE

L'abdomen du nourrisson est météorisé, tympanique à la percussion, souvent amélioré après un toucher rectal ou une montée de sonde qui provoquent une débâcle le plus souvent explosive, de selles liquides ; l'épreuve à la sonde rectale est positive.

Les orifices herniaires sont libres.

Le reste de l'examen physique va apprécier le retentissement sur l'état général par l'existence de signes infectieux, de signes de déshydratation, de troubles hémodynamiques et respiratoires.

Dans les formes les plus sévères, deux tableaux dominent la symptomatologie : celui d'une occlusion intestinale basse (20 % des occlusions néonatales sont dues à une maladie de Hirschsprung), ou celui d'une entérocolite avec diarrhée (20 %), parfois paradoxale avec hémorragie et altération importante de l'état général.

C. BIOLOGIE

À l'arrivée d'un nouveau-né adressé pour occlusion, un bilan infectieux est systématiquement réalisé (numération-formule sanguine [NFS], C reactiveprotein[CRP], fibrinogène, antigènes solubles, hémocultures, examen cytbactériologique des urines [ECBU]), mais aussi un bilan métabolique.

Le plus souvent le bilan est normal sauf dans les formes évoluées ou compliquées où on trouve un syndrome inflammatoire biologique.

D. ASP

L'imagerie en période néonatale comprend un cliché standard d'abdomen sans préparation (ASP) de face debout, de face couché et un rayon horizontal à la recherche d'un épanchement gazeux.

L'ASP retrouve la distension colique avec une absence d'aération rectale évocatrice du diagnostic, la dilatation peut remonter sur l'ensemble du grêle lorsque l'occlusion se complète et en l'absence de prise en charge.

L'ASP peut aussi retrouver au stade de complication, soit un pneumopéritoine, témoin d'une perforation le plus souvent diastatique, soit une pneumatose intestinale (liseré clair entre les parois digestives), voire à un stade plus avancé, une pneumatose portale témoin d'une entérocolite aiguë sévère.

Les touchers rectaux répétés, les montées de sonde, les massages abdominaux doivent améliorer les clichés standards, en montrant une diminution de la dilatation digestive sous peine de devoir rapidement dériver l'enfant.

E. LE LAVEMENT OPAQUE(FIGURE 1)

En l'absence de signes d'entérocolite ou de perforation, l'opacification colique est réalisée en respectant certaines conditions et précautions :

Le lavement est pratiqué à l'aide d'une sonde rectale souple, introduite prudemment sur quelques centimètres et fixée par ruban adhésif pour éviter de dépasser la zone aganglionnaire. Les canules à boule et a fortiori les sondes à ballonnet sont formellement contre-indiquées, car elles sont dangereuses et risquent de masquer les anomalies dans les formes courtes.

Chez le nouveau-né et le petit nourrisson, il est préférable d'utiliser un produit de contraste iodé hydrosoluble iso- ou faiblement osmolaire, surtout si la distension colique est modérée.

Le lavement est injecté lentement, à basse pression, sous contrôle scopique. Les clichés sont pratiqués : de profil sur le rectum et en oblique sur la jonction rectosigmoïdienne. Il est souvent important de ne réaliser ces clichés qu'après quelques minutes de réplétion lente (clichés précoces retardés) pour mieux apprécier le calibre, la morphologie et le comportement dynamique du rectum et du sigmoïde.

Si, après une zone de transition, on met en évidence un côlon très dilaté, l'opacification est classiquement interrompue, pour éviter un barytome si on utilise de la baryte comme produit de contraste. Dans les autres cas, elle est poursuivie dans les mêmes conditions jusqu'au cæcum.

Les clichés sont réalisés de face, en décubitus et en procubitus.

En fin d'examen, après avoir siphonné une partie du contraste, un cliché de face après évacuation spontanée, recherche la rétention. Dans les cas douteux après opacification barytée, des clichés tardifs à 8, 24, voire 48 heures, complètent l'examen.

Nous décrivons les signes classiques du lavement opaque dans la forme la plus fréquente d'atteinte rectosigmoïdienne chez le nourrisson. On distingue :

-Segment distal aganglionnaire :

Le côlon est rigide, figé, de calibre normal ou légèrement rétréci. Ses parois sont lisses ou déformées par des encoches de topographie anarchique, souvent asymétriques latérales ou annulaires. Ces incisures doivent se voir sur plusieurs clichés pour être distinguées des spasmes transitoires. Le côlon n'est le siège d'aucune activité péristaltique véritable, mais peut présenter des contractions anormales et incoordonnées.

-Zone de transition :

Elle correspond théoriquement à la partie supérieure de la région pathologique. Elle est considérée comme le signe le plus typique de l'affection. De forme conique, habituellement longue de 2 à 3 cm.

-Dilatation :

La dilatation du côlon sain en amont est plus ou moins évidente et importante, mais elle n'existe que si elle a eu le temps de s'installer.

F. MANOMÉTRIE RECTALE (FIGURE 2)

Cet examen dynamique permet l'étude du réflexe recto anal inhibiteur et de la compliance du rectum.

Ce réflexe, normalement absent chez le nouveau-né, est retrouvé vers la 2e-3e semaine de vie. L'examen se fait sans anesthésie, en introduisant une sonde avec un ballonnet au niveau du rectum. Le gonflement du ballonnet entraîne la distension du rectum qui entraîne immédiatement un relâchement du sphincter interne. Le réflexe recto anal inhibiteur (RRAI) est dans ce cas présent.

Dans la maladie de Hirschsprung, la distension rectale n'entraîne aucun relâchement du sphincter interne et met en évidence une hypertonie, le RRAI est absent. Cet examen essentiellement dynamique et fonctionnel est cependant très difficile à interpréter dans les premières semaines de vie, chez les nourrissons de petit poids ou chez les anciens prématurés en raison de l'immaturité physiologique du côlon à ce stade, et doit être confié à des spécialistes expérimentés.

La spécificité de la manométrie rectale est de 95 %, mais sa sensibilité n'est que de 25 % pouvant entraîner de faux négatifs.

G. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

C'est en effet l'absence de cellules ganglionnaires au niveau des plexus myentériques et l'hyperplasie schwannienne qui l'accompagne, qui vont affirmer la maladie. Deux types de biopsies peuvent être réalisés.

- **la biopsie rectale par aspiration grâce à la pince de Noblett** : celle-ci permet d'obtenir de la muqueuse et sous muqueuse parfois de la musculature et a l'avantage de ne pas nécessiter une anesthésie générale. Celle-ci doit bien sûr être faite suffisamment haut (2 cm chez le nouveau-né ou nourrisson, 3 cm chez l'enfant) ; les complications en sont rares.

- **la biopsie rectale chirurgicale** : celle-ci permet d'obtenir muqueuse, sous-muqueuse, musculature ; elle nécessite une anesthésie générale ou une rachianesthésie que nous préférons si l'hémostase le permet. Celle-ci est réalisée lorsque la biopsie à la pince de Noblett ne permet pas de conclure. Les complications sont : perforation et hémorragies.

H. L'HISTOENZYMOLOGIE

Elle est réalisée en complément de cet examen histologique conventionnel, permet de confirmer le diagnostic en évaluant par coloration spéciale l'augmentation de l'activité ACE dans la muqueuse rectale, témoin direct de l'hypertrophie des fibres parasympathiques.

5.2. FORMES CLINIQUES

A. FORME DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Pour les nourrissons ou enfants dont le diagnostic n'est pas fait pendant la période néonatale, il peut s'agir soit d'enfants constipés depuis la naissance et pour lesquels les parents font régulièrement des manœuvres pour l'obtention des selles (thermomètre, lavements, massages abdominaux) avec de bons résultats (notamment en cas de forme courte), soit d'enfants dont la constipation opiniâtre mal gérée influence leur développement avec des abdomens distendus de façon chronique, de véritables fécalomes palpables, un diaphragme surélevé par la distension abdominale et une dénutrition chronique, forme historique que l'on voit de plus en plus rarement.

B. FORMES COMPLIQUÉES

- **L'entérocolite** : est fréquente chez le nouveau-né et le nourrisson, dans les formes longues et totales ainsi que dans la période postopératoire. C'est la cause principale de mortalité. Il faut toujours se méfier d'un abdomen distendu, douloureux, luisant et inflammatoire, même chez un nouveau-né à terme, car l'entérocolite aiguë est la complication la plus grave chez un patient atteint de maladie de Hirschsprung et peut se voir quelques heures seulement après la naissance.

L'histoire retrouve alors des difficultés à l'émission des selles ou des rejets dès le début de l'alimentation. L'abdomen distendu devient très douloureux, luisant, le nourrisson a des vomissements de plus en plus fréquents, verts, les selles deviennent liquides, vertes, nauséabondes, voire sanglantes ; la lésion principale est une nécrose ischémique sur l'intestin sain au-dessus de la zone aganglionnaire pathologique, s'étendant rapidement sur tout l'ensemble de l'intestin grêle.

Toute entérocolite chez le nouveau-né à terme doit faire suspecter une maladie de Hirschsprung jusqu'à preuve du contraire.

Le cliché sans préparation ou l'échographie peuvent montrer une pneumatose de la paroi intestinale, un épaississement des parois d'anses digestives modérément dilatées. Les risques de perforation contre-indiquent l'opacification colique.

- **La perforation diastatique** :

La perforation appendiculaire ou cœcale exceptionnelle se voit en principe dans la période néonatale surtout dans les formes longues et peut révéler la maladie.

C. FORMES TOPOGRAPHIQUES

La longueur de la zone aganglionnaire dépend de la date de l'arrêt de migration des neuroblastes.

L'atteinte rectale et rectosigmoïdienne que nous avons prise comme type de description représente 75 % des maladies de Hirschsprung.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- **Forme ultracourte :**

Elle est rare, elle intéresse un segment où les cellules ganglionnaires sont normalement peu abondantes. Les signes radiologiques sont peu différents de ceux du mégacôlon idiopathique. La recto manométrie prend là tout son intérêt.

- **Formes longues :**

Elles surviennent dans 10 % des cas, et intéressent le côlon gauche ou le côlon transverse. Les signes sont habituellement les mêmes que dans la forme classique. Cependant, dans ces formes longues l'épreuve à la sonde rectale est souvent négative.

- **Forme colique totale :**

Elle représente 10 % des cas et mérite d'être individualisée. Elle survient avec une égale fréquence chez le garçon et chez la fille et correspond plus souvent aux formes familiales. Son pronostic, sévère, a été amélioré par les progrès du diagnostic précoce.

Les formes à révélation tardive sont exceptionnelles.

L'ASP montre dans tous les cas des signes d'occlusion basse, mais la distension n'intéresse que le grêle (diagnostic difficile chez le nouveau-né).

Le lavement opaque n'objective que peu de signes spécifiques :

- calibre du côlon normal dans plus de 80 % des cas ;
- un micro côlon (15 %) ;
- parfois du méconium en rétention dans le côlon ;
- un côlon court avec trajet simplifié et aspect en point d'interrogation (25 %) ;
- des irrégularités de la paroi colique (50 %) ;
- la rétention barytée serait le seul signe fiable, mais l'urgence thérapeutique ne permet pas toujours de l'attendre.

Il n'y a donc pas de signe pathognomonique et le Hirschsprung total doit faire partie du diagnostic des occlusions du nouveau-né et du nourrisson, quels que soient les signes du lavement opaque.

Lors de l'intervention chirurgicale, l'étude de l'innervation appendiculaire est indispensable.

L'atteinte du grêle dans la forme totale est extrêmement rare et le plus souvent mortelle.

6. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

6.1. PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE

C'est le plus souvent la prise en charge d'un nouveau-né en occlusion basse pour lequel il convient de faire un diagnostic dans les quelques jours qui suivent la naissance.

Il convient d'évoquer et de faire le diagnostic selon les éléments détaillés ci-dessus. Cependant le rôle essentiel du chirurgien pédiatre est d'évaluer rapidement l'urgence ou non à dériver chirurgicalement l'enfant.

A. PRISE EN CHARGE PAR « NURSING »

En effet, une fois le diagnostic posé, des touchers rectaux répétés, des petits lavements au sérum physiologique, des massages abdominaux vont permettre de déballonner l'enfant en favorisant l'évacuation des selles.

C'est ce que l'on appelle le nursing ; certaines équipes préconisent des montées prudentes de sonde rectale en sachant que le plus souvent la sonde en butant au même endroit, fragilise la muqueuse à ce niveau et expose à la perforation ; ces montées de sonde doivent donc être confiées à des chirurgiens expérimentés et ne doivent pas être trop souvent réalisées.

Il faut que le nourrisson réponde rapidement au nursing, c'est-à-dire s'améliore à la fois cliniquement et radiologiquement permettant de le réalimenter rapidement.

Si l'amélioration n'est pas notable dans les 48 heures et que l'enfant reste douloureux, voire qu'une fièvre apparaît ou que son bilan montre un syndrome inflammatoire, il faut savoir rapidement le dériver en zone saine afin de ne pas s'exposer à un risque d'entérocolite aiguë.

Le traitement définitif peut alors être proposé lorsque l'enfant atteint les 5 kg ; de plus en plus, une chirurgie néonatale est proposée.

B. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE DÉCOMPRESSION

Cette prise en charge chirurgicale de dérivation digestive peut être envisagée immédiatement en cas de perforation digestive (perforation diastatique du cæcum ou sur entérocolite aiguë) ou en cas de non-amélioration par le nursing.

La mise en évidence d'un pneumopéritoine sur l'ASP debout ou sur le cliché à rayon horizontal impose la laparotomie en urgence.

La zone perforée est le plus souvent montée à la peau.

Le siège de la colostomie est discuté en fonction de la longueur du segment pathologique, elle doit impérativement être faite en zone saine.

6.2. PRISE EN CHARGE SECONDAIRE

Il s'agit du traitement définitif de la maladie de Hirschsprung qui est un traitement chirurgical.

De plus en plus, le traitement définitif de la maladie de Hirschsprung peut être proposé dès les premiers jours de vie, sans attendre le poids de 5 kg.

Plusieurs techniques chirurgicales ont été décrites ; toutes visent à enlever la partie aganglionnaire du tube digestif et à abaisser la zone saine normalement innervée au canal anal.

Actuellement la technique la plus utilisée dans la forme commune rectosigmoïdienne est l'abaissement endoanal selon Soave. Elle consiste à abaisser le côlon sain jusqu'au canal anal à travers le rectum laissé en place, mais dont la muqueuse a été disséquée et réséquée.

7. CONCLUSION

Si les aspects classiques de « mégacôlon de l'enfant » ont aujourd'hui fait place à celui d'« occlusion fonctionnelle du nouveau-né », la maladie de Hirschsprung reste une maladie grave et parfois encore mortelle du fait de sa complication majeure, l'entérocolite, nécessitant la levée en urgence de l'hyperpression intraluminaire. Quelles que soient ses modalités techniques, le traitement chirurgical peut être réalisé de plus en plus précocement dans les premières semaines de vie.

C'est dans l'étude des anomalies géniques à l'origine du dérèglement de la neurogenèse myentérique que doit désormais progresser la recherche en matière de maladie de Hirschsprung.

ANNEXES

Figure 1 : lavement opaque avec zone de transition rectosigmoïdienne

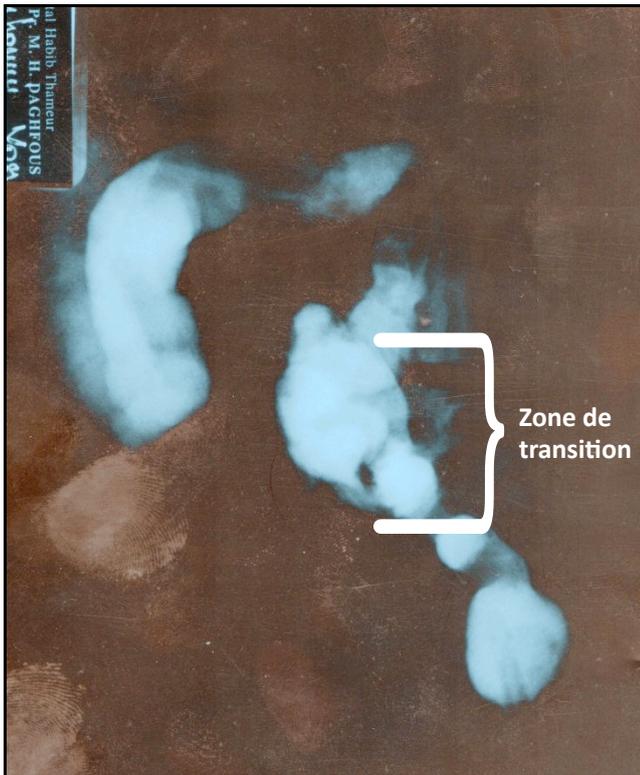
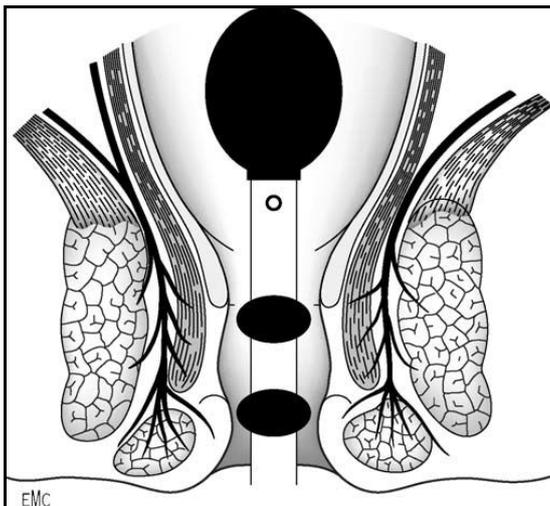


Figure 2 : (empreinte à l'EMC hépato-gastro-entérologie) Technique de la manométrie anorectale avec unesonde à ballonnet.

Le ballonnet proximal enregistre la pression intra rectale et est gonflé à différents volumes croissants pour simuler l'arrivée intra rectale de matières.

Les deux autres ballonnets enregistrent la pression à la partie haute et basse du canal anal au repos puis lors des différentes distensions rectales.



ÉVALUATION FORMATIVE

Question n° 1 : citer les différentes lésions anatomopathologiques de la maladie de Hirschprung.

Question n° 2 : citer les éléments évocateurs d'une maladie de Hirschprung sur le lavement opaque.

Question n° 3 : un nouveau-né est admis pour suspicion de maladie de Hirschprung. A l'examen l'abdomen est distendu, luisant, le nourrisson a des vomissements de plus en plus fréquents, verts, les selles deviennent liquides sanglantes.

Quel est le diagnostic à évoquer ?

Réponses :
Question n° 1 :
L'absence de cellules ganglionnaires au niveau des plexus intra muraux.
L'hyperplasie des fibres nerveuses non myélinisées dans les mêmes zones.
La mise en évidence par des techniques d'histochimie d'une augmentation de l'activité acétylcholinestérasique

Question n° 2 :
-Segment distal aganglionnaire :
Le colon est rigide, figé, de calibre normal ou légèrement rétréci.
-Zone de transition :
Considérée comme le signe le plus typique de l'affection. De forme conique, habituellement longue de 2 à 3 cm.
-Dilatation :
La dilatation du colon sain en amont.

Question n° 3 : Entérocolite

INVAGINATION INTESTINALE AIGUË (I.I.A)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Savoir que l'invagination intestinale aiguë nécessite un diagnostic et un traitement d'extrême urgence.
- Connaître l'étiologie de l'invagination.
- Connaître les variétés d'invagination.
- Expliquer les conséquences de la striction méésentérique.
- Connaître les signes fonctionnels
- Savoir évoquer le diagnostic devant un seul symptôme : les douleurs abdominales paroxystiques
- Connaître l'évolution et les risques encourus par un diagnostic tardif.
- Savoir penser à suspecter l'I.I.A. devant une gastro-entérite « anormale ».
- Interpréter les examens radiologiques.
- Préciser les indications et contre-indications du lavement.
- Connaître les critères radiologiques et cliniques de désinvagination.
- Préciser les indications du traitement chirurgical

Connaissances préalables requises

1. Le syndrome occlusif.
2. Occlusions intestinales aiguës.

Activités d'apprentissage

1. Assister à la réalisation d'une échographie chez un nourrisson présentant une IIA.
2. Assister à la réalisation d'un lavement opaque chez un nourrisson présentant une IIA.
3. Interpréter l'abdomen sans préparation et le lavement opaque, s'aider au besoin d'un dossier des archives.
4. Résumer cinq observations médicales de malades pris en charge pour IIA.

INTRODUCTION

L'invagination intestinale aiguë est la plus fréquente des urgences chirurgicales du nourrisson

Elle entraîne une occlusion par strangulation et nécessite un traitement d'extrême urgence en raison du risque ischémique qui s'y attache.

I – DÉFINITION

L'invagination intestinale aiguë est définie par la pénétration d'un segment intestinal dans le segment d'aval. Elle réalise le télescopage de deux segments intestinaux. La pénétration est toujours isopéristaltique.

II- ÉTIOLOGIE

Schématiquement on peut individualiser trois tableaux.

II-1/ L'INVAGINATION INTESTINALE AIGUË IDIOPATHIQUE DU NOURRISSON :

Elle est la plus fréquente des occlusions du nourrisson. Elle se voit surtout entre deux mois et deux ans avec un maximum de fréquence entre 5 et 9 mois.

Elle frappe surtout le garçon (environ 2 fois plus que la fille).

Classiquement, il s'agit de gros garçons énergiques en parfaite santé.

90 % de ces invaginations sont primitives et aucune lésion organique causale n'est retrouvée.

Ces invaginations primitives sont considérées comme la réponse motrice à une irritation neurovégétative ou à une agression infectieuse notamment virale. Plaident en faveur de cette hypothèse :

- la fréquence dans les antécédents récents d'une rhinopharyngite,
- d'une diarrhée ou d'une bronchopneumopathie ;
- le caractère saisonnier de leur survenue

II-2/ L'INVAGINATION SECONDAIRE :

Les invaginations secondaires se voient volontiers chez l'enfant de plus de deux ans et représentent 10 % des invaginations :

Ces invaginations peuvent être secondaires à une lésion de la paroi intestinale, que cette lésion soit :

- **Congénitale :**

- diverticule de Meckel,
- pancréas ectopique ;

- **Acquise :**

- tumeur digestive bénigne ou maligne.

- **Elles peuvent survenir sur un terrain particulier :**

- Purpura rhumatoïde ;
- Au cours d'un traitement à base de chimiothérapie ;
- Ou en post-opératoire.

II-3/ SAVOIR QU'IL EXISTE exceptionnellement des invaginations néonatales ; plus exceptionnellement encore des invaginations chroniques.

III- ANATOMIE PATHOLOGIQUE

III- 1- LE BOUDIN D'INVAGINATION (schéma 1)

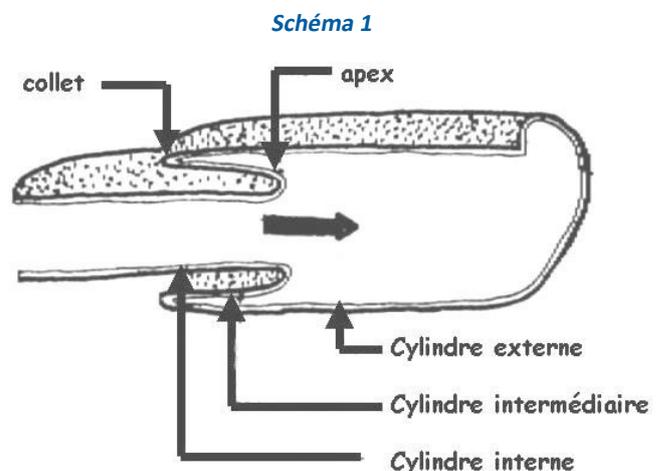
L'invagination se définit par le boudin d'invagination qui comporte au moins 3 cylindres.

L'examen de la pièce du boudin dans son aspect le plus simple et le plus courant reconnaît :

- 1- La tête ou apex : Portion la plus distale de l'intestin invaginé.
- 2- Le collet : Zone annulaire où l'intestin invaginé pénètre dans l'intestin récepteur et où se produit la striction des vaisseaux mésentériques.
- 3- La gaine est formée par la tunique externe qui englobe le segment intestinal invaginé.

C'est là le type le plus simple d'invagination dite à 3 tuniques.

Mais, au cours de progression, le volume de l'intussusception peut s'accroître, multipliant les tuniques selon un chiffre toujours impair (5, 7...).



III- 2- LES VARIÉTÉS D'INVAGINATION

Dans la dénomination composée qui désigne le type de l'invagination, le premier terme désigne la tête du boudin ; tandis que le second désigne le contenant. Les plus fréquentes sont dites à participation colique et intéressent le carrefour iléo-cæcal : 90 % des cas chez le nourrisson.

A- L'INVAGINATION À PARTICIPATION COLIQUE :

– L'invagination cæco-colique : (schéma 2)

La tête est formée par la valvule de Bauhin qui pénètre dans le côlon ascendant entraînant à sa suite le cæcum, l'appendice et le grêle terminal.

Si on veut respecter la règle de la dénomination composée citée plus haut, on devrait l'appeler valvulo-colique.

– L'invagination iléo-colique : (schéma 3)

La valvule de Bauhin reste en place et le grêle s'engage dans le colon à travers cette valvule qui forme le collet. L'appendice reste aussi en place.

Parfois, il s'agit d'une forme mixte iléo-colique + cæco-colique (schéma 4) :

Le grêle passant en transvalvulaire entraîne avec lui secondairement le cæcum.

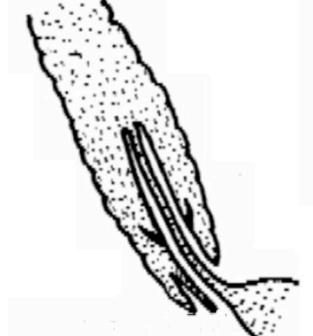
Schéma 2 : invagination caeco-colique ou valvulo-colique



Schéma 3 : invagination ilio-colique



Schéma 4 : invagination complexe ilio-colique + caeco-colique



B- L'INVAGINATION À POINT DE DÉPART ILÉAL :

Soit iléo-iléale pure (schéma 5) ;

Soit propagée au-delà de la valvule de Bauhin :

- qu'elle refoule : iléo-cæco-colique (schéma 6) ;
- ou qu'elle traverse : iléo-iléo-colique (schéma 7).

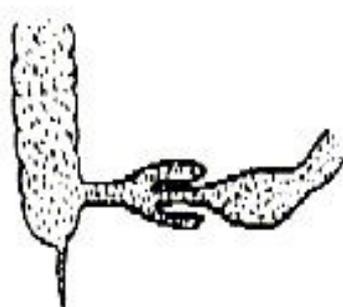


Schéma 5 : invagination iléo-iléale



Schéma 6 : invagination iléo-cæco-colique

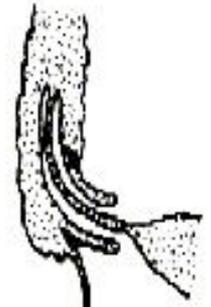


Schéma 7 : invagination iléo-iléo-colique

C- QUANT AUX INVAGINATIONS COLO-COLIQUES PURES (schéma 8) : elles sont exceptionnelles

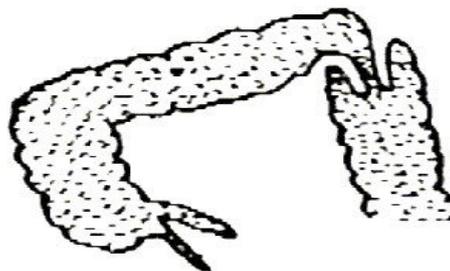
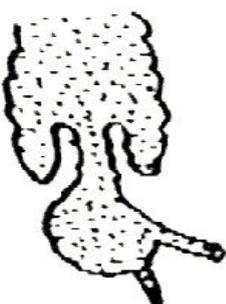


Schéma 8 : invagination colo-colique

IV- PHYSIOPATHOLOGIE : CONSÉQUENCES DE LA STRICTON MÉSENTÉRIQUE

IV-1- SUR L'INTESTIN INVAGINÉ :

La strangulation du mésentère au niveau du collet entraîne une gêne au retour veineux avec stase veineuse, œdème et suffusions hémorragiques veineuses qui se traduiront par des rectorragies.

Cette compression du méso va avoir deux conséquences :

d'une part une thrombose veineuse, puis artérielle de l'intestin invaginé conduisant à l'ischémie, puis à la nécrose du boudin.

D'autre part un blocage au niveau du collet entraînant l'irréductibilité de l'invagination.

Il existe une corrélation entre l'heure du diagnostic et l'apparition de ces phénomènes d'irréductibilité et de nécrose.

IV-2- SUR LE TRANSIT INTESTINAL :

L'invagination entraîne une occlusion par strangulation. Dans les invaginations iléo-iléales, le collet étant serré, l'occlusion du grêle est souvent inaugurale alors que dans les formes à participation colique, le collet étant large, le syndrome occlusif est un peu tardif.

V- ÉTUDE CLINIQUE : TYPE DE DESCRIPTION – FORME HABITUELLE DU NOURRISSON.

V-1- SIGNES FONCTIONNELS

Trois grands signes constituent la triade fonctionnelle de l'invagination intestinale aiguë :

- crises douloureuses abdominales paroxystiques ;
- Vomissements ;
- Émissions sanglantes par l'anus.

Cependant, ces trois signes sont loin d'être toujours présents : en effet plus le délai diagnostic et thérapeutique est long, plus le tableau risque d'être complet.

A- LES CRISES DOULOUREUSES ABDOMINALES PAROXYSTIQUES :

Inaugurent la maladie d'une façon brutale chez un nourrisson en pleine santé apparente ; elles représentent le syndrome :

- le plus fréquent ;
- le plus précoce ;
- le plus fidèle.

Ces douleurs sont :

- d'une acuité et d'une brutalité dramatiques ;
- d'apparition subite tel « un coup de tonnerre dans un ciel serein » ;

entraînant

- Des cris déchirants inoubliables pour les parents ;
- Une agitation violente ;
- Une pâleur intense du visage.

Fait essentiel :

Cette douleur évolue par paroxysmes, entrecoupés d'accalmies complètes plus ou moins longues où l'enfant peut sembler normal. En effet, la crise dure quelques minutes, puis la douleur se calme, puis elle reprend quelque temps plus tard aussi violente et aussi soudaine que la précédente. Dans l'intervalle des crises, l'enfant peut soit avoir l'aspect inquiet, soit redevenir normal. Ces paroxysmes se succèdent pendant quelques heures avec des intervalles de plus en plus courts.

B- LES VOMISSEMENTS :

Sont moins fréquents que les douleurs. Ils sont variables dans leur horaire, leur nature et leur évolution :

Tantôt précoces contemporains de la première crise douloureuse ; tantôt récidivants à chaque paroxysme ; mais, ils peuvent totalement manquer.

Fait essentiel : ces vomissements s'accompagnent d'une intolérance gastrique absolue, même lors des accalmies : le bébé refuse le sein et le biberon. Ce « signe du biberon » ou « refus alimentaire » a sa valeur en cas d'hésitation diagnostique.

C- LES ÉMISSIONS SANGLANTES :

La rectorragie est rare au début et il ne faut pas attendre sa survenue pour évoquer le diagnostic.

Ces émissions sanglantes peuvent ne pas s'extérioriser et être seulement décelées au toucher rectal.

AU TOTAL :

Le diagnostic doit être évoqué sur la seule notion de douleurs abdominales paroxystiques avant la survenue des rectorragies

V-2- SIGNES PHYSIQUES

A- LA PALPATION DE L'ABDOMEN : doit être pratiqué avec douceur, patience, mains réchauffées : lors des crises de l'abdomen se défend ; alors que pendant les phases d'accalmie : l'abdomen est souple.

On recherche le boudin d'invagination, mais lui aussi est inconstant. Il n'est perçu que dans 50 % des cas environ. Il s'agit d'une tuméfaction :

- allongée,
- cylindrique ;
- élastique ou dure ;
- mobile,
- de siège variable au cours du même examen ou à deux examens successifs ;

La fosse iliaque droite est dépressible (signe de DANSE).

L'abdomen est par ailleurs souple et indolore.

B- LE TOUCHER RECTAL : DOUCEMENT EXÉCUTÉ :

- Peut revenir souillé de sang affirmant la rectorragie.
- IL peut percevoir, à travers la paroi rectale, un boudin d'invagination que la main gauche palpant l'abdomen abaisse.
- Il peut percevoir la tête du boudin si l'invagination a progressé jusqu'au rectum : Ce toucher rectal perçoit alors la tête du boudin comparable à un col utérin, mais dont le doigt fait le tour dans un cul-de-sac sans fond.
- Enfin, le toucher rectal peut être tout à fait normal.

C- L'état général :

Est bon au début.

La température est normale, mais la présence d'une fièvre ne doit pas éliminer le diagnostic.

AU TOTAL :

Dès ce premier examen le diagnostic : doit être toujours évoqué au stade précoce devant un seul signe :

Le caractère intermittent, paroxystique des douleurs. La seule suspicion d'I.I.A. impose l'exploration radiologique en urgence.

VI- ÉVOLUTION :

La rapidité de l'évolution est variable. Certaines invaginations très serrées évoluent rapidement vers la nécrose du boudin, la perforation et la péritonite généralisée ; la nécrose débute sur la tunique intermédiaire coincée entre la gaine et le cylindre interne.

La striction du boudin d'invagination aggravée par l'œdème local rapidement installé aboutit à l'occlusion complète et ses conséquences hémodynamiques.

VII- FORMES CLINIQUES :

VII-1- L'INVAGINATION MÉCONNUE

Elle demeure malheureusement fréquente dans notre pays du fait de la méconnaissance l'affection. Ces enfants consultent souvent dès les premiers symptômes, et on porte hâtivement et à tort le diagnostic de gastro-entérite.

Elle ne doit plus se voir de nos jours. Son diagnostic est évident devant un tableau d'occlusion intestinale aiguë avec vomissements bilieux, voire fécaloïdes, ballonnement abdominal, arrêt des matières et des gaz et rectorragies. Le toucher rectal perçoit souvent le boudin qui peut même s'extérioriser par l'anus.

L'état général est altéré avec prostration, déshydratation, parfois collapsus.

La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une occlusion du grêle avec parfois un pneumopéritoine signant la perforation digestive.

L'interrogatoire précise la date des premiers signes et évalue le retard diagnostic.

Un tel tableau impose une réanimation d'urgence et l'intervention chirurgicale dès que l'état hémodynamique de l'enfant le permet.

VII-2- FORMES SYMPTOMATIQUES

Elles sont nombreuses et peuvent être méconnues.

A- L'INVAGINATION PEUT SURVENIR AU DÉCOURS D'UN ÉPISODE INFECTIEUX saisonnier égarant vers le diagnostic de gastro-entérite.

Cette erreur est d'autant plus fréquente que l'invagination peut être fébrile et peut compliquer une gastro-entérite : le diagnostic en est trompeur, la diarrhée restant au premier plan.

En pratique, la survenue de rectorragies au cours d'une gastro-entérite, de crises douloureuses paroxystiques, ou l'installation d'un syndrome occlusif de même que l'évolution anormale d'une gastro-entérite doivent faire évoquer le diagnostic.

Dans le doute, il faut savoir demander en urgence une échographie abdominale.

En effet, il vaut mieux demander une échographie par excès que de laisser évoluer une invagination : la première erreur est pardonnable alors que la méconnaissance de l'I.I.A est très grave et peut entraîner la mort de l'enfant.

B- FORMES FÉBRILES :

L'I.I.A peut se surajouter à toutes les pyrexies de l'enfance : otites, rhino-pharyngites, infections broncho-pulmonaires.

C- FORMES SYMPTOMATIQUES :

Douloureuses isolées : 90 % des cas ;

Hémorragiques ;

Occlusives

Vomissements isolés.

D- FORMES ILÉO-ILÉALES :

Un syndrome occlusif domine le tableau.

E- FORMES DU GRAND ENFANT :

Ici le plus souvent l'invagination est secondaire.

Elle est fréquemment iléo-iléale. Elle doit faire rechercher une lésion organique causale.

F- FORMES POSTOPÉRATOIRES

Rares.

De diagnostic difficile

Souvent de découverte opératoire, la reprise opératoire est décidée pour occlusion persistante ou l'apparition d'un syndrome occlusif.

AU TOTAL :

Savoir que porter à tort le diagnostic d'invagination est une erreur qui est aisément pardonnée, alors que sa méconnaissance peut entraîner la mort du malade.

VIII – RADIOLOGIE :

VIII –1- LA RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN SANS PRÉPARATION (FACE, DEBOUT, COUCHÉ)

- Peut montrer le boudin sous forme d'une zone opaque allongée, située sur le trajet du colon droit ou transverse et dont l'extrémité distale (tête du boudin) est parfois soulignée par une clarté gazeuse ;
- La diminution des gaz intestinaux semble être un signe évocateur d'I.I.A contrastant avec l'aspect normalement hyperaéré des nourrissons.
- La radiographie de l'abdomen sans préparation peut montrer un ou plusieurs niveaux liquides dans le grêle.
- Il faut enfin rechercher systématiquement un pneumopéritoine, car son existence contre-indique d'une manière formelle tout lavement.

UNE RADIOGRAPHIE DE L'A.S.P NORMALE N'ELIMINE PAS LE DIAGNOSTIC D'I.I.A.

VIII –2- ÉCHOGRAPHIE

Avantages de l'échographie :

- non invasive,
- répétitive,
- non irradiante,
- pas de contre-indication pour l'échographie abdominale, surtout MONTRE UNE IIA ILEO-ILEALE qui échappe au lavement baryté,
- intérêt thérapeutique,
- examen peu coûteux par rapport au lavement baryté.

L'aspect typique du boudin d'invagination est :

- en coupe transversale : l'image en cocarde ou en cible « bull eye »
- en coupe longitudinale : image en sandwich ou en « hot-dog ».

VIII –3- LE LAVEMENT BARYTE

Il doit être pratiqué selon une technique rigoureuse :

A-TECHNIQUE:

- D'urgence en milieu chirurgical.
- L'enfant au chaud bien couvert.
- Après un déchocage si besoin.
- Avec une baryte fluide, tiède.

Baryte injectée sous faible pression (avec un récipient placé initialement à 60 cm au-dessus du plan de la table d'examen, la hauteur de la colonne barytée est augmentée progressivement sans jamais dépasser 100 cm). L'examen doit être suivi en scopie sous amplificateur de brillance. Sous prémédication si nécessaire (valium intrarectal). Le lavement baryté a un intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique.

B- IMAGES DONNÉES PAR LE LB :

Invagination à participation colique (schéma 9) :

Schéma 9



Cupule



trident



pince de homard

Boudin vu de profil :

- Image en cupule ;
- Image en trident ;
- Image en pince de homard ;

Boudin vu de face :

Image en cocarde centrée ou non par un point traduisant l'ébauche de remplissage de la lumière du boudin d'invagination ; mais parfois, l'image est moins caractéristique :

- arrêt de baryte ;
- absence d'injection d'un segment colique ;
- encoche du bord interne du cæcum ;
- aspect marécageux du cæco-colon.

Toutes ces images acquièrent une valeur certaine quand on suit leur déplacement vers l'amont traduisant la progression de la réduction de l'invagination.

La pression étant maintenue, le lavement baryté permet dans les cas favorables la désinvagination plus ou moins complète. Cette désinvagination se fait :

- soit doucement, progressivement ;
- soit par saccades marquées par des arrêts brefs.

Le début de la désinvagination est généralement plus facile que la fin. L'évacuation du lavement par siphonnage pendant une dizaine de minutes et sa réinjection permettent souvent de vaincre les spasmes coliques et la désinvagination des formes qui semblaient bloquées.

Dans l'invagination iléo-iléale :

Le lavement n'a pas de signe direct ; son intérêt diagnostique est limité, et il n'a pas d'intérêt thérapeutique.

IX- TRAITEMENT :

Deux méthodes : loin de s'opposer, elles se complètent :

La réduction hydrostatique par lavement opaque sous contrôle radiologique ;

ou mieux encore par du sérum physiologique sous contrôle échographique. **La réduction chirurgicale.**

IX-1- LA RÉDUCTION HYDROSTATIQUE

A- LE LAVEMENT BARYTE

Avantage :

Il peut permettre la désinvagination ;

Il peut éviter l'intervention chirurgicale

En fin, même en cas de réduction partielle, équivalent à un échec, il permet de réduire l'étendue de la voie d'abord.

Inconvénients :

Fatigue du nourrisson ;

Risque de perforation ;

La méconnaissance d'une lésion causale ;

Enfin, les récurrences beaucoup plus fréquentes qu'après la chirurgie.

Contre-indications : rares.

Elles concernent les enfants vus tard en mauvais état général.

S'il existe des signes de perforation.

En cas d'insuffisance technique ne permettant pas de suivre la désinvagination et d'en confirmer la qualité dans le laps de temps le plus court possible. En effet, la longueur de l'examen s'aggrave l'état de l'enfant.

Il faut exiger des tests rigoureux de désinvagination : 4 critères radiologiques :

- Il faut avoir vu des images certaines d'invagination.
- Il faut avoir suivi en scopie le déroulement de la désinvagination.
- Il faut avoir un remplissage parfait du cæcum et une normalité de son contour.
- Il faut qu'il y ait un passage massif du produit de contraste dans les dernières anses grêles : (au besoin, il faut faire un cliché après évacuation pour voir si la baryte est passée dans le grêle ou non). Ce dernier critère est le plus important.

Ces 4 critères doivent être objectivés par des clichés.

B- LA RÉDUCTION HYDROSTATIQUE SOUS ÉCHOGRAPHIE

Si l'échographie diagnostique n'a aucune contre-indication ; l'échographie thérapeutique a les mêmes contre-indications que le lavement baryté.

Son principal avantage c'est qu'elle évite l'irradiation du nourrisson.

En cas de perforation le sérum physiologique qu'on utilise pour la réduction est moins nocif pour le péritoine que la baryte.

Son inconvénient c'est qu'elle nécessite un opérateur entraîné.

Les critères de désinvagination sous échographie sont les mêmes que pour le lavement baryté.

IX-2- L'INTERVENTION CHIRURGICALE

Sous anesthésie générale :

A- VOIE D'ABORD : Fonction du siège de boudin (précisé par les examens cliniques et paracliniques et surtout la palpation de l'abdomen sous anesthésie générale) :

- soit Mc Burney ;
- soit pararectale droite ;
- soit médiane.

Le choix du geste chirurgical est fonction de la vitalité et la réductibilité de l'invagination :

Désinvagination simple d'un boudin de bonne vitalité de réduction possible.

Résection intestinale en cas de nécrose du boudin ou de son irréductibilité.

- L'abord célioscopie est possible et permet à la fois la désinvagination et éventuellement le traitement de la cause. Cette technique se heurte cependant à la perte de la sensation digitale et à la limitation des manœuvres.

B- GESTES ASSOCIÉS :

- L'appendicectomie.
- Le traitement dans le même temps de toute lésion intestinale causale ; en particulier, exérèse d'un diverticule de Meckel par exemple.

C- SUITES OPÉRATOIRES :

Simple en cas d'une simple désinvagination.

En cas de résection intestinale étendue, notamment hémicolectomie droite, les suites opératoires peuvent être dominées par des problèmes nutritionnels.

D- INDICATIONS DE LA CHIRURGIE :

- La chirurgie s'impose d'emblée dans les formes graves, vus tard et contre-indiquant La réduction hydrostatique.

Dans les autres cas, on commence toujours par un lavement (soit sous échographie, soit lavement baryté).

- Si les critères radiologiques et cliniques de désinvagination manquent, la chirurgie s'impose.

Après désinvagination par le lavement l'enfant est hospitalisé pour surveillance et il faut exiger les trois critères cliniques suivants pour confirmer la désinvagination :

L'enfant :

- doit dormir ;
- doit prendre son biberon ;
- doit faire ses gaz.

X- EN CONCLUSION

L'I.I.A. est une extrême urgence. Son pronostic dépend de la précocité diagnostic et de l'heure du traitement.

ÉVALUATION FORMATIVE

QCM

1- L'invagination intestinale aiguë doit être évoquée devant les signes suivants :

- Association de douleurs abdominales paroxystiques, vomissements et rectorragies.
- Douleurs abdominales paroxystiques.
- Vomissements sanglants.
- L'apparition de melænas.
- L'apparition d'un syndrome méningé.

2- Dans l'invagination quel est le symptôme qui à lui seul doit faire évoquer le diagnostic :

- Arrêt des matières et des gaz.
- Douleurs abdominales paroxystiques.
- Vomissements.
- Rectorragies.
- Melænas.

Q.R.O.C.

Citer les critères cliniques de désinvagination.

Réponses :
QCM
Question n° 1 : a b
Question n° 2 : Rb

QROC
L'enfant :
• doit dormir
• doit prendre son biberon
• doit faire ses gaz

LES MASSES ABDOMINALES DE L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Reconnaître la démarche diagnostique devant une masse abdominale découverte chez l'enfant
2. Citer les étiologies des masses abdomino-pelviennes de l'enfant
3. Reconnaître les caractéristiques des plus fréquentes masses abdominales de l'enfant
4. Indiquer le traitement des principales tumeurs malignes pédiatriques
5. Évaluer le pronostic des principales tumeurs malignes pédiatriques

Connaissances préalables requises

1. Anatomie topographique de l'abdomen
2. Sémiologie chirurgicale
3. Kyste hydatique

Activités d'apprentissage

1. Palper une masse abdominale
2. Orienter le diagnostic en fonction du siège de la masse, de ses caractéristiques cliniques et du résultat de l'imagerie

INTRODUCTION

Les masses abdominales représentent une circonstance de découverte fréquente chez l'enfant. Une démarche diagnostique rigoureuse permet une orientation vers l'étiologie. Les étiologies sont nombreuses et l'âge de l'enfant est un fil conducteur important. L'échographie abdominale représente la pierre angulaire du diagnostic étiologique et est parfois suffisante. La prise en charge est pluridisciplinaire et est basée selon les cas sur la chirurgie, la chimiothérapie et parfois sur la radiothérapie. Le pronostic dépend de l'étiologie et de la précocité du diagnostic et du traitement.

1. LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Quelle que soit la circonstance de découverte, la démarche du diagnostic est identique. On demande une échographie, complétée éventuellement d'une tomodensitométrie voire d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

1.1 LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

- a. La découverte d'une masse abdominale sera réalisée au mieux in utéro** grâce à l'échographie obstétricale et parfois à l'IRM fœtale. Ce mode de présentation permet une reconnaissance de la masse et offre une prise en charge immédiate à la naissance. Ceci améliore le pronostic.
- b. Ailleurs**, une masse abdominale ou une distension abdominale souvent isolée attire l'attention fortuitement ou au cours d'un examen systématique.
- c. Des signes de compression** doivent être recherchés : vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit, troubles mictionnels.
- d. Des complications** révélatrices ne sont pas rares : rupture, hémorragie, occlusion intestinale.

La découverte d'une telle masse abdominale doit conduire à l'examen physique.

1.2 L'EXAMEN CLINIQUE :

Il doit être méthodique et complet.

Il doit éliminer un fécalome et un globe vésical.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- a. **L'état général** est souvent conservé et la prise de la taille, du poids, de la tension artérielle et la visualisation de l'aspect des urines sont impératives.
- b. **Les caractéristiques de la masse** doivent être précisées : le siège, les mensurations en mm avec mesure au ruban du périmètre ombilical, sa mobilité, sa consistance, ses limites, sa surface lisse ou irrégulière, la sensibilité, ou une masse fantôme.
- c. **Le toucher rectal** est systématique. La masse palpée peut être à développement pelvien et est perçue en pré rectal ou en rétro rectal. Cette topographie a une grande valeur étiologique.
- d. **L'examen de la vulve** est important à considérer chez la fille et doit rechercher un bombement de l'hymen.
- e. **L'examen neurologique** spécialisé doit rechercher un trouble de la marche chez un enfant qui apprend à marcher, ou une paraplégie orientant vers un neuroblastome avec extension intra canalaire.
- f. Certaines masses abdominales d'origine tumorale peuvent entraîner des **signes de virilisation**.
- g. D'autres peuvent être responsables de **métastases** au moment du diagnostic, en l'occurrence en cas de tumeurs malignes.
- h. Enfin, l'existence de **malformations congénitales associées** peut orienter déjà vers l'étiologie.

1.3 ALORS QUEL BILAN FAUT-IL DEMANDER DEVANT UNE MASSE ABDOMINALE CHEZ L'ENFANT ?

L'échographie couplée au doppler est un examen incontournable dans le diagnostic positif et étiologique. Dans beaucoup de cas, elle est suffisante pour démarrer le traitement.

En cas de doute du diagnostic positif, de la topographie de la masse, du diagnostic étiologique ou dans le cadre du bilan d'extension en cas de tumeur maligne, le recours à la **tomodensitométrie**, à l'**IRM** ou à l'imagerie **nucléaire** est nécessaire.

2. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (annexes 1 et 2) :

La recherche étiologique d'une masse abdominale impose une démarche méthodique basée sur :

- L'âge de l'Enfant,
- Le sexe du patient,
- Les éléments cliniques et les signes d'accompagnement,
- L'imagerie doit répondre aux questions suivantes :
 - Où siège la masse ? est-elle intra péritonéale ou rétro-péritonéale, intra rénale ou exo rénale, peut-on la rattacher à un organe précis ?
 - Quelle est sa nature ? liquidienne, solide ou mixte
 - Est-elle le siège de calcifications ? des calcifications arciformes orientent vers un kyste hydatique, des calcifications structurées et organisées sont en faveur d'un tératome, enfin des calcifications poussiéreuses. orientent vers un neuroblastome.
- Si la masse est d'origine tumorale, il est fréquent de savoir si elle est sécrétante
- Dans les cas douteux, une ponction-biopsie à l'aiguille fine est nécessaire après avoir éliminé un néphroblastome.

S'il est vrai que le kyste hydatique quelque soit sa localisation intra abdominale est le plus fréquent dans un pays d'endémie hydatique, comme en Tunisie, il faut savoir que les principales masses abdominales chez l'enfant sont d'origine tumorale, et ces tumeurs sont pratiquement toutes malignes et dominées par le néphroblastome, les neuroblastomes et le lymphome. Ce dernier n'étant pas chirurgical.

C'est pourquoi nous allons étudier successivement le néphroblastome et les neuroblastomes.

1.1 LE NEPHROBLASTOME :

Tumeur maligne embryonnaire, c'est de loin la plus fréquente tumeur rénale de l'enfant. On observe 1 à 2 nouveaux cas par an dans une population d'un million d'habitants. Cette tumeur touche les enfants de 1 à 5 ans, avec un maximum vers l'âge de 3 ans ½. Les populations à risque sont : enfants porteurs d'une hémihypertrophie corporelle, d'un syndrome de Wiedemann Beckwith, d'une aniridie qui est associée à une délétion du bras court du chromosome 11 p 13, pouvant rentrer dans le cadre d'une association WAGR (Wilms, aniridie, malformation génito-urinaire et retard mental) ou un syndrome de Drash avec ambiguïté sexuelle et glomérulopathie. Chez ces enfants, la surveillance devra être très attentive, entre l'âge de 1 et 5 ans. Cette surveillance sera essentiellement clinique.

A. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

- Macroscopique :

Il s'agit de tumeurs souvent très volumineuses, d'apparition explosive, très fragiles. Elles sont souvent bien limitées par une pseudo-capsule qui la sépare du parenchyme rénal sain. Habituellement il s'agit de tumeurs uniques, mais dans quelques cas on peut observer des néphroblastomes multiples, se développant sur des îlots de néphroblastomatose. Après chimiothérapie la tumeur se modifie, diminue de volume, peut devenir nécrotique et pseudo-kystique, les risques de rupture sont alors infiniment moins importants.

-Microscopique :

Ces tumeurs ont une triple composante, blastémateuse, composée de cellules indifférenciées, épithéliales, qui simule la néphrogénèse normale et enfin le stroma, comprenant des cellules indifférenciées, du muscle strié, du cartilage, de l'os, etc. ... ces trois composants sont ou non tous présents dans les néphroblastomes. Sur le plan pronostic, on différencie 3 types de néphroblastomes, les formes favorables qui sont multikystiques avec des structures fibroadénomateuses, les formes épithéliales hautement différenciées, enfin le néphrome mésoblastique y est inclus, bien qu'il ne s'agisse pas réellement d'un néphroblastome. Les formes intermédiaires : néphroblastome blastémateux, néphroblastome mésenchymateux et néphroblastome où le contingent épithélial est un peu différencié. Enfin les formes défavorables, néphroblastome anaplasique, ou avec un stroma sarcomateux, le sarcome à cellules claires du rein qui là encore n'est pas réellement un néphroblastome.

B. LE DIAGNOSTIC :

- cliniquement :

Les circonstances de découverte sont univoques, c'est pratiquement toujours devant l'apparition d'une augmentation de volume de l'abdomen très rapide que sera évoqué le diagnostic. A l'examen on découvre une tumeur ferme, lisse, indolore, plus ou moins mobile, il est rare que le diagnostic soit évoqué devant une hématurie, quelquefois c'est dans le cadre de l'urgence qu'une anémie d'apparition rapide, en rapport avec une hémorragie intra tumorale, en particulier traumatique, que le diagnostic soit fait. Si la rupture est postérieure, rétro-péritonéale, il faut tout faire pour éviter d'opérer l'enfant en urgence, se mettre dans la situation de pouvoir faire une chimiothérapie et de l'opérer à froid dans des conditions normales. Ceci peut être impossible lorsque la rupture est intra péritonéale, mais là encore il faut tout faire pour éviter d'intervenir en catastrophe, et c'est seulement lorsque le pronostic vital immédiat est en jeu que cet acte se justifie.

-Imagerie :

L'échographie met en évidence une masse solide, volumineuse, intrarénale. La tomodensitométrie abdominale (uroscanner) confirme les données de l'échographie. On demande un cliché de face de façon à éliminer une éventuelle duplicité de la voie excrétrice. Les marqueurs biologiques VMA-HVA-Dopamine sont demandés afin d'éliminer un neuroblastome, de même que les fétuines qui élimineront un exceptionnel tératome intra rénal. En fonction de la clinique, de l'imagerie et de la négativité des marqueurs, le diagnostic de néphroblastome est fait. On commence le traitement sans avoir de confirmation histologique dans la majorité des cas, tout du moins dans le protocole européen. C'est seulement dans les cas douteux, c'est-à-dire découverte d'une petite tumeur pouvant faire évoquer une lésion bénigne, ou découverte d'une tumeur rénale chez un enfant de plus de 7 ans, faisant évoquer l'adénocarcinome, que l'on sera amené à faire une ponction-biopsie à l'aiguille fine. L'attitude de commencer la chimiothérapie sans avoir de confirmation histologique, présente un certain nombre d'inconvénients. Risque de faire une chimiothérapie chez des enfants n'ayant pas de néphroblastome, risque d'avoir une nécrose complète de la tumeur, sans histologie, il faut cependant savoir que la chimiothérapie actuelle fait courir peu de risque et que les erreurs de diagnostic sont inférieures à 10 %.

C- LE BILAN D'EXTENSION :

- **L'âge du malade** joue un rôle dans le pronostic. Il faut individualiser le nourrisson de moins de six mois, qui présente souvent un néphrome mésoblastique ou tumeur de Bolande. Cette dernière est une tumeur bénigne, à développement intra rénal, pouvant être très volumineuse. Des récidives et des métastases ont pu se voir, mais surtout chez des enfants de plus de six mois. Cependant même avant l'âge de 6 mois existent d'authentiques néphroblastomes qui sont en général des formes d'histologie favorable.
- **Le bilan d'extension, locorégional** : le volume tumoral est apprécié par échographie dans les trois dimensions ce qui permet de surveiller la fonte tumorale sous chimiothérapie. La recherche d'adénopathies est faite au mieux à la tomodensitométrie, mais il est impossible à l'imagerie de savoir si les ganglions sont envahis ou s'il s'agit de simples ganglions de stase. L'envahissement des organes de voisinage est rare. On peut cependant voir surtout en cas de rupture rétro péritonéale, un envahissement postérieur, du psoas, du diaphragme, qui complique peu l'intervention. De même l'envahissement du foie droit n'est pas exceptionnel dans les néphroblastomes polaires supérieurs. Il sera visible au scanner. Par contre l'envahissement du colon, du duodénum, du pancréas, et de la rate sont exceptionnels. Une thrombose de la veine rénale et de la veine cave sera décelée à l'échographie. Une extension jusqu'aux cavités cardiaques peut nécessiter une chirurgie à deux équipes, dont une à cœur ouvert, afin de faire une exérèse craniocaudale du thrombus.
- **La recherche de métastases** : les métastases au diagnostic se voient seulement dans 10 % des cas. Elles sont de siège pulmonaire, décelées sur la radio standard, ou hépatiques, visibles à l'échographie ou au scanner. Les métastases osseuses et cérébrales se voient essentiellement dans les sarcomes à cellules claires.
- **Les formes particulières** : les formes avec hypertension artérielle. Cette dernière peut être liée à une sécrétion de rénine par la tumeur. L'hypertension disparaît après ablation de la tumeur, mais peut réapparaître en cas de métastase ou de récurrence. Dans d'autres cas, l'hypertension est liée à la compression du pédicule par la tumeur elle-même et disparaîtra également après exérèse. Enfin certaines formes, en particulier rhabdoides, peuvent s'accompagner d'une hypercalcémie qui peut être grave.

Au total au terme de ce bilan, on va se trouver devant plusieurs types de situations :

- les néphroblastomes métastatiques d'emblée
- et les néphroblastomes bilatéraux qui impliquent une chimiothérapie particulière.
- La tumeur rénale chez le nourrisson de moins de 6 mois : trois fois sur 10 il s'agit d'une tumeur de Bolande, on envisage donc dans ces cas-là la chirurgie première.
- De la même manière dans les cas exceptionnels ou malgré la ponction-biopsie à l'aiguille fine, le diagnostic ne peut pas être affirmé, on envisage également la chirurgie d'emblée.
- Enfin dans tous les autres cas, qui sont la majorité, c'est la chimiothérapie qui commencera le traitement.

D. LE TRAITEMENT :

d.1. Les moyens :

-Chimiothérapie :

Les associations de drogues, les doses et le nombre des cures dépendent des protocoles. Les objectifs de la chimiothérapie sont de diminuer le nombre de stades élevés, de faciliter la chirurgie en diminuant le volume de la tumeur, le nombre de ruptures et le nombre de métastases.

- La chirurgie :

La néphrectomie totale élargie est le traitement habituel, elle se fait par une incision transversale, transpéritonéale. Les seuls cas difficiles sont représentés par les tumeurs polaires supérieures droites envahissant le foie, associées à une thrombose de la veine cave et à de volumineuses adénopathies inter-aortico-caves empêchant l'abord premier de l'artère rénale. Dans ces cas l'embolisation de l'artère rénale peut être utile.

La chirurgie conservatrice se justifie dans les néphroblastomes sur rein unique et dans les néphroblastomes bilatéraux.

- La radiothérapie :

Le néphroblastome est une tumeur radio curable, mais la radiothérapie, surtout chez le petit enfant, entraîne des séquelles importantes, c'est la raison pour laquelle elle est de moins en moins utilisée. Ces séquelles sont osseuses, en particulier rachidiennes, digestives, hépatiques, et ovariennes.

d.2. Les indications :

C'est une fois la chirurgie réalisée qu'on pourra établir le stade du néphroblastome (tableau 1). Chez l'enfant de moins de six mois, on intervient d'emblée. De même lorsque persiste un doute diagnostique. Pour les formes métastatiques d'emblée, on commence par la chimiothérapie. Pour les stades V, des cures sont faites jusqu'à leur effet maximum, de façon à pouvoir réaliser une néphrectomie partielle bilatérale. Dans tous les autres cas, la chimiothérapie comprend Actinomycine, Vincristine, et c'est après la chirurgie qu'on envisage la poursuite du traitement. Dans les stades I d'histologie favorable, pas de traitement postopératoire. En cas d'histologie standard ou défavorable, on poursuit la chimiothérapie initiale. Dans les stades II, d'histologie standard ou favorable, si les ganglions ne sont pas envahis on poursuit la chimiothérapie, si les ganglions sont envahis, même traitement en associant la radiothérapie. Dans les stades II, d'histologie défavorable, chimiothérapie et éventuellement radiothérapie. Les stades III sont traités comme le stade II à histologie défavorable. Les stades IV nécessitent la poursuite de la chimiothérapie initiale, avec radiothérapie et chirurgie en fonction des éléments locaux. Enfin les stades V sont traités en fonction du stade local le plus élevé.

E. LES RÉSULTATS :

La survie varie entre 58 % pour les stades IV et 93 % pour les stades I. mais surtout il faut différencier les formes d'histologie favorable où la survie est de plus de 80 %, des histologies défavorables où la survie est de moins de 60 %.

Les séquelles sont surtout rachidiennes pour des enfants qui étaient irradiés. Le problème de la fonction à très long terme d'un rein unique n'est pas encore complètement réglé. Enfin il faut souligner qu'il y a peu de deuxièmes tumeurs chez des enfants traités pour néphroblastome.

1.2. LES NEUROBLASTOMES :

Ce sont des tumeurs **embryonnaires du tissu sympathique** se développant aux dépens de la crête neurale, et pouvant siéger de la région cervicale au petit bassin. La localisation abdominale est la plus fréquente.

Le neuroblastome se voit dans un cas pour dix mille naissances, 95 % se voient avant l'âge de 8 ans, 50 % autour de l'âge de 2 ans. Près de 60 % sont métastatiques au diagnostic.

A. ANATOMIE PATHOLOGIE :

- Macroscopie:

Habituellement, la tumeur principale est mal limitée, infiltrante. C'est surtout dans les formes néonatales que la tumeur est bien limitée, molle et d'exérèse facile. La localisation peut être latérale ou centrale.

Latérale, la tumeur peut siéger dans la loge surrénalienne et l'exérèse est rarement difficile. Les ganglions sont latéro-aortiques ou latéro-caves.

Centrale, la tumeur est péri vasculaire, développée aux dépens du sympathique péri aortique et est d'exérèse difficile lorsque la tumeur est au contact de l'artère mésentérique supérieure, du tronc cœliaque et de l'origine de la veine porte.

-Microscopie :

Il s'agit d'une tumeur ayant une architecture lobulée, avec des cellules de petite taille et un noyau arrondi. Ces cellules peuvent se grouper en rosette. Lorsqu'elles sont bien différenciées, on peut arriver au ganglioneuroblastome. Histologiquement, Shimada a montré que chez les enfants entre 1 an et demi et 5 ans, les meilleurs cas sont les formes les plus différenciées avec un index mitotique faible. Avant 1 an et demi, l'index mitotique élevé est de mauvais pronostic, après 5 ans, on ne peut établir d'histopronostic.

B : DIAGNOSTIC :

b.1. Les signes révélateurs :

- Le diagnostic peut être fait dès la période anténatale, à partir de la 29^{ème} semaine d'aménorrhée. L'échographie montrant une lésion surrénalienne, qui peut être kystique ou solide. Le diagnostic est celui de néphrome mésoblastique et de certaines hémorragies surrénaliennes fœtales, mais en fait ces dernières surviennent souvent sur un neuroblastome in situ. Ces neuroblastomes fœtaux peuvent métastaser in utéro, sur le foie et le placenta. Ils peuvent s'accompagner d'une augmentation des catécholamines chez la mère. C'est dans ces cas qu'on peut observer des hypertensions maternelles et des syndromes pré-éclampsiques.
- Le signe révélateur habituel est la découverte d'une masse abdominale dure souvent irrégulière parfois très volumineuse et surtout fixée.
- Il est plus rare que le diagnostic soit fait devant un tableau de compression médullaire en rapport avec une tumeur en sablier
- Il n'est pas exceptionnel que le neuroblastome soit découvert à l'occasion de métastases : douleurs osseuses, syndrome d'HUTCHINSON lié à des métastases orbitaires, syndrome de PEPPER qui se voit chez le nourrisson réalisant un gros foie, parois énorme, mais parfaitement lisse.
- Il est rare que la tumeur soit révélée par une diarrhée motrice en rapport avec une hypersécrétion de VIP, ou par un syndrome occulo-cérébello-myoclonique.

b.2. L'imagerie :

L'échographie montre une masse rétro péritonéale, plus ou moins bien limitée, solide, indépendante du rein, siège de calcifications poussiéreuses dans 8 cas sur 10.

La tomодensitométrie visualise mieux les rapports avec les organes de voisinage, un éventuel envahissement d'un ou de plusieurs trous de conjugaison.

Les formes pseudo kystiques sont rares et se voient surtout à la période néonatale. L'existence à l'intérieur de ces kystes de cloisons et de zones charnues doit permettre d'éliminer l'hématome surrénalien qui est habituellement bilatéral et survient dans un contexte particulier.

b.3. Le diagnostic biologique :

L'élévation des catécholamines urinaires (**VMA, HVA, Dopamine**) se voit dans 95 % des cas.

Ainsi : l'imagerie et les marqueurs tumoraux permettent de faire le diagnostic dans l'immense majorité des cas. Dans certains cas douteux, **la scintigraphie à la MIBG** peut confirmer le diagnostic et mettre en évidence des métastases. Les cellules neuroblastiques vont incorporer la méta iodo benzyl guanidine qui sera marquée à l'iode radioactif ce qui donne une hyperfixation au niveau de la tumeur principale et des éventuelles métastases. Cette scintigraphie est positive 9 fois sur 10.

C'est seulement lorsque les marqueurs et la scintigraphie à la MIBG sont négatifs qu'on pourra être amené à faire une ponction-biopsie à l'aiguille fine.

C. LE BILAN :

L'imagerie, en particulier le scanner, va préciser la taille maximum de la tumeur, sa localisation par rapport à la ligne médiane, mais surtout ses rapports avec les gros vaisseaux. L'élément essentiel est le rapport avec les zones dangereuses, tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure, artères rénales.

L'imagerie recherche aussi les adénopathies satellites, les rapports avec les trous de conjugaison et un prolongement intracanalair, qui peut nécessiter une IRM.

Les métastases médullaires sont recherchées en faisant des myélogrammes dans au moins dix sites, et des biopsies médullaires dans deux endroits différents.

Les métastases osseuses sont surtout recherchées par la scintigraphie à la MIBG, Les métastases hépatiques par l'échographie et le scanner, enfin il existe des métastases sous-cutanées.

Des études biologiques et génétiques seront faites après biopsie, puis après exérèse de la tumeur. On insiste surtout sur

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

l'intérêt pronostique de l'amplification du proto oncogène N-myc.

Au terme de ce bilan, on peut faire une classification de la tumeur, à un stade purement clinique (tableaux 2)

D. TRAITEMENT :

d.1. Les moyens thérapeutiques

- La chimiothérapie :

On différencie la chimiothérapie conventionnelle qui associe trois à quatre drogues à des doses normales de la chimiothérapie lourde qui consiste à utiliser de hautes doses sous couvert d'une autogreffe de moelle.

- La chirurgie :

La voie d'abord est une laparotomie large permettant d'aborder les gros vaisseaux.

La chirurgie a trois objectifs, **faire** une exérèse complète de la tumeur principale et des adénopathies, **éviter** une mutilation, en particulier une néphrectomie, **faire** un bilan rigoureux qui permettra de définir le traitement post opératoire.

Même s'il vaut mieux faire une exérèse complète de la tumeur, à condition de ne pas faire courir de risques au malade, on considère qu'une exérèse même incomplète de la tumeur est largement suffisante

C'est après l'intervention et avec les données de l'histologie qu'on peut faire la classification post opératoire du neuroblastome (tableau)

- La radiothérapie :

Elle est moins utilisée et va laisser des séquelles d'autant que l'enfant est plus jeune. Elle est réservée au reliquat tumoral important, après exérèse de la, tumeur principale.

d.2. Les indications :

Chez l'enfant de moins d'un an, le pronostic est meilleur et la chimiothérapie est d'utilisation plus difficile. On aura tendance à être beaucoup plus chirurgical d'emblée.

-Les tumeurs non métastatiques :

Quel que soit le stade clinique, la chirurgie d'emblée doit toujours se discuter. Le but est de faire une exérèse complète et sans risque. Ceci est toujours le cas dans les stades I de la classification TNM, également dans les stades II, sauf lorsque la tumeur siège au contact du tronc cœliaque, de la mésentérique supérieure ou des artères rénales.

Ailleurs, la chirurgie surviendra après chimiothérapie première. Le geste réalisé sera alors une exérèse macroscopiquement complète, microscopiquement complète, incomplète, ou une simple biopsie. Dans ces derniers cas, il est indispensable de modifier la chimiothérapie et de ré intervenir pour faire l'exérèse de la tumeur. En effet, il n'ya pas de guérison dans les neuroblastomes qui ont été laissés en place.

En post opératoire, la chirurgie seule suffit dans les stades I.

Dans les stades II, la chimiothérapie se justifie s'il ya eu une rupture per opératoire de la tumeur, des ganglions envahis, une amplification de N-myc, une délétion du bras court du chromosome 1p.

Dans les stades III, en plus de la chimiothérapie, la radiothérapie peut se discuter lorsqu'on laisse un reliquat tumoral macroscopique.

-Les tumeurs métastatiques :

Les stades IV S : ils peuvent régresser spontanément, on se donne donc un délai de surveillance de trois semaines. S'il ya lieu une régression des métastases, la chirurgie sur la tumeur primitive a lieu vers le 6^{ème} mois. S'il ya une aggravation ou si au départ existait des signes de gravité liés à la compression, on fait une chimiothérapie. Si cette dernière est inefficace sur le foie, il sera envisagé soit une radiothérapie soit la chirurgie pour faire une hernie ventrale, ce qui est tout à fait exceptionnel.

Les stades IV : chimiothérapie conventionnelle pour stabiliser les métastases puis exérèse chirurgicale de la tumeur primitive puis consolidation par chimiothérapie lourde et greffe de moelle.

E. PRONOSTIC :

La survie à 3 ans est de l'ordre de 95 à 100 % dans les stades I (TNM), de 85 à 95 % dans les stades II, de 65 à 85 % dans les stades III.

Dans les stades IV, après l'âge d'un an, la survie sans tumeur après deux ans est de 50 %, et chez les enfants de moins d'un an de 40 à 70 %.

Enfin, dans les stades IV S, la survie est de 60 à 80 %

La survie est fonction de l'âge du patient (supérieur ou inférieur à 18 mois), du siège latéral ou central de la tumeur, de l'existence ou non de métastases et de la biologie de la tumeur (degré d'amplification du N-Myc).

Tableau 1 : classification des néphroblastomes

NEPHROBLASTOMES

- Stade I : Tumeur limitée au rein, exérèse complète
- Stade II : Tumeur dépassant les limites du rein, exérèse complète
- Stade III : Exérèse incomplète
 - Rupture pré ou per-op
 - Localisations péritonéales
 - Ganglions au-delà du pédicule rénal
- Stade IV : Métastases
- Stade V : Tumeur bilatérale

Tableaux 2 : classifications des neuroblastomes

NEUROBLASTOMES Classification TNM

Pré thérapeutique

- T : T1 : < 5 cm
- T2 > 5 cm > 10 cm
- T3 > 10 cm
- T4 multicentrique
- N : N0 pas d'envahissement
- N1 envahis
- M : M0 pas de métastases
- M1 métastases

Post chirurgie

- PT1 : Exérèse complète
- PT3
 - a) résidus micro
 - b) résidus macro
 - c) simple biopsie
- PN1
 - a) exérèse complète
 - b) exérèse incomplète

		N	M
Stade I :	PT1	N0	M0
Stade II :	PT1	PN 1a	M0
Stade III			
A	PT3a	PN 1a	M0
B	PT1	PN 1 b	M0
	PT3a	PN 1 b	M0
	PT3b	Tout PN	M0
	PT3c	Tout PN	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

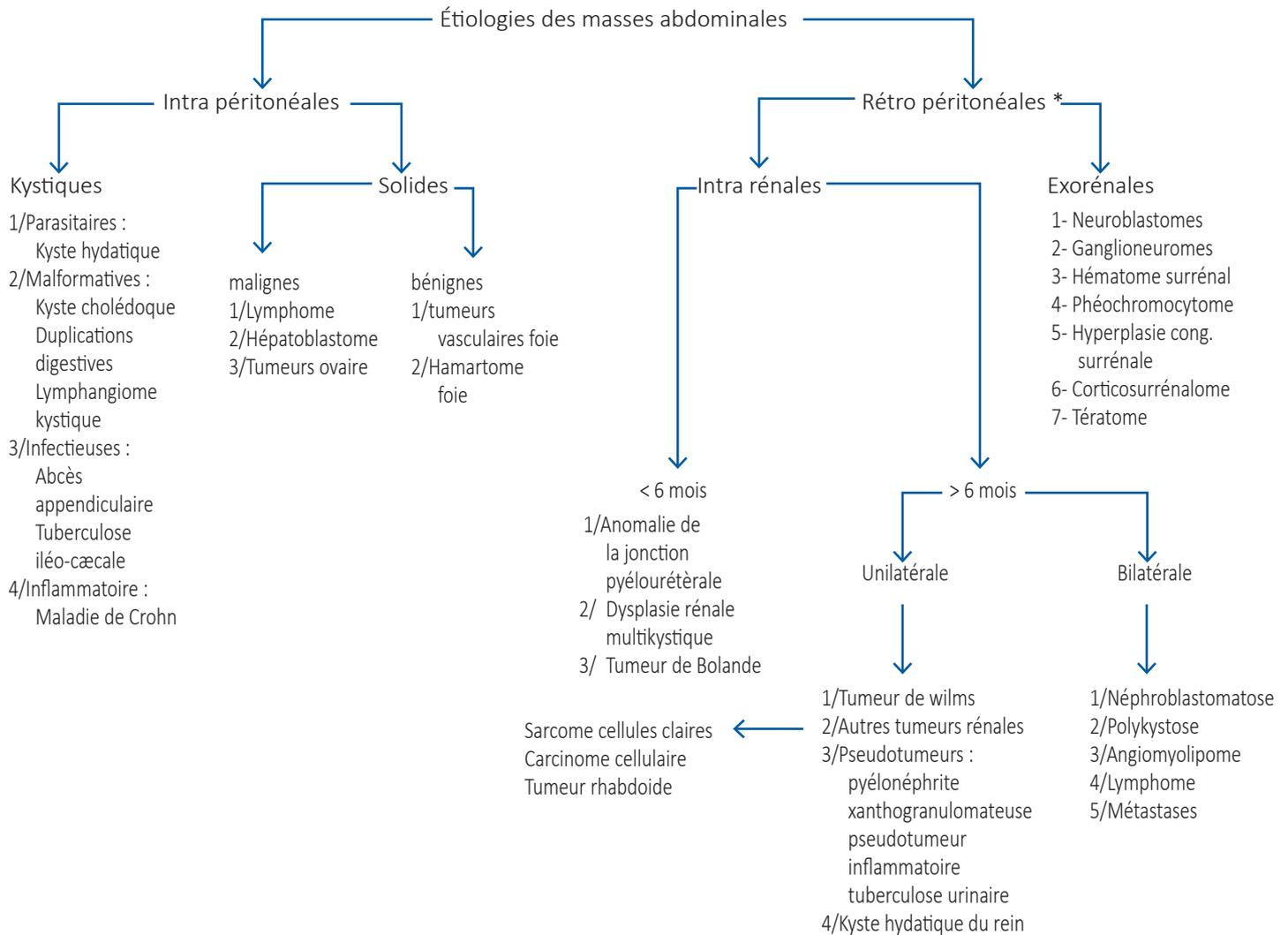
IV s : Nourrisson < 1 an avec tumeur primitive stade I ou II et métastases hépatiques, médullaires (moins de 10 % de cellules envahies) sous-cutanées, mais non osseuses

Classification INSS

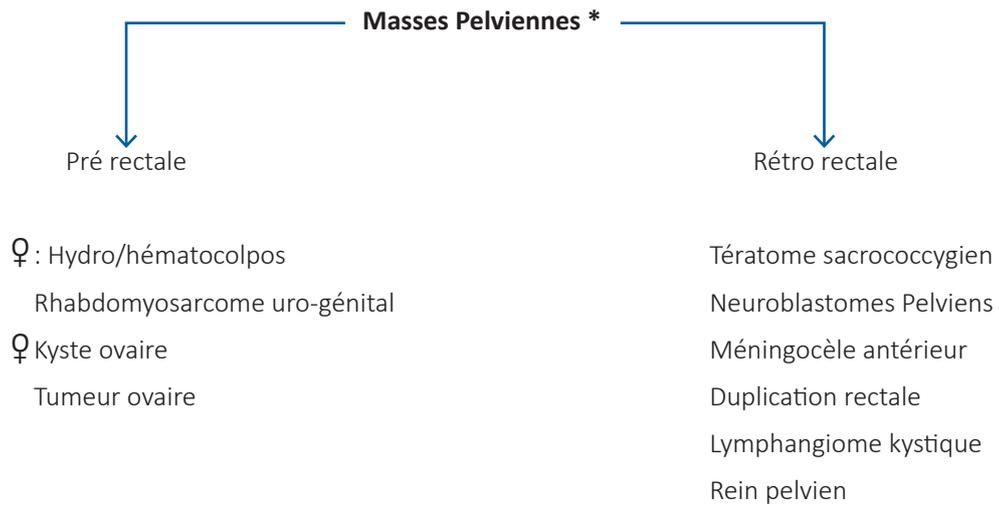
	T	N Homolatéraux	N Controlatéraux
Stade I	Exérèse complète ou microscopiquement incomplète	N-	N-
Stade II			
A	Exérèse incomplète	N-	N-
B	Exérèse complète ou non	N+	N-
Stade III	Tumeur dépassant la ligne médiane non résécable	N + ou -	N + ou -
Stade IV	Toute tumeur	Tout N	N+
		MÉTASTASES	

ANNEXES

ANNEXE 1



*** tenir compte de l'âge, du siège exo ou intra rénal, de l'échostructure et des associations syndromiques**



*** tenir compte du toucher rectal, du caractère liquide ou solide, du sexe de l'enfant**

IMAGERIE DES MASSES ABDOMINALES CHEZ L'ENFANT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Déduire le siège rétro-péritonéal d'une masse abdominale sur les données de l'échographie.
- 2- Citer les arguments cliniques, biologiques et d'imagerie évocateurs d'un neuroblastome.
- 3- Évoquer le diagnostic de néphroblastome sur les données de l'imagerie.
- 4- Décrire les anomalies échographiques constatées en cas de lymphome digestif.
- 5- Proposer une gamme diagnostique devant une masse pelvienne en fonction de son siège par rapport au rectum.

Connaissances préalables requises

- 1- Anatomie et radio-anatomie de l'abdomen et du pelvis de l'enfant.
- 2- Principes techniques des moyens d'imagerie.

INTRODUCTION

La découverte d'une masse abdominale de l'enfant est une situation fréquente en pathologie pédiatrique.

La démarche diagnostique se base sur la confrontation des données cliniques, biologiques et de l'imagerie.

L'imagerie intervient à plusieurs niveaux :

- Dans le diagnostic positif en confirmant la présence de la masse abdominale
- Le diagnostic topographique
- Le diagnostic étiologique
- De réaliser un bilan d'extension en cas de malignité
- De guider un geste de radiologie interventionnelle
- D'assurer la surveillance post thérapeutique

L'échographie constitue la base des explorations. Elle est réalisée de 1^{ère} intention devant toute suspicion d'une masse abdominale chez l'enfant.

Les autres moyens d'exploration TDM et IRM viennent en 2^{ème} intention surtout pour établir le bilan d'extension.

Sans oublier bien sûr le rôle du diagnostic anténatal, en effet, une grande partie des masses abdominales est diagnostiquée en anténatal.

Le diagnostic final reste toutefois histologique.

Les étiologies sont multiples dominées par les masses rétro-péritonéales qui sont malignes dans 2/3 des cas.

Le kyste hydatique et le lymphome sont également fréquents sous nos cieux.

1. ORIENTATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :

1.1. CLINIQUE

A. L'ÂGE :

L'âge de l'enfant est un élément très important à prendre en compte

- en période néonatale (avant 1 an) : les étiologies bénignes prédominent, elles sont elles-mêmes dominées par les uropathies malformatives obstructives.
- à partir de l'âge de 1 an : les tumeurs malignes sont les plus fréquentes dominées par les tumeurs rétro-péritonéales.

B. LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

La découverte d'une masse abdominale peut être réalisée en anténatal ou de façon fortuite par les parents, ou encore lors d'un examen échographique.

La découverte peut se faire également à l'occasion de :

- signes fonctionnels : fièvre inexpliquée, douleurs abdominales, troubles urinaires, hématurie, abdomen aigu
- de malformations associées : hémihypertrophie corporelle qui peut se rencontrer au cours du néphroblastome, du neuroblastome, ou d'une masse hépatique.
- de métastases révélatrices : douleurs osseuses, foie secondaire à la palpation

C. EXAMEN CLINIQUE :

Quelle que soit la circonstance de découverte, un examen clinique complet abdominal et général doit être réalisé. Il précisera le volume, la consistance et la mobilité de la masse.

1.2. BIOLOGIE :

Les explorations biologiques sont fondamentales.

Elles comportent un bilan non spécifique : VS, CRP, NFS qui sera complété en fonction de l'orientation étiologique par le dosage des marqueurs tumoraux qui ont une grande valeur d'orientation étiologique :

- Catabolites des catécholamines (HVA : acide homovanilique, VMA : acide vanylmandilique, Dopamine) et Neurone spécifique enolase (NSE) : augmentés en cas de neuroblastome
- Alpha fœtoprotéines : augmentées en cas de tératome ou de tumeurs hépatiques
- Immunologie du kyste hydatique

2. MOYENS D'EXPLORATION :

L'exploration d'une masse abdominale de l'enfant en imagerie doit toujours commencer par une échographie abdomino-pelvienne.

2.1. ÉCHOGRAPHIE ABDOMINO-PELVIENNE ET DOPPLER :

C'est un examen anodin, peu coûteux, disponible et répétitif.

Il constitue l'examen à réaliser de 1^{ère} intention devant toute suspicion d'une masse abdominale de l'enfant.

Technique : l'exploration doit être toujours complète abdomino-pelvienne. Chez le nourrisson, il est recommandé de commencer l'exploration par le pelvis, car le contact avec le gel froid risque de le faire uriner ce qui limite l'exploration de l'étage pelvien.

Parfois, on peut s'aider d'un mini-lavement au liquide permettant de mieux préciser le siège pré ou rétrorectal d'une masse pelvienne.

Buts :

- confirmer la présence d'une masse abdominale
- préciser l'échostructure liquidienne ou solide
- préciser le point de départ intra ou rétro-péritonéal et si possible l'organe d'origine en sachant que le diagnostic topographique peut échapper à l'échographie si la masse est très volumineuse.
- Participe au bilan d'extension
- Permet la surveillance sous traitement
- Le doppler permet d'apprécier le degré de vascularisation tumorale et l'extension vasculaire.

2.2. TOMODENSITOMETRIE (TDM) :

Examen de 2^{ème} intention, à réaliser après l'échographie.

La technique dépend des résultats de cette dernière. On réalise une acquisition volumique après injection de produit de contraste iodé précédée parfois par un passage sans injection.

En cas d'uropathie, un cliché urographique tardif sera au mieux réalisé.

La TDM permet un diagnostic topographique plus précis que l'échographie, approche le diagnostic de nature, participe au bilan d'extension en cas de tumeurs malignes et guide une éventuelle ponction-biopsie.

Mais, il reste un examen irradiant, qui nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé, l'utilisation de moyens de contention voire une sédation et qui ne permet pas une étude adéquate des extensions intra-canalaires des tumeurs rétro-péritonéales.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

2.3. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) :

Elle est réservée à des indications particulières.

Technique : on réalise des coupes multiplanaires en spin-écho T2 et T1 sans et avec injection de Gadolinium. En cas d'uro-pathies malformatives, on complète par des séquences urographiques très fortement pondérées en T2 dites d'Uro-IRM.

Avantages : c'est un examen non irradiant ++++

Grâce à l'étude multiplanaire, elle permet une approche topographique pour les masses volumineuses.

Pour le bilan d'extension, elle permet une excellente étude de l'extension intra-canalair ainsi que de l'extension vasculaire.

Limites :

C'est un examen coûteux, peu disponible, nécessitant une sédation voire une anesthésie générale et il est moins sensible que la TDM pour la détection des calcifications.

2.4. SCINTIGRAPHIE :

- à la MIBG : méta-iodo-benzyl-guanidine : très sensible et spécifique dans la détection du neuroblastome et de ses métastases.

Elle participe au bilan d'extension initial et à la surveillance post opératoire

- au technétium 99m : permet la recherche de lésions osseuses secondaires dans le bilan d'extension des tumeurs malignes.

- Rénale : dans le cadre des uropathies malformatives.

DTPA : Diéthylène Triamine Penta Acétate

MAG3 : Mercapto Acétyl triGlycine

2.5. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS COUPLÉE AU SCANNER OU PET SCAN :

C'est une technique scintigraphique utilisant comme métabolite le 18 FDG (fluoro-désoxy-glucose) qui se fixe sur les cellules en hyperactivité métabolique. Sa principale indication est le diagnostic et le bilan d'extension essentiellement dans les lymphomes.

2.6. AUTRES :

a) **Radiographie du thorax** : elle est systématiquement réalisée devant toute masse abdominale chez l'enfant. Son but est de rechercher des localisations secondaires ou une localisation hydatique.

b) **Radiographie d'un segment osseux** : sur une zone d'hyperfixation à la scintigraphie ou sur un segment osseux douloureux.

c) **Ponction-biopsie** : sous contrôle scannographique ou échographique.

d) **Angiographie** : elle n'a plus d'indications diagnostiques

e) **Urographie intraveineuse** : elle n'a plus d'indication de nos jours dans l'exploration des masses abdominales. Toutefois, on peut réaliser un cliché urographique en post TDM.

AU TOTAL :

Les moyens d'exploration d'une masse abdominale sont nombreux.

L'échographie toujours réalisée de 1^{ère} intention permet le diagnostic positif, de siège et étiologique dans la majorité des cas permettant d'approcher la nature lésionnelle.

Le scanner et l'IRM sont réalisés en 2^{ème} intention pour assurer le bilan d'extension.

3. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif repose sur la clinique qui suspecte la masse abdominale et l'échographie qui confirme ce diagnostic, précise la topographie et approche la nature kystique ou solide de la masse.

4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Il ne se pose pas vraiment, en effet, il s'agit de pseudomasse qu'on peut facilement reconnaître :

- Fécalome : facilement éliminé sur l'ASP et à l'échographie
- Globe vésical : facilement reconnu à l'examen clinique sinon également à l'échographie
- Rein ectopique pelvien : qui sera diagnostiqué à l'échographie
- Une hépatomégalie ou une splénomégalie : elles sont reconnues à l'examen clinique et confirmées par l'échographie.

Sans oublier la possibilité d'une grossesse chez la fille pubère.

5. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE :

Le diagnostic topographique est important à apprécier, car l'étiologie dépend du siège de la masse dans les différents compartiments.

Ce diagnostic topographique repose essentiellement sur l'imagerie en coupes (échographie, TDM, IRM).

Le diagnostic est facile dans la majorité des cas :

- Quand la masse est entourée de toute part par le parenchyme de l'organe d'origine.
- L'origine rétro-péritonéale de la masse est facilement retenue quand elle englobe ou modifie la topographie des vaisseaux et des organes rétro-péritonéaux.
- La masse est surrénalienne si elle refoule le rein vers le bas.
- L'aspect centré par une lumière digestive fait évoquer une masse d'origine digestive.

Si la masse est volumineuse avec un développement exophytique, le diagnostic d'origine devient plus difficile. Dans ces conditions, il faut rechercher le signe de « l'éperon » qui est défini par une languette de parenchyme de l'organe d'origine attirée par la masse.

Pour les masses pelviennes, leur topographie sera précisée par rapport au rectum pour différencier les masses prérectales des masses rétrorectales.

Le diagnostic topographique est rendu plus facile grâce aux reconstructions sagittales et coronales des scanners multibarrettes et aux coupes multiplanaires de l'IRM.

6. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Les masses rétro-péritonéales représentent la majorité des masses abdominales de l'enfant.

6.1. LES MASSES RETROPÉRITONÉALES:

Elles sont subdivisées en masses rénales et extrarénales.

A. LES MASSES EXTRARÉNALES : ELLES SONT DOMINÉES PAR

a. 1. Les tumeurs nerveuses du système sympathique : elles peuvent se développer à plusieurs niveaux du système sympathique (cou, thorax, abdomen, pelvis). Les localisations rétro-péritonéales sont les plus fréquentes.

- **Le neuroblastome :** c'est une tumeur nerveuse ubiquitaire.

En rétro-péritonéal, le neuroblastome peut être surrénalien ou se développer à partir d'un ganglion du système sympathique paravertébral.

L'âge de découverte se situe entre 1 an et 6 ans avec un pic vers 2 ans.

La présentation clinique est très variable et trompeuse responsable du retard diagnostique fréquent (voir cours de chirurgie pédiatrique correspondant).

Imagerie :

- **Abdomen sans préparation (ASP) :** il peut montrer des signes orientant le diagnostic :
 - Fines calcifications poudreuses tumorales retrouvées dans 50 % des cas.
 - Métastases osseuses fréquentes au moment du diagnostic.
 - Décollement d'une ligne paravertébrale s'écartant du rachis témoignant de la diffusion tumorale vers l'espace inframé-diastinal postérieur et qui sera mieux objectivé sur une radiographie du thorax (signe de l'iceberg).
- **Échographie abdomino-pelvienne :** la masse peut occuper la loge surrénalienne et est indépendante du rein ou se développe en rétro-péritonéal médian et para-médian. Elle est échogène hétérogène renfermant des microcalcifications. Le plus souvent elle est mal limitée difficile à dissocier des adénopathies. Elle peut être infiltrante englobant l'aorte,

la veine cave inférieure (VCI), le pédicule rénal et les vaisseaux digestifs. L'aorte est souvent décollée du rachis. Cet englobement vasculaire et le franchissement de la ligne médiane très bien étudiés au Doppler sont très évocateurs du diagnostic.

- *Scintigraphie à la MIBG* : elle est indispensable au diagnostic.

Elle confirme le diagnostic en montrant une hyperfixation caractéristique du neuroblastome et des métastases à distance.

EN RÉSUMÉ :

L'échographie + le dosage des catécholamines + scintigraphie à la MIBG permettent de poser le diagnostic du neuroblastome.

Le scanner et/ou l'IRM seront demandés pour le bilan d'extension précis avant le traitement qui combine chimiothérapie et chirurgie.

Bilan d'extension :

La TDM et/ou l'IRM permettent un excellent bilan d'extension, quel que soit le volume de la masse.

En locorégional : il faut préciser l'envahissement ganglionnaire et vasculaire, rechercher une extension intracanaulaire en sablier. Il faut aussi rechercher l'infiltration des organes de voisinage en rappelant que le neuroblastome envahit beaucoup plus qu'il ne refoule.

À distance : il faut rechercher

- Les métastases osseuses par la scintigraphie à la MIBG et les médullogramme. Ces métastases sont fréquentes au moment du diagnostic (50 %).
- Les métastases rétro-orbitaires : explorées par TDM ou IRM (syndrome de Hutchinson : exophtalmie associée à des ecchymoses périorbitaires).
- Les métastases hépatiques : elles sont mieux explorées par échographie sachant que les métastases hépatiques chez le nourrisson sont de bon pronostic.
- Les métastases pulmonaires : elles sont rares et détectées sur la radiographie du thorax.

- *Ganglioneurome* : c'est une tumeur mature bien limitée qui touche plutôt le grand enfant et que rien sur le plan de l'imagerie ne permet de la distinguer d'un neuroblastome stade I.

a.2. Hématome de la surrénale :

L'aspect échographique dépend du stade évolutif de l'hématome.

a.3. Autres masses rétro-péritonéales extrarénales :

- Les adénomégalies rétro-péritonéales : fréquentes dans les lymphomes, mais peuvent aussi être d'origine tuberculeuse ou métastatique. Le diagnostic se fait à l'échographie et le bilan d'extension peut faire appel à la TDM thoracoabdominale.
- Le tératome rétro-péritonéal : Rare, l'imagerie oriente le diagnostic en montrant une masse à composantes multiples : tissulaires, osseux et graisseux.
- Le lymphangiome kystique : tumeur bénigne exceptionnelle en rétro-péritonéal. A l'échographie elle réalise l'aspect d'une masse liquidienne cloisonnée.
- Corticosurréalome
- Masse pancréatique
- Phéochromocytome : rare chez l'enfant

B. LES MASSES RÉNALES:

Elles sont subdivisées en masses solides et masses kystiques.

b. 1. Les masses solides : la tumeur solide rénale la plus fréquente est représentée par :

- *La tumeur de Wilms ou néphroblastome* :

Il s'agit d'une tumeur maligne qui survient dans 75 % des cas entre 1 an et 5 ans.

Le diagnostic est fait à l'imagerie

ASP : peu contributif parfois calcifications grossières dans 5 à 10 % des cas.

Échographie : la masse est dans la majorité des cas volumineuse, bien limitée, d'échostructure hétérogène avec des plages hypoéchogènes correspondant à des zones de nécrose. Le parenchyme sain est parfois invisible, le plus souvent refoulé à la périphérie, moulé sur la masse réalisant le signe de l'éperon permettant de rattacher la masse au rein

Généralement, par opposition au neuroblastome le néphroblastome refoule les structures vasculaires sans les englober.

Le doppler doit préciser s'il y a ou non une thrombose de la veine rénale et de la VCI

Il faut également une bonne exploration du rein controlatéral, en effet, il y a possibilité de bilatéralité dans 10 % des cas essentiellement en cas de certains syndromes congénitaux prédisposants.

Il faut ensuite démarrer un bilan d'extension précis avant d'instaurer le traitement qui associe une chimiothérapie suivie d'une néphrectomie secondaire.

Bilan d'extension :

L'extension est évaluée de façon diverse et doit comprendre une échographie et une TDM abdominales associées à une radiographie du thorax.

- *Autres masses solides du rein :*

- néphrome mésoblastique congénital ou tumeur de « Bolande » : tumeur rénale solide la plus fréquente de la période néonatale pouvant être diagnostiquée en anténatal.
- Angiomyolipome : doit faire rechercher une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui est une phacomatose.
- Néphroblastomatose : qui est un état précurseur de néphroblastome
- Lymphome
- Métastases rénales

Et si on est face à une tumeur rénale à l'imagerie avec des métastases autres que pulmonaires chez un enfant âgé de plus de 5 ans et d'autant plus qu'il existe une hypercalcémie, pensez plutôt aux tumeurs rénales rares de l'enfant à savoir :

- l'adénocarcinome ou tumeur de Grawitz
- le sarcome à cellules claires avec fréquence des métastases osseuses
- la tumeur rhabdoïde du rein avec hypercalcémie et métastases cérébrales

b. 2. Masses kystiques du rein :

Elles sont dominées par les uropathies malformatives obstructives.

- Uropathies malformatives obstructives : Voir cours correspondant
- Autres masses kystiques du rein :
 - polykystose hépato-rénale
 - néphrome multikystique
 - kyste hydatique du rein
 - abcès du rein

6.2. MASSES INTRAPERITONEALES :

A. MASSES DIGESTIVES :

a.1. Le lymphome digestif : l'atteinte du tube digestif s'observe dans 40 % des lymphomes malins non hodgkinien (LMNH), le plus souvent de type Burkitt.

Imagerie :

- l'échographie permet d'évoquer le diagnostic devant la présence :
 - d'une masse plus ou moins volumineuse, polycyclique, hypoéchogène, centrée par une zone très échogène correspondant à la lumière digestive en « pseudo rein »
 - d'adénopathies intra et rétro-péritonéales parfois difficile à dissocier de la masse digestive.
 - Un épanchement intrapéritonéal
 - Une localisation hépatosplénique ou rénale

Une fois le diagnostic suspecté à l'échographie, la ponction échoguidée de la masse ou de l'épanchement permet d'apporter la preuve cytologique et le traitement doit être instauré en urgence basé sur la chimiothérapie.

Le reste du bilan comporte une radiographie du thorax, une ponction lombaire, un myélogramme.

a.2. Les duplications digestives :

C'est une duplication de la muqueuse et de la musculature du tube digestif avec une séreuse commune, elle peut donc être communicante ou non avec le segment du tube digestif.

Elle réalise en imagerie une formation kystique bien limitée à paroi propre dédoublée de type digestif.

B. MASSES HÉPATIQUES :

b.1. Les tumeurs malignes du foie : les tumeurs malignes primitives sont rares.

- **Hépatoblastome** : nourrisson âgé de moins de 3 ans, calcifications en amas.
- **Hépatocarcinome** : grand enfant, se développe sur foie d'hépatopathie.

L'imagerie fait le diagnostic positif et surtout le bilan d'extension précisant l'extension ganglionnaire, vasculaire. La TDM permet d'évaluer la volumétrie préchirurgicale.

- **Métastases hépatiques** : de neuroblastome, lymphome ou néphroblastome.

b.2. Les tumeurs bénignes du foie :

Elles se voient surtout chez le nourrisson et sont dominées par les tumeurs vasculaires.

- Hémangioendothélium diffus
- Angiome caverneux
- Hamartome mésoenchymateux kystique

b.3. Kyste hydatique : maladie endémique dans notre pays

Rare avant l'âge de 5 ans.

Le diagnostic est fait à l'échographie et se base sur la classification internationale de Gharbi qui définit 5 types (I, II, III, IV, V). Une radiographie du thorax doit compléter le bilan, car la localisation hydatique pulmonaire est la plus fréquente chez l'enfant.

b. 4. Autres :

- Masses spléniques : lymphangiome, angiome, kyste épidermoïde, abcès.
- Kyste du cholédoque : c'est une dilatation kystique malformative de la voie biliaire principale (VBP). A l'échographie elle réalise l'aspect d'une masse kystique du hile hépatique en continuité avec la VBP.
- Le lymphangiome kystique du mésentère : masse kystique finement cloisonnée à l'imagerie.
- Abcès du foie dans un contexte de septicémie et/ou de déficit immunitaire.

6.3. MASSES PELVIENNES :

Quand elle est volumineuse, la masse peut avoir un développement abdomino-pelvien et certaines masses abdominales pures peuvent avoir une origine pelvienne.

La démarche diagnostique doit être guidée par la connaissance des probabilités diagnostiques des diverses étiologies basées sur plusieurs éléments à savoir :

- l'âge
- le sexe
- la topographie de la lésion par rapport au rectum et à la vessie

A. MASSES PRÉSACRÉES RÉTRORECTALES : REPRÉSENTÉES ESSENTIELLEMENT PAR :

a. 1. Le tératome sacrococcygien : c'est la tumeur la plus fréquente de la région caudale de l'enfant.

L'ASP et l'échographie permettent de suspecter le diagnostic.

ASP : opacité avec calcifications ou ossifications dans 50 % des cas

Échographie : masse hétérogène avec des zones liquidiennes et calciques

La TDM : permet de poser le diagnostic quand elle montre les 3 composantes : calcique, kystique et graisseuse.

a. 2. Autres :

- Neuroblastome pelvien
- Méningocèle antérieure

B. MASSES PRÉRECTALES :

b. 1. Masses kystiques :

- Chez la fille :
 - Kyste de l'ovaire en période néonatale avec possibilité de diagnostic anténatal
 - Hydrocolpos chez la fille impubère : rétention de sérosité dans le vagin secondaire à une imperforation hyménéale.
 - Hématocolpos chez la fille d'âge pubertaire : c'est une rétention de sang dans le vagin secondaire à une imperforation hyménéale.
- Quel que soit le sexe :
 - Duplication rectale

b. 2. Masses solides :

- Rhabdomyosarcome
- Tératome ovarien

7. CONCLUSION

Les masses abdominales de l'enfant constituent une circonstance clinique fréquente.

L'échographie permet généralement une première approche diagnostique en tenant compte :

- de l'âge
- du sexe
- de la clinique et de la biologie
- du caractère kystique ou solide de la masse
- de sa topographie

Le scanner et l'IRM interviennent en 2^{ème} intention pour le bilan d'extension.

La ponction-biopsie est parfois indiquée quand les arguments réunis sont insuffisants pour le diagnostic et pour démarrer un traitement spécifique.

Les étapes diagnostiques doivent être rapidement franchies avec le minimum d'irradiation pour l'enfant, car le traitement peut être urgent comme c'est le cas du neuroblastome et du lymphome.

IMAGERIE DES UROPATHIES MALFORMATIVES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Justifier le dépistage des malformations de l'appareil urinaire en anténatal.
- 2- Indiquer par ordre de priorité les modalités d'imagerie dans les uropathies malformatives.
- 3- Citer les uropathies malformatives les plus pourvoyeuses d'infections urinaires chez l'enfant.
- 4- Connaître la classification internationale du reflux vésico urétéral (RVU).

Connaissances préalables requises

- Anatomie normale de l'appareil urinaire.
- Embryologie des malformations de l'appareil urinaire.
- Physiologie rénale.
- Interprétation de l'arbre urinaire sans préparation (ausp).
- Interprétation de l'image échographique d'un rein normal.
- Interprétation de l'urographie intraveineuse (uiv).
- Biophysique de l'irm.

Activités d'apprentissage

- 1- Comprendre l'iconographie pendant le cours.
- 2- Étudier les dossiers des malades pendant le stage.

INTRODUCTION

Les uropathies malformatives sont un ensemble de pathologies fréquentes et variées. Leurs circonstances de découverte sont diverses : bilan pratiqué pour infection urinaire, traumatisme révélateur, découverte fortuite lors de l'exploration d'un autre appareil, et de plus en plus à l'occasion d'une échographie anténatale. L'exploration de ces uropathies fait appel à des moyens d'imagerie **non irradiants et non invasifs de première intention**. Parmi ces moyens, l'**échographie** est l'examen de référence puisqu'elle permet d'étudier l'appareil urinaire même pendant la vie intra-utérine. Après la naissance, l'échographie reste l'examen à demander en premier, complétée selon les cas par une autre modalité d'imagerie.

I- ANOMALIES DE NOMBRE ET DE TAILLE DES REINS :

1- AGÉNÉSIE RÉNALE :

L'agénésie rénale est définie par l'absence de toute ébauche parenchymateuse. Il n'existe pas d'artère rénale, ni de voie excrétrice, ni d'orifice urétéral vésical. L'agénésie rénale peut être bilatérale (incompatible avec la vie). L'échographie anténatale montre l'absence de structures rénales au niveau des fosses lombaires, associée à un oligoamnios responsable d'un faciès de Potter à la naissance. Plus fréquemment, elle est unilatérale. L'échographie montre l'absence de structure rénale individualisable dans une fosse lombaire et le reste de la cavité abdominale associée à l'hypertrophie compensatrice du rein controlatéral.

2- HYPOPLASIE RÉNALE :

Elle peut être simple avec une réduction de taille sans anomalie parenchymateuse. Elle peut également être segmentaire, ne touchant pas le rein dans sa totalité.

3- DYSPLASIE RÉNALE MULTI KYSTIQUE :

Elle correspond à un rein de taille variable, souvent volumineux, avec des kystes juxtaposés (annexe 1). L'hypothèse physiopathologique actuellement retenue est celle d'une forme très sévère de sténose infundibulo-pyélique ou urétérale, survenant précocement pendant la vie intra-utérine. La stase urinaire provoque le développement dysplasique du parenchyme rénal.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

II- ANOMALIES DE POSITION :

Pendant la vie fœtale, le métanéphros (tissu rénal embryonnaire), est en position pelvienne. Il va progressivement subir une rotation le mettant en position frontale et une migration en regard de la fosse lombaire. Les anomalies de position sont les mal rotations, les ectopies rénales hautes, basses (position lombaire basse, iliaque, pelvienne) ou croisées (deux reins du même côté, fusionnés ou pas). La fusion entre les deux reins donne naissance à un aspect en « fer à cheval » ou en « galette » (annexe 2).

III- REFLUX VÉSICO URÉTÉRAL (RVU) :

1- ÉCHOGRAPHIE :

Elle ne permet pas de mettre en évidence directement un RVU sauf dans certaines conditions (usage de produit de contraste ultrasonore). Elle permet néanmoins de le suspecter en visualisant une hypotonie des cavités pyélo calicielles ou une variation de la taille du pyélon, voire une dilatation patente des cavités excrétrices. Le doppler montre rarement un RVU. Par contre, l'échographie peut montrer le retentissement parenchymateux quand il existe (amincissement du cortex, cicatrice hyperéchogène).

2- CYSTOGRAPHIE RADIOLOGIQUE :

Réalisée à distance de l'infection urinaire, après négativation de l'ECBU, elle permet :

- D'affirmer le reflux vésico urétéral.
- De différencier entre RVU actif (lors de la miction), et RVU passif (lors du remplissage).

Le RVU à basse pression lors du remplissage, important et prolongé est plus nocif que le RVU ne survenant que de façon transitoire, en fin de réplétion ou pendant la miction.

- De classer le RVU en 5 grades (annexe 3) :
 - * Grade I : reflux purement urétéral, n'atteignant pas le pyélon.
 - * Grade II : reflux atteignant les cavités pyélo calicielles sans les élargir.
 - * Grade III : reflux avec élargissement pyélo caliciel sans déformation significative ou permanente des fornix.
 - * Grade IV : reflux avec tortuosités de l'uretère et dilatation permanente urétéro pyélo calicielle, déformation des fornix, mais avec persistance d'une empreinte papillaire sur les calices.
 - * Grade V : dilatation majeure de l'ensemble des cavités avec disparition de l'empreinte papillaire sur les calices.
- D'objectiver un reflux pyélo interstitiel opacifiant les tubules. Il est indépendant du grade du RVU et prédomine aux pôles (surtout supérieur), plus fréquent avant l'âge de 4 ans.

3- SCINTIGRAPHIE :

La scintigraphie DMSA est réalisée à distance de l'épisode aigu, quel que soit le stade du RVU, à la recherche d'une cicatrice parenchymateuse, elle permet également d'étudier la fonction rénale.

4- UIV:

Elle n'est indiquée qu'en pré opératoire et permet surtout de rechercher des signes de néphropathie de reflux : cicatrice segmentaire au niveau du parenchyme rénal avec atrophie corticale, amincissement de la papille en regard et élargissement du calice correspondant. Il existe une prédominance bipolaire des lésions (annexe 4). Elle objective également les variantes ou malformations associées.

5- URO IRM :

Elle tend actuellement à remplacer l'UIV et la scintigraphie puisqu'elle fournit à la fois des données morphologiques et fonctionnelles.

IV- SYNDROME DE LA JONCTION PYÉLO-URÉTÉRALE (SJPU) :

C'est une affection congénitale fréquente découverte à la période anténatale (échographie), néonatale (masse abdominale) ou chez l'enfant (infections urinaires à répétition, hématurie à la suite d'un traumatisme minime, douleurs abdominales).

Elle est plus fréquente du côté gauche, bilatérale dans 10 à 20 % des cas.

1- ÉCHOGRAPHIE DOPPLER :

- Dilatation des cavités pyélo calicielles, prédominant sur le pyélon, sans visualisation de l'uretère réalisant au maximum une hydronéphrose (annexe 5).
- Amincissement de l'index cortical pour les formes évoluées.
- Doppler : augmentation des résistances au niveau des artères interlobaires, secondaire au syndrome obstructif.

2- U.I.V:

- Syndrome obstructif avec retard de sécrétion et néphrographie croissante, persistante et retard d'excrétion avec opacification de cavités pyélo calicielles dilatées et distendues.
- Diminution d'épaisseur du parenchyme rénal pour les formes évoluées.
- Opacification faible de l'uretère homolatéral.
- Le SJPV à minima réalise un aspect joufflu du bassinot avec un bord inférieur convexe. L'examen est optimisé par l'épreuve d'hyperdiurèse au Lasilix.

Cette même sémiologie est retrouvée dans l'uro IRM.

3- SCINTIGRAPHIE :

La scintigraphie MAG3 permet une étude fonctionnelle relative des deux reins, tout en affirmant le caractère obstructif de l'uropathie.

V- VALVES DE L'URÈTRE POSTÉRIEUR :

Elles consistent en un obstacle membraneux congénital, de découverte anté ou post natale (jet urinaire faible, dysurie, insuffisance rénale).

1- ÉCHOGRAPHIE :

- Forme à révélation anté ou néonatale : vessie distendue, de siège abdominal, à paroi épaissie, irrégulière avec diverticules, possible visibilité de la béance de l'urètre postérieur, dilatation urétéro pyélo calicielle bilatérale avec cortex rénal aminci, ascite urinaire possible, oligoamnios pour la forme anténatale.
- Forme à révélation tardive : vessie de taille variable (volumineuse ou petite rétractée), cortex rénal très aminci dans les formes sévères.

2- CYSTOGRAPHIE PAR VOIE SUS-PUBIENNE OU RÉTROGRADE :

- L'obstacle apparaît sous forme d'une incisure au niveau de la jonction urètre prostatique-urètre membraneux. Cette incisure, contrairement à celle de l'aponévrose moyenne du périnée, persiste pendant la miction et est associée à une réduction du calibre de l'urètre d'aval avec faiblesse du jet.
- L'urètre sus-jacent est dilaté.
- Le veru montanum est effacé.
- L'urètre d'aval est filiforme.
- L'association à un RVU est fréquente.

3- AUTRES EXAMENS :

L'UIV et la scintigraphie permettent l'évaluation de la fonction rénale. Elles peuvent être remplacées par l'uro IRM fonctionnelle.

VI- MÉGA URETÈRE PRIMITIF :

Il s'agit d'une dilatation urétérale due à une sténose primitive du bas uretère, ce qui permet d'éliminer les mégas uretères reflnants ou secondaires à un obstacle vésical ou sous vésical. La bilatéralité est possible, la prédominance est gauche et masculine.

1- ÉCHOGRAPHIE :

Elle montre une dilatation urétéro pyélo calicielle que rien ne permet de distinguer du RVU grade IV ou V.

2- UIV:

La sémiologie est celle du syndrome obstructif avec :

- Retard de sécrétion.
- Opacification secondaire des cavités qui sont dilatées et distendues.
- Uretères sinueux, très dilatés avec aspect en « queue de radis » du bas uretère.
- L'aspect en « queue de radis » du bas uretère et la vidange urétérale non favorisée par la vidange vésicale permettent de faire le diagnostic différentiel avec le RVU.
- 3 types sont à distinguer (annexe 6)
 - * Type 1 : méga uretère ilio pelvien.
 - * Type 2 : dilatation modérée de l'ensemble des cavités sans sinuosités.
 - * Type 3 : dilatation importante de l'ensemble des cavités avec sinuosités.

3- CYSTOGRAPHIE RÉTROGRADE RADIOLOGIQUE :

Elle est utile pour éliminer une dilatation liée à un RVU ou pour détecter un RVU associé.

4- SCINTIGRAPHIE :

La scintigraphie est réalisée pour apprécier l'état du parenchyme, la fonction des reins ainsi que le caractère obstructif de l'uropathie.

5- URO IRM :

Elle tend actuellement à supplanter l'UIV et la scintigraphie.

VII- DUPLICITÉ PYÉLO-URÉTERALE :

Il s'agit d'un dédoublement pyélo urétéral complet, différent de la bifidité (dédoublement incomplet). L'uretère du pyélon supérieur croise l'uretère du pyélon inférieur pour s'aboucher plus bas. Il est souvent associé un RVU dans le pyélon inférieur et à une urétérocèle du pyélon supérieur (annexe 7). Les formes bilatérales sont possibles.

1- ÉCHOGRAPHIE :

- Rein augmenté de taille avec une colonne de Bertin hypertrophiée.
- Dilatation +/- importante du pyélon supérieur.
- Uretère large et sinueux le long du psoas.
- Urétérocèle : formation kystique à paroi fine, intra vésicale, en continuité avec l'uretère dilaté.
- Retentissement sur le parenchyme.

2- UIV:

- Axe du rein écarté du rachis, oblique en bas et en dedans.
- Nombre de calices incomplets, car non visualisés en totalité.
- Syndrome de masse polaire supérieur : zone claire ne prenant pas le PDC.
- Urétérocèle vésicale : lacune vésicale postérieure, ovoïde, à bords nets, en « tête de cobra ».

Cette même sémiologie est retrouvée dans l'uro IRM.

3-SCINTIGRAPHIE :

Elle est indiquée pour apprécier l'état du parenchyme et la fonction du rein.

VIII- DIVERTICULE :

Il peut être primitif comme le diverticule de Hutch de situation para urétérale sur vessie normale, responsable d'un RVU ou d'une obstruction urétérale ou le diverticule de l'ouraue. Il peut être secondaire à un obstacle sous vésical : valves de l'urètre postérieur, vessie neurologique ou post opératoire.

1- ÉCHOGRAPHIE :

C'est une image kystique en communication avec la vessie.

2- CYSTOGRAPHIE :

C'est une image d'addition invisible ou de faible volume en début d'examen, se remplissant en cours de miction, faisant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre.

IX- CONCLUSION :

Les uropathies malformatives sont une situation fréquente en pédiatrie. Leur découverte peut être anté ou post natale. L'échographie doit toujours être l'examen de 1^{ère} intention. Les autres moyens d'exploration ne seront indiqués qu'en seconde intention en fonction des données de l'échographie, selon les diagnostics suspectés, le traitement à mettre en place et l'indication opératoire. Le temps de la prise en charge traditionnelle des uropathies reposant sur l'échographie couplée à la cystographie rétrograde radiologique, à l'UIV et à la scintigraphie est révolu. Actuellement, ces quatre examens dont trois sont irradiants doivent être considérés au cas par cas, en commençant toujours par l'échographie et en privilégiant les techniques les moins irradiantes et les moins invasives.

ÉVALUATION FORMATIVE

1- Un petit garçon de 5 ans présente une infection urinaire à E.coli (1^{er} épisode), il a été traité par antibiothérapie.

* Quels examens sont demandés par son pédiatre au décours de cette infection ?

- a- UIV et scintigraphie
- b -échographie et UIV
- c- Échographie et UCR
- d- UCR et TDM
- e- Échographie et IRM

* Que doit-on impérativement vérifier avant de pratiquer l'un des examens sus cités ?

2- Voici un cliché d'UCR.

* De quelle pathologie s'agit-il ?

- a- Méga uretère primitif
- b- Valves de l'urètre postérieur
- c- RVU droit
- d- RVU gauche
- e- SJPU

* Comment classez-vous cette pathologie ?

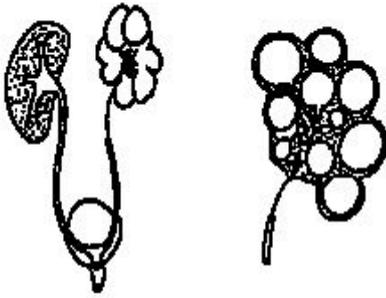
- a- Grade 1
- b- Grade 2
- c- Grade 3
- d- Grade 4
- e- Grade 5



Réponses :
Question 1 : Réponse : c
Question 2 : Réponse : d
ECBU négatif
Réponse : e

ANNEXES

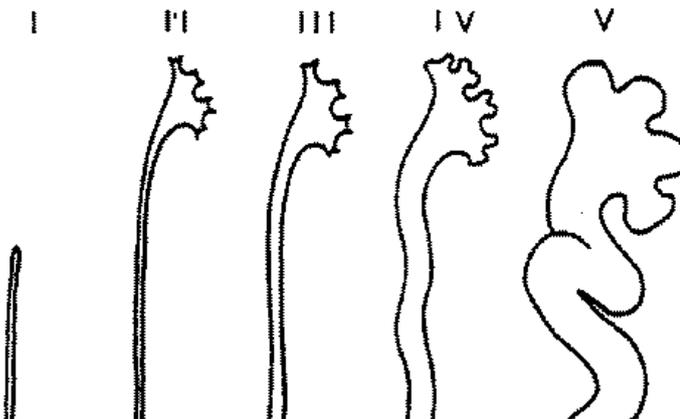
Annexe 1 : Dysplasie rénale multi kystique



Annexe 2 : Rein en « fer à cheval »



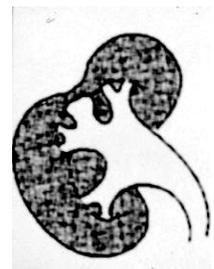
Annexe 3 : Classification internationale du reflux



Annexe 4 :

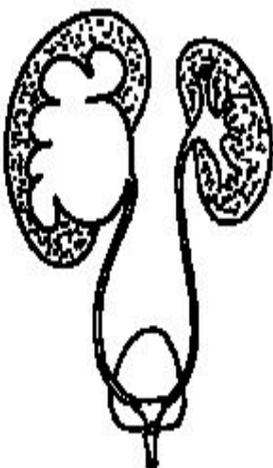


Rein normal

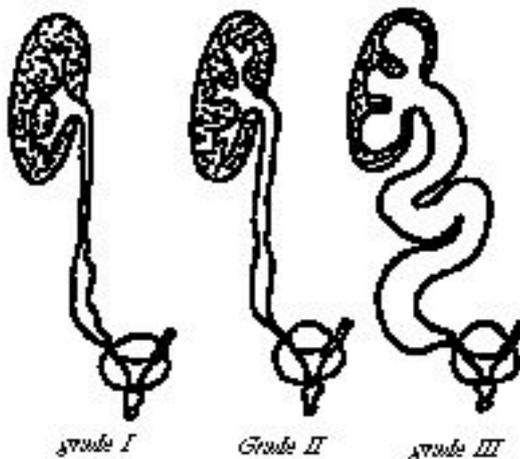


Rein de pyélonéphrite chronique

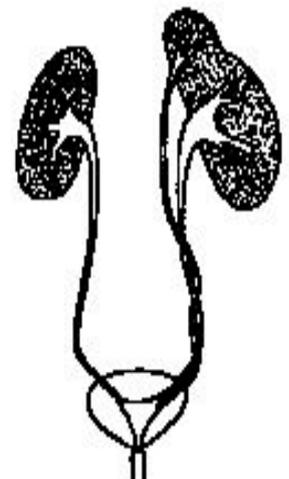
Annexe 5 : Syndrome de la jonction pyélo urétérale



Annexe 6 : Méga uretère primitif



Annexe 7 : Duplicité pyélo urétérale



INTRODUCTION À LA PATHOLOGIE GÉNÉTIQUE

Nous abordons dans ce module la pathologie génétique laquelle s'exprime essentiellement chez l'enfant. Reconnaître une pathologie d'origine génétique est important pour le médecin, quelle que soit sa spécialité, et ce dans les objectifs suivants :

- Instituer une thérapeutique dans le cas où elle est possible afin de prévenir ou de freiner l'évolution vers un handicap souvent lourd.
- Faire le diagnostic précis afin d'éviter la récurrence de la pathologie au sein de la famille.
- Proposer aux couples à risque une prévention efficace afin d'éviter la naissance d'enfants porteurs d'une pathologie lourde.

L'évolution moderne de la médecine nous impose la prise en charge de l'individu depuis sa naissance jusqu'à sa mort, mais également avant même sa naissance, c'est à dire en période anténatale.

La génétique est particulièrement importante dans l'étude des causes d'un grand nombre de maladies. Chaque maladie résulte de l'action combinée des gènes et de l'environnement, mais le rôle de la composante génétique peut être grand ou petit.

Dans ce module nous étudierons les syndromes malformatifs, les anomalies chromosomiques, le conseil génétique, le diagnostic prénatal et nous verrons quelques notions de génétique des populations indispensables à l'établissement d'un conseil génétique.

Le mariage entre cousins étant une habitude sociale fréquente dans notre population, le médecin généraliste devra être en mesure de prononcer un conseil génétique simple et surtout de reconnaître les circonstances difficiles d'un conseil génétique, situation dans laquelle il devra faire appel au spécialiste.

Nous rappelons que les bases fondamentales de la génétique ont été étudiées au premier cycle des études médicales.

OUTILS DE DIAGNOSTIC EN CYTOGÉNÉTIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Indiquez les différents outils de cytogénétique conventionnelle et moléculaire.
- 2- Citer les différents prélèvements pour la réalisation d'un caryotype.
- 3- Citer les différentes étapes de réalisation d'un caryotype standard.
- 4- Précisez les différents types de marquage chromosomique.
- 5- Écrire la formule chromosomique d'un caryotype normal, selon la nomenclature internationale.
- 6- Nomenclature internationale.
- 7- Faire la différence entre caryotype standard et caryotype haute résolution
- 8- Décrire le principe de la cytogénétique moléculaire et en citer les différentes techniques FISH, M-FISH/SKY, CGH et CGH arrays...
- 9- Distinguer les intérêts et limites de chaque outil de cytogénétique.

Connaissances préalables requises

Notions de biologie moléculaire : propriétés de l'ADN : dénaturation et hybridation, sonde...

Notions de biologie cellulaire : mitose – chromatine (interphase) – chromosome

1. INTRODUCTION :

La cytogénétique humaine est une discipline dont l'essor date de 1956, avec la détermination du nombre exact de chromosomes chez l'homme. Depuis les années 70, les différentes techniques de marquage des chromosomes ont considérablement amélioré la résolution et la sensibilité de l'analyse cytogénétique, permettant une meilleure compréhension des mécanismes chromosomiques et la détection d'anomalies chromosomiques fines.

Plus récemment, les multiples progrès ont permis le développement de nouvelles techniques de cytogénétique combinant à la fois les outils de la biologie moléculaire et de la cytogénétique classique donnant naissance à la cytogénétique moléculaire. Le pouvoir de résolution de ces techniques permet une analyse plus fine et plus précise de la structure des chromosomes.

2. LA CYTOGÉNÉTIQUE CONVENTIONNELLE :

2.1. LE CARYOTYPE STANDARD :

2.1.1. DÉFINITION :

Les chromosomes sont constitués d'une molécule d'ADN associée à de nombreuses protéines. Le chromosome représente la forme la plus condensée que prend la molécule d'ADN au cours du cycle cellulaire. Cette condensation maximale est atteinte au moment de la division cellulaire ou mitose et plus précisément en métaphase. A ce stade, le chromosome est constitué de deux chromatides sœurs réunies par un centromère dont la position définit les bras courts ou p et les bras longs ou q.

Le caryotype permet l'observation et la classification des chromosomes présents au cours de la métaphase de la mitose.

2.1.2. PRÉLÈVEMENTS :

Le caryotype peut être réalisé à partir de différents tissus :

- En postnatal :
 - Sang (Lymphocytes T) : tissu le plus souvent étudié. Le prélèvement de sang périphérique est recueilli stérilement sur un tube d'héparinate de lithium.
 - Peau : Fibroblastes
 - Gonades : Biopsie testiculaire

- En prénatal :
 - Villosités Chorales
 - Liquide amniotique
 - Sang fœtal
- En oncohématologie :
 - Moelle osseuse
 - Sang (Blastes)
 - Tissu tumoral

2.1.3. PROTOCOLE :

Certains tissus ont un taux de division spontané suffisant pour une analyse directe (moelle osseuse, villosités chorales, certaines tumeurs, etc.). Dans la majorité des cas, une culture cellulaire est indispensable.

a. La mise en culture :

Plusieurs conditions doivent être respectées afin d'obtenir une croissance cellulaire optimale, à savoir :

- **L'asepsie totale** : en effet la mise en culture se fait sous hotte aspirante. Si la culture est contaminée par des microorganismes, ceux-ci produisent des toxines qui peuvent causer l'échec de la culture.
- Le choix d'un **réceptacle adéquat** pour chaque type cellulaire : la culture des fibroblastes et des villosités chorales se fait dans des flacons de culture, celle des amniocytes se fait dans des flacons ou sur des lames fixées dans des cuves en plastique ; celle des lymphocytes se fait sur tubes coniques de 15 ml (tubes Rossignol).
- La reproduction, **in vitro**, la plus fidèle possible des **conditions d'environnement** de la cellule **in vivo**, c'est-à-dire : une incubation à 37 °C, un apport de gaz (95 % air et 5 % de CO₂), un milieu de culture vecteur d'éléments nutritifs et contribuant au maintien des constantes physico-chimiques (telles que le pH et l'osmolarité), des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération des lymphocytes T (PHA : phytohemagglutinine).

La durée de la culture est variable selon le type cellulaire considéré. Elle est de 72 heures pour les lymphocytes et de 10 à 15 jours pour les villosités chorales, amniocytes et fibroblastes.

La culture cellulaire en flacons doit être entretenue par le changement du milieu de culture qui consiste simplement à éliminer le milieu appauvri et le remplacer par du milieu frais.

b. Le blocage des cellules en métaphase :

On bloque les cellules en métaphase par ajout de la colchicine qui inhibe la polymérisation des tubulines en microtubules empêchant la formation du fuseau mitotique.

c. Le choc hypotonique :

Le choc hypotonique va, par pression osmotique, gonfler les cellules et disperser les chromosomes. La solution hypotonique la plus souvent utilisée est le chlorure de potassium (KCl).

d. La fixation :

Les constituants cellulaires sont ensuite fixés grâce à un fixateur. Le fixateur permet de préserver la morphologie de la cellule, stoppe toutes les fonctions cellulaires. Le fixateur le plus utilisé est le mélange méthanol-acide acétique (3 vol-1 vol) préparé extemporanément. On réalise au total 4 fixations.

e. L'étalement :

Le but de l'étalement est d'obtenir des chromosomes dispersés sans chevauchement. On laisse tomber quelques gouttes de la préparation obtenue sur une lame de verre dans des conditions bien particulières d'humidité et de température. L'idéal est d'étaler avec un taux d'humidité de 40-45% et une température entre 20-25°C. Les lames sont ensuite observées au microscope à contraste de phase afin d'évaluer la qualité de l'étalement.

f. Le marquage :

Une simple coloration au Giemsa permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et de leur indice centromérique.

Cependant cette technique n'est pas suffisamment précise et l'application des méthodes de banding permet de mettre en évidence au niveau de chaque chromosome une succession de bandes claires et sombres donnant un schéma propre à chaque chromosome. Ces subdivisions répondent à une nomenclature internationale : chaque bras chromosomique est divisé, selon sa taille, en une à quatre régions ; chaque région en bandes numérotées du centromère au télomère dont certaines sont subdivisées en sous-bandes (Figure 1).

On distingue plusieurs techniques de bandes :

- **Méthodes générales d'identification** : les bandes sont réparties sur toute la longueur des chromosomes.
 - * Bandes G obtenues par la dénaturation chimique à la trypsine.
 - * Bandes Q équivalentes aux bandes G basées sur une coloration spécifique par la moutarde de Quinacrine et une observation de la fluorescence émise par les chromosomes après irradiation ultra-violette.
 - * Bandes R obtenues grâce à la dénaturation thermique à 87 °C. Elles correspondent au schéma inverse des bandes G.
- **Marquage spécifique** d'un nombre réduit de structures : les centomères (bandes C), les télomères (bandes T) et les régions organisatrices nucléolaires (NOR).

Quel que soit le type de marquage utilisé, on réalise par la suite une coloration au Giemsa.

Le niveau de résolution chromosomique est théoriquement déterminé par le nombre de bandes par lot haploïde (c'est-à-dire pour 23 chromosomes). Un caryotype standard a une résolution de 300 à 550 bandes. Le caryotype standard permet de détecter les anomalies chromosomiques d'environ 10 Mb.

(1 mégabase = 1 million de paires de bases) soit la taille d'une bande chromosomique.

g. Observation au microscope et classement des chromosomes :

Après marquage, les lames sont observées au microscope optique relié à un ordinateur. Au minimum, 16 métaphases sont photographiées et analysées à l'aide d'un logiciel de saisie d'image et d'analyse.

Le caryotype humain normal comprend 46 chromosomes : 22 paires de chromosomes communs aux deux sexes, ou autosomes, et 2 chromosomes sexuels, XY chez l'homme et XX chez la femme. Les chromosomes appartenant à une même paire sont des homologues, ceux de paires différentes, des hétérologues. Les chromosomes sont classés selon :

- Leur **taille**, par ordre décroissant.
- La **position du centromère** (indice centromérique = rapport $p/(p+q)$) : on parle de chromosome métacentrique lorsque les deux bras ont des longueurs sensiblement égales, de submétacentriques lorsque le bras court est environ deux fois plus petit que le bras long et d'acrocentrique lorsque le bras court est quasi-inexistant (Figure 2).

Lorsqu'ils sont classés en fonction de leur taille et leur morphologie, les chromosomes humains peuvent se répartir en 6 groupes : A (1, 2, 3), B (4, 5), C (6 à 12 et X), D (13, 14, 15), E (16, 17, 18), F (19, 20) et G (21, 22, Y) (Figure 3).

Figure 3 : Classement des chromosomes selon la taille et la position du centromère en 7 groupes (avant l'avènement du marquage chromosomique).

Figure 1 : Idéogramme du chromosome X en bande R à une résolution de 400 bandes

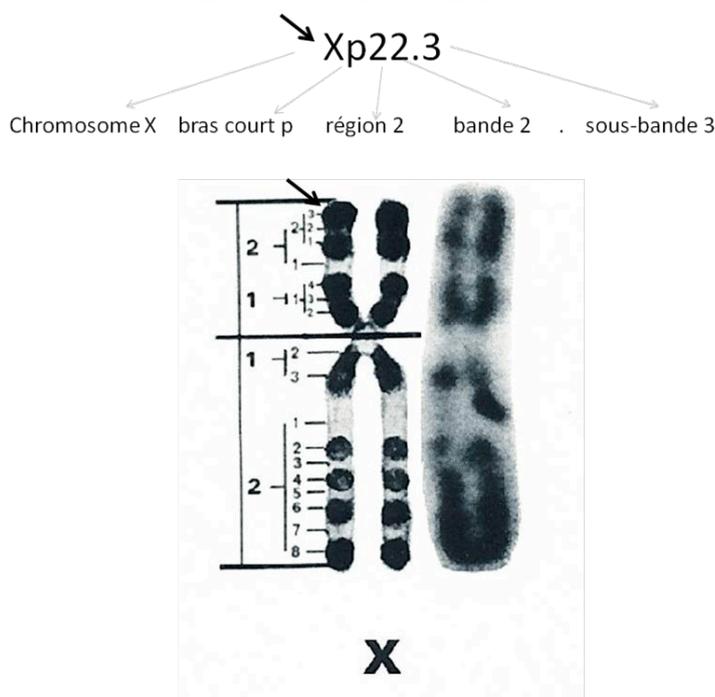
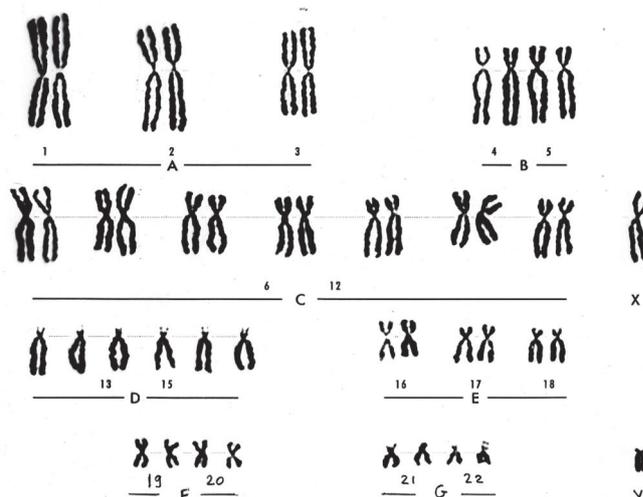
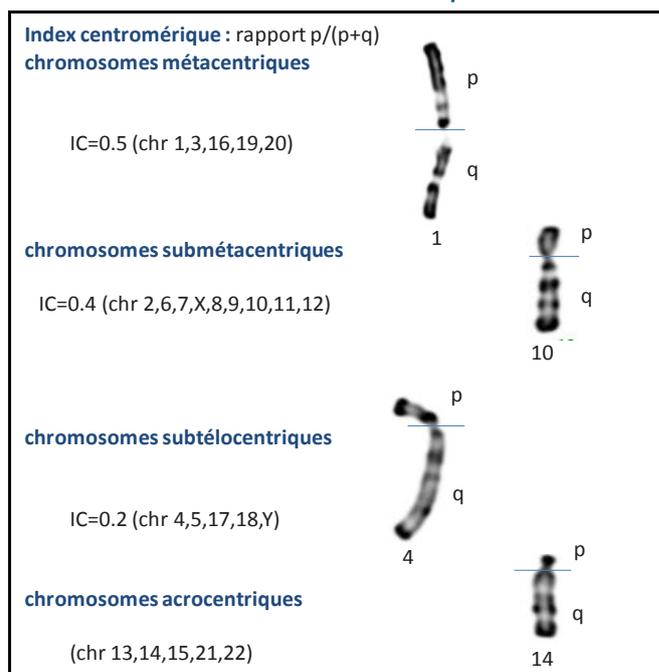


Figure 2 : Les différents types de chromosomes en fonction de l'indice centromérique.



- Le marquage : la succession, la dimension et l'intensité des bandes qui sont caractéristiques de chaque chromosome (Figure 4).

🔗 Nomenclature

Après classement des chromosomes, il est possible de déduire la formule chromosomique selon une nomenclature internationale définie. Il est indiqué successivement le nombre total de chromosomes suivi d'une virgule, les chromosomes sexuels, et l'anomalie de nombre ou structure chromosomique quand elle existe. La formule chromosomique normale s'écrit : 46,XX ou 46,XY.

2.2. LE CARYOTYPE EN PROMÉTAPHASE (OU HAUTE RÉOLUTION) :

Permet l'étude des cellules en prométaphase (fin de prophase ou début de métaphase), stade où le chromosome n'a pas atteint son maximum de condensation : le chromosome sera ainsi plus déroulé.

La technique repose sur la synchronisation des cultures associée à l'incorporation d'analogues de bases (bromodésoxyuridine ou BrdU). Cette technique permet d'améliorer la résolution du caryotype et d'observer de 600 à 1000 bandes par lot haploïde d'où la naissance de la cytogénétique de haute résolution ou microcytogénétique permettant de déceler des anomalies pouvant passer inaperçues en techniques classiques. La résolution du caryotype haute résolution est de 5 à 3 Mb (Figure 5).

Figure 4 : caryotype normal en bande R : 46,XY

(Service des maladies congénitales et héréditaires, hôpital Charles Nicolle, Tunis).



Figure 5 : Caryotype en haute résolution en bande R (environ 850 bandes).



3. LA CYTOGENETIQUE MOLECULAIRE :

La cytogénétique moléculaire est une méthode plus récente d'analyse du génome qui utilise à la fois les outils de la biologie moléculaire et de la cytogénétique. Elle se situe à une échelle de résolution intermédiaire entre ces deux disciplines.

3.1. PRINCIPE :

Les différentes techniques de cytogénétique moléculaire sont basées sur la capacité de l'ADN à se dénaturer et se renaturer (hybridation). Ces techniques nécessitent des sondes spécifiques de la séquence cible à étudier, un système de marquage de la sonde, un système de révélation, et un système de capture.

DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE CYTOGÉNÉTIQUE MOLECULAIRE :

3.2.1. ÉTUDE CIBLÉE DU GÉNOME : L'HYBRIDATION IN SITU FLUORESCENTE (FISH) :

• Principe :

La FISH permet de détecter des séquences génomiques cibles. Elle repose sur le principe de l'appariement homologue de deux brins d'ADN complémentaires, ce qui se traduit par la fixation d'une sonde au niveau de sa séquence spécifique dans le génome. Elle utilise des sondes marquées par un fluorochrome qui permet leur observation au microscope.

• Protocole :

- **La première étape** de l'hybridation in situ fluorescente consiste en une dénaturation thermique de l'ADN cible et de la sonde si cette dernière est sous forme d'ADN double brin.
- **La deuxième étape** consiste en l'hybridation de la sonde sur l'ADN cible à 37 °, après traitement par un agent dénaturant (formamide) pendant une durée variable selon le type de sonde utilisée (quelques heures à quelques jours)
- **La troisième étape** correspond au lavage qui a pour but d'éliminer les hybridations non spécifiques par l'action de la chaleur dans un milieu dont la salinité est ajustée.
- **La quatrième étape** correspond à la révélation de l'hybridation qui peut être directe ou indirecte grâce à des protéines spécifiques (molécules « signal ») couplées à des fluorochromes et à la contre-coloration du support chromosomique.
- **La cinquième étape** est une étape de lecture microscopique, après hybridation les lames sont analysées à l'aide d'un microscope à épifluorescence muni de filtres adéquats en rapport avec les fluorochromes utilisés (étape 4). L'hybridation est décelée par la présence de signaux fluorescents : la présence, le nombre et la position de ces derniers permettront de préciser la nature du remaniement chromosomique présent (anomalie de nombre ou de structure).

• Les différents types de sondes (Figure 6):

- Peintures chromosomiques (spécifiques d'un chromosome entier)
- Sondes locus spécifiques correspondant à un petit fragment chromosomique
- Sondes télomériques
- Sondes centromériques

• Sur quoi hybrider ?

- Métaphases

- Après culture de lymphocytes
- Après culture de moelle osseuse
- Après culture de fibroblastes
- Possiblement sur tout tissu qui prolifère

- Noyaux

- Amniocytes
- Lymphocytes
- Cellules buccales

- Coupes histologiques

• Intérêt :

L'intérêt principal de cette technique tient au fait que la sonde est capable de se fixer sur sa séquence cible aussi bien sur des chromosomes métaphasiques que sur des noyaux cellulaires en interphase. La cytogénétique moléculaire intéresse tous les domaines de la cytogénétique (post et prénatale) et l'analyse des anomalies acquises (oncohématologie, tumeurs solides).

En cytogénétique constitutionnelle postnatale :

- Caractérisation d'une anomalie (Approche par une orientation cytogénétique)

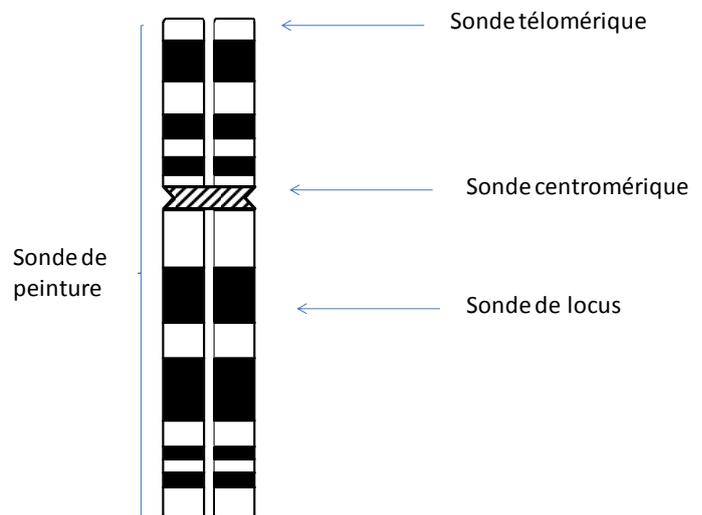
Un des principaux champs d'application de la FISH est l'étude des remaniements chromosomiques de structure. Dans un grand nombre de cas la cytogénétique conventionnelle suffit à l'identification a des aberrations de structure, mais elle présente des limites notamment quand le banding chromosomique ne permet pas de reconnaître avec précision l'origine d'une partie ou région chromosomique : chromosomes surnuméraires de petite taille, chromosomes en anneaux, translocations et insertions de petite taille...

Dans ces cas l'utilisation de sondes spécifiques sera d'une aide précieuse pour l'établissement de la formule chromosomique, le choix se fera sur la base d'arguments cliniques et/ou profil du marquage chromosomique par les différentes méthodes classiques.

- Recherche d'un syndrome microdélétionnel connu (Approche par une orientation clinique spécifique)

Les syndromes microdélétionnels ont été définis comme la présence de pertes de fragments chromosomiques de petite taille (< 3 Mb) décelable uniquement par l'utilisation des techniques de haute résolution ou de cytogénétique moléculaire.

Figure 6 : Les différents types de sondes.



laire. Pour la recherche de microdélétion, la bonne connaissance de l'expression phénotypique de ces pathologies est nécessaire pour orienter le choix de la sonde à utiliser comme la microdélétion 22q11 du syndrome de DiGeorge, 7q11.23 du syndrome de Williams ou 4p16.3 du syndrome Wolf Hirschhorn.

☑ Approche sans orientation clinique dans le cadre du retard mental :

La recherche de la cause d'un retard mental inexplicé après épuisement des moyens cliniques et paracliniques classiques peut amener à l'utilisation de techniques spécialisées comme la FISH subtélomérique.

☑ *En cytogénétique constitutionnelle prénatale :*

Puisque le dénombrement peut se faire directement dans des noyaux en interphase, cette technique permet de rechercher les principales anomalies de nombre sur liquide amniotique ou villosités chorales : aneuploïdies des chromosomes 13, 18, 21, X et Y qui correspondent à 70 à 80 % des anomalies chromosomiques détectées après amniocentèse et à 95 % de toutes les anomalies présentes à la naissance sans passer par l'étape de culture et donc de rendre le résultat en 24 à 48 heures.

- *En cancérologie :*

La FISH a permis de mieux appréhender la caractérisation des nombreux remaniements chromosomiques et souvent complexes observés dans les tumeurs. Les préparations chromosomiques obtenues sont dans un certain nombre de cas de tumeurs de mauvaise qualité et ne permettent pas une bonne reconnaissance des chromosomes rendant l'analyse cytogénétique imprécise ou incomplète.

La FISH peut dans ces situations particulières affiner l'analyse par la capacité de cette dernière à étudier un grand nombre de cellules et de chromosomes sur la même préparation.

Les remaniements décelés auront non seulement un double intérêt diagnostique et pronostique, mais également permettront le suivi de la pertinence de la thérapie mise en place.

-• **Limites :**

- Il s'agit d'une étude non globale du génome
- En cas d'insertion chromosomique, les sondes de peinture ne permettent pas de déterminer la région chromosomique impliquée

3.2.2. ÉTUDE GLOBALE DU GÉNOME :

a. La multi-FISH (M-FISH) et le caryotype spectral (SKY) :

• *Principe :*

Le caryotype multicolore ou Multi-FISH (M-FISH) permet la visualisation simultanée de tous les chromosomes en une seule hybridation. Avec cette technique, chaque paire de chromosomes est colorée différemment par une combinaison de fluorochromes unique. Les chromosomes peuvent être analysés séparément par des filtres spécifiques de chaque fluorochrome (M-FISH) ou grâce au caryotype spectral (Spectral Karyotyping : SKY) qui permet l'analyse simultanée de tous les fluorochromes.

• *Intérêts :*

La M-FISH/SKY permet :

- Une analyse globale du génome
- L'étude des caryotypes complexes (surtout en hématologie)
- Identification des marqueurs même en mosaïque

• *Limites :*

- Ne détecte pas les anomalies intrachromosomiques
- Ne précise pas finement la localisation de l'anomalie chromosomique
- Niveau de résolution 2-3 Mb
- N'est pas accessible à toutes les équipes (coût élevé)

b. L'hybridation génomique comparative (CGH) :

• *Principe :*

Mise au point par D. Pinkel et collaborateurs au début des années 90, la CGH ou hybridation génomique comparée, a pour principe la comparaison entre deux ADN, d'un patient et d'un témoin, marqués par des fluorochromes différents et co-hybridés sur les métaphases d'un sujet normal. Après numérisation des signaux obtenus, un rapport R des différentes intensités (patient sur témoin) sera calculé le long de l'axe longitudinal de chaque chromosome à l'aide d'un logiciel. Ceci est réalisé pour chaque bande chromosomique pour toutes les paires chromosomiques.

Si R est compris entre 0,8 et 1,2 il sera considéré normal. En dehors de cet intervalle, il s'agira d'une perte (délétion) ou d'un gain (duplication/trisomie). Si $R < 0.8$ ou d'un gain (duplication/trisomie) si $R > 1.2$ (Figure 7a).

Intérêt :

La CGH est une technique globale d'étude du génome. Cette technique a permis de s'extraire de l'analyse morphologique des chromosomes d'un patient en analysant son contenu global en ADN.

Limites :

- Ne permet pas de déceler les remaniements chromosomiques équilibrés
- Ne met pas en évidence les anomalies en faible mosaïque
- La résolution de la CGH sur métaphases reste celle de la bande chromosomique (5–10 Mb).

Cette technique est délaissée au profit de la CGH arrays.

La cytogénétique sur puces à ADN (CGH-arrays)

Principe :

La CGH array est basée sur le même principe que la CGH classique. Il s'agit de déposer sur une lame en des puits différents des milliers de fragments d'ADN, représentant une partie plus ou moins importante du génome, appelées sondes. Une même quantité d'ADN témoin et d'ADN patient marquée par deux fluorochromes différents sont par la suite déposées sur la lame. Le rapport de fluorescence n'est plus calculé selon l'axe du chromosome, mais pour chaque sonde. L'interprétation est de ce fait beaucoup plus rapide et automatisable (Figure 7b).

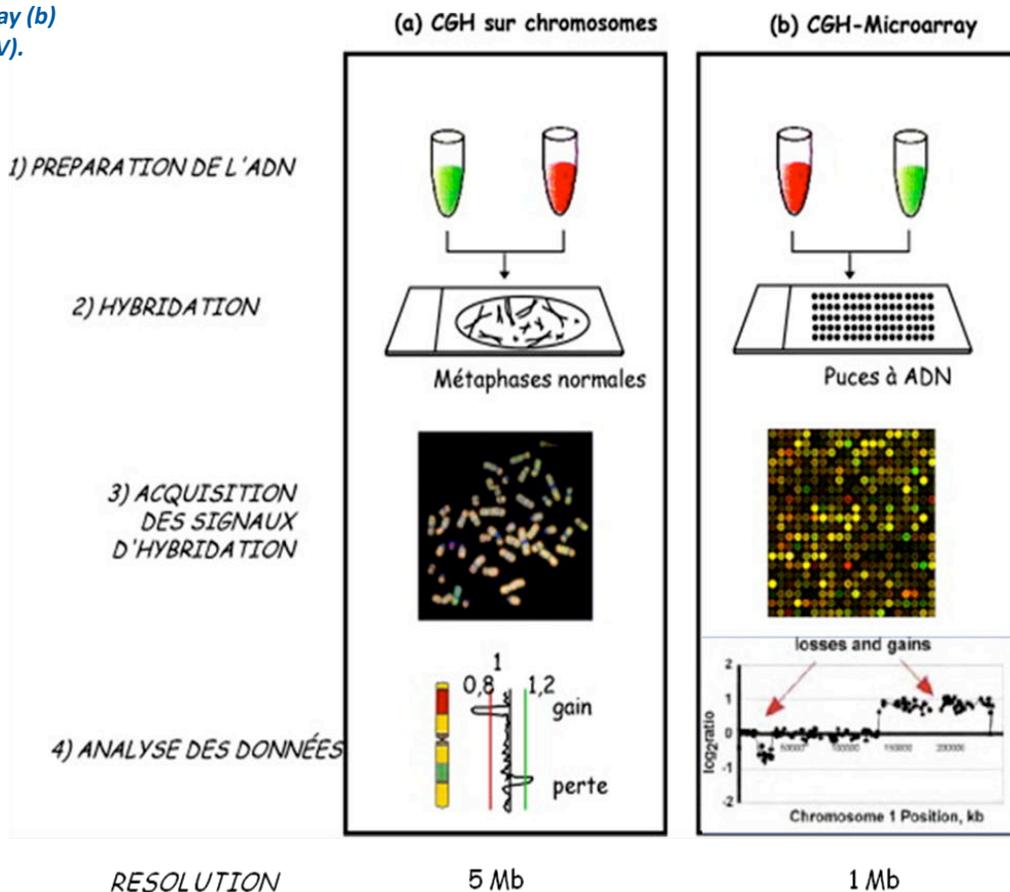
Intérêts :

La CGH-array (puces ADN) permet une approche à la fois globale et hautement résolutive.

Caractérisation d'anomalies cytogénétiques : La CGH-array permet la détermination précise des points de cassure et la taille exacte d'une anomalie chromosomique. Elle permet ainsi d'établir la corrélation génotype-phénotype. La caractérisation d'anomalies de petites tailles permettra de réaliser une approche gène candidat plus ciblée et de mettre en évidence des gènes intervenant au cours du développement. La CGH-array permet aussi de rechercher de très petits déséquilibres chromosomiques dans le cadre de translocations apparemment équilibrées chez des patients présentant un phénotype anormal.

Détection de microremaniements : La CGH permet de détecter des remaniements subtélomériques chez des patients présentant un retard mental syndromique inexplicé et pour lesquels le caryotype et l'analyse des extrémités subtélomériques en FISH n'avaient pas montré d'anomalies. Cette technique permet également d'identifier un locus d'intérêt dans des pathologies où les approches de génétique classique par analyse de liaison sont inefficaces.

Figure 7 : Principe de la CGH (a) et de la CGH array (b) (d'après Malan V).



Le clonage rapide des points de cassures d'une translocation : il est ainsi possible de détecter une délétion ou une duplication, mais aussi de déterminer si le point de cassure interrompt un gène.

- *Limites :*

- La résolution est fonction de la taille et de la distance entre deux sondes
- Ne détecte pas les faibles mosaïques (de moins de 20 %)
- Ne permet pas de détecter les remaniements équilibrés
- La CGH-Array met en évidence des variations parfois difficiles à interpréter (polymorphisme/pathogène)
- Le coût de l'analyse est élevé, mais il l'est de moins en moins.

4. CONCLUSION

La cytogénétique conventionnelle ou classique et la microcytogénétique ou cytogénétique de haute résolution ont des limites dans la détection des remaniements chromosomiques, de l'ordre de 10 à 15 Mb et de 3 à 5 Mb respectivement. Pour répondre à ces contraintes, elles pourront être complétées par la technique FISH, plus résolutive. Cependant, cette dernière ne permet pas l'exploration de la totalité du génome et sera donc complétée si nécessaire par la CGH-array qui prend de plus en plus d'essor, en raison de sa grande résolution.

Le choix de la technique convenable dépendra de l'indication, de l'anomalie chromosomique suspectée et des moyens disponibles.

LES MALADIES PAR ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Interpréter les résultats d'un caryotype anormal.
- 2 - Décrire les différentes anomalies de nombre et de structure des chromosomes.
- 3- Reconnaître les principaux signes cliniques de la Trisomie 21, du syndrome de Turner, et du syndrome de Klinefelter.
- 4- A l'aide d'exemples, démontrer qu'une anomalie chromosomique peut être transmise par un parent cliniquement sain.
- 5- En dehors du syndrome polymalformatif, reconnaître les différentes manifestations phénotypiques d'une aberration chromosomique.
- 6- Connaître les indications du caryotype.

Connaissances préalables requises

Le processus de division cellulaire : méiose I et II

DEFINITION DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES :

Une aberration chromosomique est une anomalie portant sur un ou plusieurs chromosomes. La première anomalie a été décrite par Lejeune en 1959 : la trisomie 21 (3 chromosomes 21).

On distingue :

1.1. LES ANOMALIES DE NOMBRE :

L'étude du caryotype montre que le nombre de chromosomes est dans ce cas différent de 46.

* En excès :

- **47** chromosomes : c'est la trisomie (exemple la trisomie 21)
- **48** chromosomes, **49** chromosomes...
- **69** chromosomes : c'est la triploïdie, dans ce cas chaque chromosome existe en 3 exemplaires au lieu de 2.

* En défaut :

- 45 chromosomes : c'est la monosomie.

Ces anomalies de nombre peuvent porter aussi bien sur les autosomes que sur les chromosomes sexuels.

1.2. LES ANOMALIES DE STRUCTURE

Le nombre des chromosomes est respecté, mais un ou deux chromosomes ont une forme modifiée ainsi que leur garniture génique.

- * **En excès** : une partie de chromosome se trouve en triple exemplaire c'est la trisomie partielle.
- * **En défaut** : une partie de chromosome est perdue : c'est la monosomie partielle.
- * **Équilibrée** : dans ce cas l'ensemble du génome de l'individu est intact : exemple déplacement d'une partie d'un chromosome sur un autre chromosome et donc un déplacement de gènes.

2.1. LES ANOMALIES DE NOMBRE

A. MALSÉGRÉGATION MÉIOTIQUE:

C'est le mécanisme le plus fréquent, elle correspond à une anomalie de la séparation des chromosomes homologues au cours de la méiose. Elle peut avoir lieu à la **méiose I ou II**, avec un chromosome en excès ou en défaut et toucher n'importe quel chromosome.

Le gamète obtenu est anormal et s'il est fécondé, l'individu qui en sera issu portera l'anomalie dans toutes ses cellules et son caryotype sera **homogène**.

Certaines trisomies portant sur des chromosomes autosomaux sont viables, d'autres sont létales.

Les monosomies totales portant sur les chromosomes autosomaux sont toujours létales.

Pour les chromosomes sexuels, les trisomies ne sont pas létales. La monosomie X est viable par contre la monosomie Y est létale.

B- MALSÉGRÉGATION MITOTIQUE:

La non-séparation des chromosomes homologues porte sur les cellules somatiques en division : c'est à dire au stade post-zygotique. Dans ce cas, seul le tissu issu du clone cellulaire où a lieu la malségrégation présentera l'anomalie chromosomique. Le caryotype de l'individu sera donc non homogène, mais en **mosaïque**.

C- EXCÈS D'UN GÉNOME :

C'est le cas de la triploïdie qui résulte d'une fécondation retardée, ovule vieilli ou surmature, le mécanisme est soit une polyspermie ou une non-expulsion du globule polaire.

2.2. LES ANOMALIES DE STRUCTURE (Figure 8)

Le mécanisme à la base de toutes ces anomalies correspond aux cassures chromosomiques avec recollement anormal des fragments cassés pouvant s'accompagner ou non de perte de matériel génétique.

A. ANOMALIES PORTANT SUR UN CHROMOSOME :

a.1. Délétion partielle : C'est la perte d'une portion d'un chromosome.

- Terminale, secondaire à une cassure.
- Interstitielle, secondaire deux cassures.

a.2. Chromosome en anneau :

À la suite d'une double cassure intéressant les 2 extrémités du chromosome, il y a recollement anormal des 2 parties terminales donnant ainsi un aspect en anneau au chromosome qui perd sa forme en bâtonnet.

a.3. Duplication :

Correspond à la répétition d'une partie du chromosome, elle est généralement secondaire à un crossing-over inégal entre chromosomes homologues.

a.4. Isochromosome :

Correspond à la duplication d'un bras de chromosome, l'un des 2 bras existe en double et constitue la totalité du chromosome

Cette anomalie est secondaire à une division transversale (anormale) du centromère.

a.5. Inversion :

À la suite de deux cassures survenues au niveau d'un chromosome, il y a rotation de 180° du fragment situé entre les 2 cassures et recollement. Dans ce cas le sens de succession des gènes sera inversé.

On distingue deux types d'inversion :

- **Inversion paracentrique** : les deux cassures se font sur un même bras chromosomique épargnant ainsi le centromère
- **Inversion péricentrique** : les deux cassures se font de part et d'autre du centromère. La région inversée comprendra donc le centromère.

a.6. Sites fragiles :

Correspondent à des endroits au niveau du chromosome qui sont le siège de cassures. Ils apparaissent sous forme de lacunes au niveau de sites de plusieurs chromosomes. Ces sites peuvent être précis et avoir un siège spécifique ou pas.

Beaucoup de ces sites sont connus pour être des variants héréditaires ; le seul site fragile connu pour avoir une implication clinique est le site X fragile en Xq27.3.

B. REMANIEMENTS INTERCHROMOSOMIQUES :

L'anomalie de structure concerne plus d'un chromosome à la fois.

b.1. Translocation :

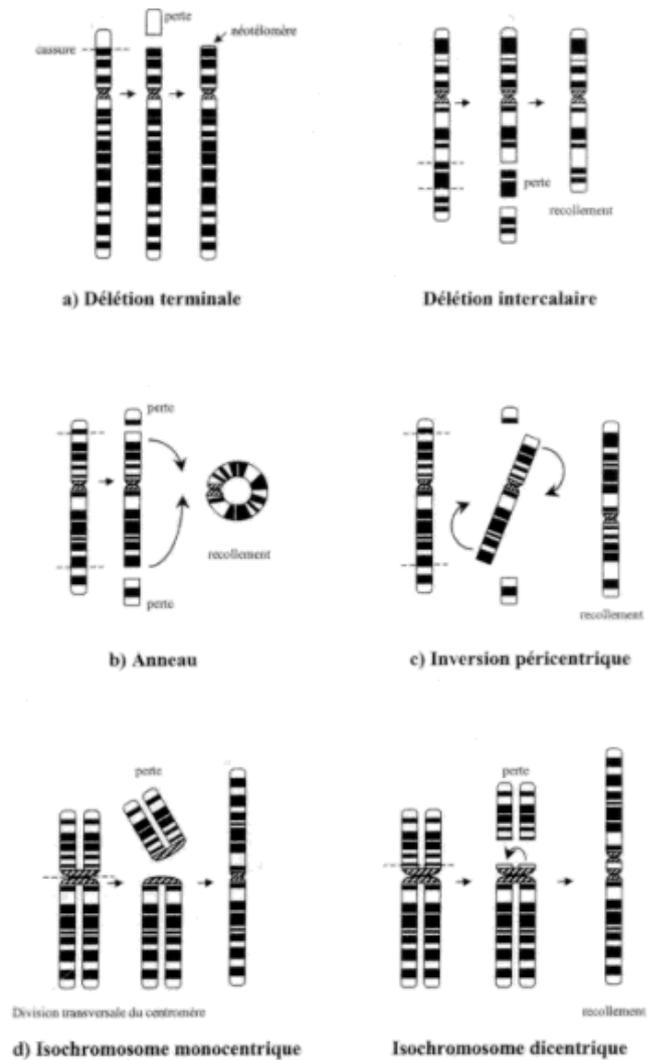
Correspond au transfert d'un segment de chromosome sur un autre chromosome entraînant un déplacement des gènes.

- **Translocation simple ou insertion** : Passage d'une partie de chromosome sur un autre (un seul sens).
- **Translocation réciproque** : correspond à un échange de portions entre chromosomes non homologues.
- **Translocation robertsonienne ou par fusion centrique** : C'est la translocation la plus fréquente et concerne les chromosomes acrocentriques. Il y a fusion des bras longs de deux chromosomes acrocentriques avec perte de leurs bras courts respectifs : exemple : translocation (13 ; 14).

b.2. Échange de chromatides soeurs (SCE : Sister Chromatid Exchange)

Correspond à un échange de parties entre chromatides sœurs au cours de la division cellulaire entraînant un déplacement de gènes.

Figure 8 : Mécanisme des différentes anomalies de structure



3. ÉPIDÉMIOLOGIE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

3.1. FRÉQUENCE

3.1.1. A la naissance :

0,6 à 1,2 % des nouveau-nés présentent une aberration chromosomique dont 92 % ont une expression clinique et 8 % correspondent à une anomalie équilibrée.

Les anomalies qui ont une expression phénotypique sont dans environ 90 % des cas, des anomalies de nombre et pour les 10 % restant des anomalies de structure.

Une anomalie chromosomique est équilibrée si le complément chromosomique possède un contenu normal d'information génétique.

Une anomalie est déséquilibrée s'il y a addition ou perte d'information génétique.

3.1.2. Pour les avortements spontanés :

60 % d'entre eux sont secondaires à une aberration chromosomique.

3.1.3. Fréquence des aberrations chromosomiques :

La fréquence est stable dans les différentes régions du monde et dans les différentes populations.

3.2. FACTEURS FAVORISANTS LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

La majorité des anomalies chromosomiques sont secondaires à une non-disjonction chromosomique. Les facteurs favorisant les anomalies de nombre sont :

- * **Âge parental** : maternel en particulier, exemple la fréquence de la trisomie 21 est de 1/2500 chez les femmes de 20 ans et de 1/25 chez les femmes de plus de 45 ans.
- * **Substances mutagènes** : les radiations par exemple augmentent les risques de non-disjonction.
- * **Certaines maladies auto-immunes.**
- * **Existence de gènes prédisposant à la non-disjonction**, à l'origine des formes familiales de trisomie 21 libre par exemple.

Les facteurs favorisant l'apparition des anomalies de structure sont :

- * **Substances chimiques mutagènes**
- * **Certains virus** entraînant une fragmentation chromosomique
- * **Existence d'une anomalie chromosomique équilibrée** chez l'un des 2 parents au moins.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

4.1. SYNDROME MALFORMATIF :

Devant tout syndrome malformatif, surtout en cas de polymalformation, il faudrait éliminer une anomalie chromosomique.

4.1.1. SYNDROME DYSMORPHIQUE :

Certains signes sont évocateurs de cette pathologie :

a. Distance intercaronculaire interne (entre les 2 yeux) : normalement, doit être égale à l'ouverture palpébrale. Elle peut être :

- * élevée : hypertélorisme
- * diminuée : hypotélorisme

b. Épicanthus : ébauche d'une 3^{ème} paupière latérale.

c. Obliquité des fentes palpébrales :

- * en haut et en dehors
- * en bas et en dedans

d. Racine du nez :

- * souvent aplatie (ensellure nasale)
- * peut être haute

e. Forme du nez : en bec, retroussé...

f. Bouche :

- * état du palais
- * existence de fentes faciales (lèvre et palais) : fente labiale, fente palatine

g. Forme et taille du menton :

- * micrognathisme
- * rétro ou prognathisme

h. Oreilles

- * forme, taille
- * implantation

4.1.2. ANOMALIES DES EXTRÉMITÉS :

a. Nombre de doigts : exemple polydactylie, agénésie partielle ou totale d'un doigt...

b. Forme des doigts : exemple clinodactylie

c. Anomalies palmaires : profondeur des plis, nombre de plis... peuvent être étudiés grâce aux dermatoglyphes qui correspondent à l'analyse numérique et qualitative des plis palmaires, plantaires et digitaux.

4.1.3. ANOMALIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

Fréquentes au cours des aberrations chromosomiques, on citera en particulier :

- Le myéloméningocèle : défaut de fermeture du tube neural.
- L'absence de fermeture du vertex que l'on rencontre dans la trisomie 13.
- L'anencéphalie.
- La microcéphalie et la macrocéphalie.

4.1.4. ANOMALIES VISCÉRALES :

Tous les viscères peuvent être touchés, en particulier : cœur, rein, tube digestif et organes génitaux externes.

4.2. SIGNES ASSOCIÉS AU SYNDROME MALFORMATIF :

4.2.1 TROUBLES NEUROLOGIQUES :

Les troubles neurologiques, presque constants dans les syndromes par anomalie chromosomique, portent essentiellement sur les autosomes. Il peut s'agir d'anomalie du tonus (hypotonie, hypertonie), convulsions, mouvements anormaux...

4.2.2. RETARD DE CROISSANCE :

Accompagne fréquemment les anomalies chromosomiques.

Ce retard statural et pondéral peut être observé dès la naissance posant le diagnostic d'un retard de croissance intra-utérin ou se manifester au cours du développement de l'enfant.

PROBLEME DE LA PUBERTÉ :

En particulier le retard pubertaire, s'observe aussi bien chez la fille que chez le garçon en cas d'anomalie des gonosomes ou chromosomes sexuels.

4.2.4. RETARD MENTAL :

Le retard mental est fréquent au cours des aberrations chromosomiques. Son degré est variable d'une pathologie à une autre et d'un patient à l'autre pour une même pathologie.

En conclusion : c'est l'association de signes malformatifs à des troubles neurologiques ou à un retard mental qui doit faire évoquer une étiologie chromosomique.

4.2.5. EXEMPLE DE SYNDROME MALFORMATIF :

a. la Trisomie 21 :

Anciennement dénommé syndrome de DOWN ou mongolisme. C'est en 1959 que Lejeune et coll. montrèrent l'existence de trois chromosomes 21 chez les sujets présentant un faciès caractéristique et un retard mental. Il s'agissait de la description de la première aberration chromosomique dans l'espèce humaine.

Fréquence :

1/700 naissances sous toutes les latitudes et dans toutes les ethnies, on observe davantage de garçons que de filles.

a.2. Clinique :

Le diagnostic repose sur l'association et la présence simultanée de différents éléments ; aucun d'entre eux n'ayant de valeur pris isolément :

- **Face-cou** : Faciès arrondi et aplati, peau lâche au niveau du cou, crâne sphérique et petit, occiput plat.
- **Yeux** : Fentes palpébrales obliques vers le haut et en-dehors ; épicanthus, paupières minces, cils rares, hypertélorisme.
- **Nez** : Court, épaté à racine aplatie (hypoplasie des os propres), narines ouvertes vers l'avant.
- **Bouche** : Petite, entrouverte, langue grosse (macroglossie) plicaturée (scrotale) souvent en protrusion, palais ogival.
- **Oreilles** : Petites, molles, arrondies, conduit auditif étroit.

La dysmorphie faciale est évidente chez le nourrisson, plus difficile à reconnaître chez le nouveau-né.

- **Peau** : Mate, sèche, marbrures fréquentes chez le nourrisson.
- **Tronc** : Hernies ombilicales, abdomen proéminent, distendu, bassin large, ailes iliaques écartées.
- **Membres** : Courts donnant une petite taille, mains larges et courtes, doigts épais et courts surtout le pouce et le 5^{ème} doigt, clinodactylie, pieds larges et courts, écart entre I et II avec sillon profond.

a.3. Malformations viscérales : fréquentes, on peut observer des malformations :

- **Cardiaques** : dans 50 % des cas le plus souvent à type de canal atrio-ventriculaire.
- **Digestives** : 1/3 des sténoses duodénales se voient chez les trisomiques 21.

a.4. Troubles neuropsychiques :

L'hypotonie axiale est un signe fondamental. C'est le seul signe neurologique chez le nouveau-né.

a.5. Évolution :

Avec l'âge, la dysmorphie s'atténue progressivement, l'hypotonie axiale et périphérique persiste. Les acquisitions motrices se font avec retard ; le retard intellectuel devient de plus en plus évident avec impossibilité de raisonnement abstrait (QI moyen = 50, pouvant atteindre 70 à 80).

Il faut souligner l'importance de la prise en charge dans le développement, la sociabilité et l'affectivité sont relativement bien conservées.

- Le développement staturo-pondéral est retardé et insuffisant (taille adulte : 1m50).
- La mortalité est fréquente dans les premiers mois en raison :
 - des cardiopathies.
 - d'une sensibilité accrue aux infections virales respiratoires.
 - des leucémies 20 fois plus fréquentes.
- Le vieillissement est précoce et rapide.
- la puberté est retardée, mais normale.
- Il n'y a pas de cas de paternité connue chez les garçons trisomiques.

a.6. Cytogénétique :

Présence de trois chromosomes 21 dans le noyau des cellules.

- Trisomie 21 libre :

Dans 95 % des cas, le sujet possède trois chromosomes 21 : soit 47 chromosomes dans toutes les cellules. Le caryotype est 47,XX,+21 ou 47,XY,+21

C'est la conséquence d'une malségrégation méiotique, le caryotype des parents est normal.

La fréquence de ce type de trisomie est fonction de l'âge maternel : 1/1100 avant 30 ans, de 1/100 à 1/40 de 40 à 44 ans.

Dans 8 % des cas, il existe une mosaïque très faible de trisomie 21 chez l'un des parents ou une anomalie de structure n'intéressant pas le chromosome 21 (effet inter chromosomique).

On propose un diagnostic prénatal aux femmes de **35 ans** dans certains pays.

Trisomie 21 par translocation :

Le sujet a 46 chromosomes. Il existe deux chromosomes 21 libres, le troisième est transloqué sur un autre acrocentrique (le plus souvent 14, mais aussi 13 ou 15, 21 ou 22). Ces formes représentent 3 % des trisomies. Dans ce cas, **il est impératif de faire le caryotype des parents :**

- S'il est normal, la translocation est dite **de novo**.
- S'il est anormal, **translocation par fusion centrique** chez l'un des parents

[rob(14; 21) ou rob(21; 22)...], on parle de translocation familiale. Le risque de récurrence dans ce cas est élevé. Le caryotype des frères et sœurs du proposant doit être fait.

- Trisomie 21 en mosaïque :

Il existe chez le sujet des cellules normales et des cellules ayant trois chromosomes 21 libres. Sa fréquence est de 2 % parmi les trisomies 21. La dysmorphie est moins accentuée, mais le pronostic psychique reste semblable à la forme homogène. Elle est secondaire à une **malségrégation mitotique post-zygotique**.

- Trisomie partielle du chromosome 21 :

Anomalie rare, le tableau clinique correspond à celui de trisomie 21, si la partie distale du chromosome 21 est présente en trois exemplaires.

b. La trisomie 13 :

La trisomie 13 est cliniquement très sévère, létale dans presque tous les cas avant l'âge de 6 mois. Le phénotype de la trisomie 13 comprend des malformations sévères du système nerveux central telle une holoprosencéphalie (défaut de séparation des ébauches des deux hémisphères cérébraux).

Un retard mental sévère et un retard de croissance sont présents. La dysmorphie faciale est importante avec une gueule-de-loup, une microphthalmie, un hypertélorisme, un front fuyant ou même une anophthalmie.

Une fente labiale et une fente palatine sont souvent présentes. Les mains et les pieds peuvent présenter une polydactylie post-axiale.

c. La trisomie 18 :

Le phénotype comprend un retard mental, un retard de croissance et souvent des malformations sévères du cœur.

La dysmorphie faciale comprend des oreilles faunesques, une micrognathie, une saillie occipitale. Il existe un chevauchement des doigts caractéristique, des pieds en piolet, un bassin étroit et le décès est souvent précoce.

4.3. TROUBLE DE LA CROISSANCE ET DE LA PUBERTÉ

À côté des perturbations de la croissance et de la puberté qui peuvent accompagner un syndrome polymalformatif, on peut observer au cours des anomalies des gonosomes des perturbations assez caractéristiques. Il s'agit essentiellement des syndromes de Turner et de Klinefelter.

4.3.1. SYNDROME DE TURNER :

a. Diagnostic clinique :

a.1. Chez le nourrisson :

Le diagnostic de syndrome de Turner peut être posé dès la naissance devant l'association des signes suivants :

- . Lymphœdème de la face dorsale des mains et des pieds.
- . Excès de peau sur la nuque.
- . Petite taille (45 à 47,5 cm) et petit poids (2500 à 2900 g).

a.2. Chez l'enfant et l'adolescent :

- **Taille** : petite taille définitive : moyenne 1m40 (1m25 à 1m50) (100 %).
- **Dysmorphie crâniofaciale** : Les signes les plus caractéristiques de la dysmorphie faciale sont :
 - Visage triangulaire.
 - Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors.
 - Épicanthus uni ou bilatéral (40 %).
 - Un ptôsis (16 %).

- Dents mal implantées.
- Voûte palatine très ogivale (80 %).
- Hypoplasie du maxillaire inférieur et rétrognathie (70 %).
- ~~Caractères~~ : anormaux, le plus souvent décollés (80 %).
- **Cou** :
 - Implantation basse des cheveux sur la nuque.
 - Cou court, nuque large (80 %).
 - Ptérygium colli (palmure cutanée allant de la mastoïde à l'épaule (50 %).
- **Thorax** :
 - Thorax large, en bouclier.
 - Écartement exagéré des mamelons (80 %)
 - Mamelons hypoplasiques.
- **Membres** :
 - Cubitus valgus ou autres anomalies du coude (70 %)
 - Anomalie du genou (Exostose tibiale moyenne (60 %)
 - Écartement du plateau tibial interne (signe de Kosowicz). S'observe à partir de 7 ans.
 - Métacarpiens (et/ou métatarsiens) courts surtout le IV^{ème} et V^{ème} métacarpiens (50 %).
- **Squelette** : Ostéoporose.
- **Peau et phanères** :
 - Nævi pigmentaires répartis sur le corps.
 - Ongles souvent hypoplasiques et convexes (70 %).
- **Organes génitaux** :
 - Phénotype féminin.
 - Organes génitaux externes infantiles.
 - Exceptionnellement hypertrophie clitoridienne.
 - Dysgénésie ovarienne.
- **Caractères sexuels secondaires** : absents.
- **Malformations viscérales** :
 - Rein : le plus souvent rein en fer à cheval, bassinnet double ou bifide (60 %).
 - Cœur : malformations cardio-vasculaires fréquentes le plus souvent coarctation de l'aorte.
- **Psychisme** :
 - Très souvent normal, QI moyen autour de 95
 - Parfois retard mental (10 %).

b. Évolution :

- Le lymphœdème congénital disparaît au cours de la 2^{ème} année.
- L'excès de peau sur la nuque se transforme en pterygium colli.
- Croissance très lente, pas de croissance pubertaire.
- Stérilité irrémédiable.

Dans l'ensemble, les malformations sont assez discrètes et l'espérance de vie est normale.

c. Examens complémentaires :

~~Examen~~ **Examen radiologique** : Anomalies squelettiques.

c.2. Examen endocrinologique :

- Absence d'œstrogènes.
- Élévation du taux de la FSH au-dessus de 400 UI.
- Taux sanguin des TSH, GH, et ACTH normaux.

c.3. Cœlioscopie :

- Atrophie des gonades qui sont réduites à des bandelettes fibreuses.
- Utérus hypoplasique.

c.4. Examen anatomopathologique :

- Absence de cellules germinales.
- Aucune formation folliculaire.
- Tissu fibreux rappelant l'aspect du stroma de la corticale ovarienne.

c.5. Urographie intraveineuse : Malformations rénales.

Cytogénétique :

L'établissement du caryotype est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

- Homogène

Observé chez environ 55 % des malades de formule 45,X.

L'étude des marqueurs génétiques montre que dans 76 % des cas l'X présent est d'origine maternelle.

- Variants chromosomiques

Observés dans 45 % des cas, ils peuvent être de nombre ou de structure.

- Mosaïque sans anomalie de structure :

La plus fréquente : 45,X/46,XX

Autres : 45,X/46,XX/47,XXX ou 45 X/47,XXX.

- Mosaïque avec anomalie de structure :

La plus fréquente : isochromosome pour le bras long de l'X homogène 46,X,i (Xq), ou en mosaïque 45,X/46,X,i(Xq).

Délétion du bras court 46 X,del(Xp) ou du bras long 46X,del(Xq); Anneau 45,X/46,X,r(X).

e. Traitement :

Traitement substitutif, œstrogénique à entreprendre dès la puberté (14 ans), qui va induire le développement des seins ; de la pilosité pubienne et axillaire ; des organes génitaux externes et une menstruation. Ce traitement ne doit pas être institué trop tôt pour éviter la soudure précoce des épiphyses. Le traitement a une grande valeur psychologique, il n'y a pas d'action thérapeutique sur la croissance.

Actuellement un traitement par les hormones de croissance est proposé à ces patientes.

4.3.2. SYNDROME DE KLINEFELTER :

a. Motifs de la consultation :

- **À la naissance** : le diagnostic du syndrome de Klinefelter est un événement exceptionnel.

- **Chez le jeune enfant** : le diagnostic est porté à cause de malformations associées non spécifiques (ectopie testiculaire, hypospadias, hypoplasie de la verge et des bourses).

- Le plus souvent le diagnostic est porté lors de la puberté (impubérisme, association petits testicules et grosse verge, troubles de l'érection, gynécomastie).

- **Stérilité.**

b. Diagnostic clinique :

- Testicules hypotrophiques.

- Dimensions de la verge normales.

- Pilosité peu fournie de type féminin au niveau du pubis, rare sur l'ensemble du corps.

- Gynécomastie unie ou bilatérale, elle ne se rencontre que dans 1/3 des cas.

- Stérilité constante.

- D'autres signes inconstants : musculature pauvre, peau fine, graisse de répartition gynoïde.

c. Cytogénétique :

L'établissement du caryotype est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

- Homogène : 47,XXY (syndrome de Klinefelter « classique ») 80 %.

- Variants chromosomiques : 20 %, il peut s'agir :

- d'une mosaïque : 46,XY/47,XXY (spermatogenèse + complète) ; 45,X/46,XY/47,XXY

- d'une surcharge Y associée : 48, XXYY ; 48, XXXY et mosaïques correspondantes (hypogonadisme, arriération mentale plus importante que dans les cas précédents).

d. Examens complémentaires :

Endocrinologie :

- Augmentation du taux d'excrétion de FSH ;

- Hypergonadotrophinurie.

d.2 Histologie testiculaire :

A la puberté, les tubes séminifères sont à disposition irrégulière, atrophiques et hyalinisés, à cellules de Sertoli uniquement.

d.3 Dermatoglyphes :

- Diminution du nombre de crêtes digitales avec augmentation de la fréquence des arches.

- Augmentation de la fréquence du pli palmaire transverse unique.

- Triradius axial déporté vers le bord cubital.

Évolution et pronostic :

- Mariage possible, mais impossibilité de procréation à cause de l'infertilité.
- Androgénothérapie faisable pour corriger les troubles du comportement sexuel (administrer de la testostérone sans dépasser la dose utile 100 mg toutes les 3 semaines sinon blocage des centres hypothalamiques).
- Amélioration du psychisme par suite d'interventions à visée esthétique : cure de la gynécomastie, poses de plasties testiculaires...

4.4. INSUFFISANCE MENTALE :

L'insuffisance mentale accompagne souvent le tableau clinique d'une anomalie chromosomique déséquilibrée (syndromes malformatifs, troubles de la croissance...), mais peut dans certains cas en être la seule expression.

4.4.1. SYNDROME DE LA FRAGILITÉ DE L'X :

C'est la forme la plus fréquente de retard mental héréditaire et la deuxième cause de retard mental chez le garçon après la trisomie 21.

a. Clinique :

- Touche les garçons essentiellement.
- Se manifeste par :
 - Un retard mental.
 - Des troubles du comportement.
 - Une agitation.
- Peut s'accompagner :
 - D'une dysmorphie faciale :
 - ~ traits grossiers.
 - ~ lèvres épaisses.
 - ~ oreilles grandes et décollées.
 - D'une anomalie des organes génitaux externes à type de macro-orchidie.

b. Cytogénétique :

Le caryotype montre une cassure au niveau du chromosome X, région Xq27.3. La mise en évidence du site fragile nécessite des conditions de culture particulières, notamment une carence en folates et en thymidine.

* Transmission

Il s'agit d'une maladie due à un gène transmis selon le mode dominant lié à l'X à pénétrance incomplète.

Le syndrome de l'X fragile est dû à l'inhibition de la transcription du gène FMR1 causée par l'expansion de la répétition de triplets (CGG) dans sa région 5' non traduite et l'hyperméthylation des îlots CpG qui s'en suivent (cours thème XIII PCEM2). Ces mutations complètes proviennent d'allèles instables, prémutés (55 à 200 répétitions de CGG).

4.4.2. EXCÈS DU NOMBRE DE CHROMOSOMES X :

L'excès du nombre de chromosomes X chez un individu peut entraîner un retard mental et des troubles du comportement. Le retard est d'autant plus important que le nombre de chromosomes X excessifs est élevé.

5. LES ANOMALIES DE STRUCTURE ÉQUILIBRÉES :

Une anomalie chromosomique peut dans certains cas ne pas avoir d'expression sur le morphotype du porteur. Sa découverte sera soit fortuite, soit en raison des conséquences qu'elle entraîne au cours de la reproduction de ce sujet. Dans ce cas le caryotype du patient peut montrer :

- Une inversion d'une partie d'un chromosome.
- Une translocation.

La garniture génique est complète, mais la position des gènes est anormale. C'est une anomalie équilibrée, le patient est phénotypiquement normal.

Au cours de la méiose, ces anomalies chromosomiques équilibrées peuvent engendrer des gamètes déséquilibrés. Lorsque ces gamètes anormaux fécondent ou sont fécondés, le zygote sera anormal.

Exemple : Chez un patient ayant une **translocation équilibrée (14q,21q)** on peut avoir **6 types de gamètes (Figure 9)**.

La fusion de ces gamètes avec un gamète normal donnera :

- * Sujet normal avec un caryotype normal
- * Sujet ayant une anomalie chromosomique équilibrée comme son parent.
- * Trisomie 21 : sujet anormal.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- * Monosomie 14 : sujet anormal.
- * Trisomie 14 : sujet anormal.
- * Monosomie 21 : sujet anormal.

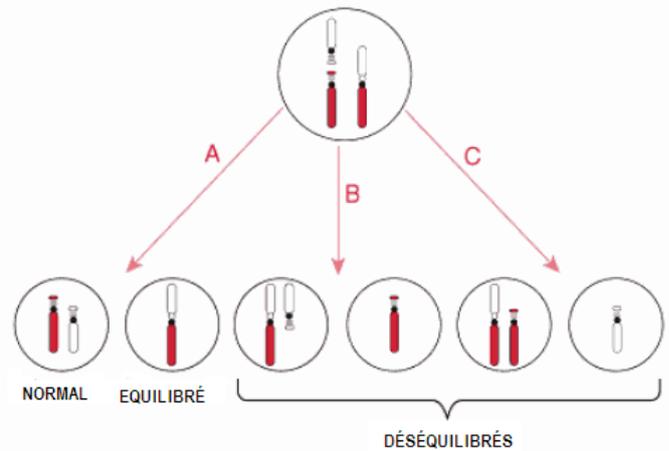
Les sujets issus des gamètes 3 ou 5 auront un syndrome malformatif.

Les sujets issus des gamètes 4 ou 6 n'arriveront pas à terme, et le zygote avortera.

Conclusion : Les conséquences d'une anomalie chromosomique équilibrée sont :

- Les fausses couches spontanées.
- La descendance malformée
- La stérilité dans certains cas (inversion)

Figure 9 : Les différents gamètes résultant d'une translocation rob(14 ; 21)



6. LES SYNDROMES MICRODÉLÉTIONNELS :

6.1. DEFINITION :

La notion de syndrome microdélétionnel est apparue dans les années 1980 grâce à la mise au point de nouvelles techniques de cytogénétique : les techniques de haute résolution chromosomique (voir cours : outils de diagnostic en cytogénétique).

La microcytogénétique a permis :

- de rattacher à une anomalie chromosomique de petite taille des syndromes décrits cliniquement de longue date et dont l'origine génétique était soupçonnée.
- de découvrir de nouvelles entités cliniques.

6.2. CARACTÉRISTIQUES COMMUNES DES SYNDROMES MICRO-DELETIONNELS :

- Leur identification est clinique.
- Dans certains cas, un des signes cliniques peut apparaître isolé et de transmission mendélienne.
- L'anomalie chromosomique associée est décelable par les techniques de haute résolution avec une fréquence variable.
- Des délétions inframicroscopiques ont été décrites.

6.3. EXEMPLE DE SYNDROME MICRODÉLÉTIONNEL : LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

C'est un syndrome dysmorphique relativement fréquent caractérisé par : une hypotonie néonatale, une obésité, une polyphagie, des petites mains et des petits pieds, une courte taille et un retard mental de degré variable.

Il existe dans un grand nombre de cas une microdélétion en 15q11-q13 et survenant sur le chromosome paternel. Parfois la microdélétion n'est pas visible en prométaphase et nécessite des techniques d'hybridation in situ.

Il existe plusieurs autres syndromes microdélétionnels : syndrome de DiGeorge dû à une microdélétion 22q11, syndrome de Williams dû à une microdélétion 7q11.23, syndrome de Wolf Hirschhorn secondaire à une microdélétion 4p16.3,...

7. INDICATIONS DU CARYOTYPE :

Le caryotype permet d'étudier le nombre et la structure de chaque chromosome pour mettre en évidence :

- Un excès de matériel génétique
- Une perte de matériel génétique
- Un déséquilibre de matériel génétique

Ses indications sont nombreuses :

A. CHEZ L'ENFANT :

- Syndrome malformatif
- Ambiguïté sexuelle
- Troubles de la croissance
- Troubles de la puberté
- Retard mental
- Processus cancérigène
- Retard psychomoteur.

B. CHEZ L'ADULTE :

- Stérilité.
- Échecs de la reproduction.
- Un enfant porteur d'une aberration chromosomique.

NOMENCLATURE ISCN

46,XY : caryotype masculin normal
46,XX : caryotype féminin normal

Anomalies de nombre :

TRISOMIE 21 : 47,XX,+21 ou 47,XY,+21
Mosaïque 47,XY,+21[28]/46,XY[22]
45,X : syndrome de Turner
47,XXY : syndrome de Klinefelter

Anomalies de structure :

Délétion terminale : del(4)(p15)
Délétion intercalaire ou interstitielle : del(5)(q14q34)
Anneau : 46,XY,r(2)(p21q36)
Isochromosome : 46,XY,i(17)(q10)
Inversion paracentrique : inv(3)(p13p21)
Inversion péricentrique : inv(4)(p13q21)
Duplication : dup(2)(p14p23)
Site fragile : 46,X, fra(X)(q27.3)
Translocations réciproques : 46,XY,t(2 ; 5)(q21 ; q31)
Translocations robertsoniennes : 45,XX,rob(14 ; 21)(q10 ; q10)
Trisomie avec translocation : 46,XX,rob(14 ; 21)(q10 ; q10),+21

ÉVALUATION FORMATIVE

?????? Citer quatre indications du caryotype chez un enfant.

Question 2 : Parmi la (les) propositions suivantes, citer la (les) réponse (s) exacte(s)

Le caryotype :

- A- Permet d'étudier le nombre des chromosomes d'un individu.
- B- Doit être proposé pour des parents ayant un enfant porteur d'une anomalie chromosomique.
- C- Est indiqué devant un échec de la reproduction.
- D- Met en évidence la présence du corpuscule de Barr.
- E- Est réalisé uniquement à partir des lymphocytes.

Réponses :
Question 1 :
- Syndrome malformatif
- Ambiguïté sexuelle
- Retard psychomoteur
- Retard mental
Question 2 : A B C.

GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS ET CONSANGUINITÉ

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Énoncer de la Loi de HW et ses conditions d'applications.
- 2- Savoir calculer les fréquences alléliques et génotypiques à partir d'une répartition observée
- 3- Reconnaître si un caractère suit la Loi HW dans une population donnée.
- 4- Savoir calculer les fréquences des sujets malades, HTZ et de l'allèle anormal, au cours des maladies autosomiques récessives.
- 5- Définir le coefficient de consanguinité.
- 6- Différencier entre coefficient de consanguinité et de parenté.
- 7- Calculer le coefficient de consanguinité.
- 8- Effet de la consanguinité sur la fréquence des maladies autosomiques récessives.

Connaissances préalables requises

Connaissance des différents modes de transmission des maladies héréditaires.

INTRODUCTION

L'objet de la génétique des populations humaines est l'étude des transformations du génome collectif d'une génération à la suivante, en fonction des conditions dans lesquelles ce génome est transmis (A. Jacquard)

L'outil de recherche à partir des données de l'expérience ou de l'épidémiologie sont les mathématiques. La méthode la mieux adaptée est sans conteste la méthode probabiliste.

Les données des expériences ou de l'épidémiologie établies par les généticiens doivent concerner un caractère dont la définition est précise (hémophilie ; HTA) manifestement mendélien (groupe sanguin MN ; forme du crâne) gouverné par un seul couple de gènes homologues, ou un seul haplotype (HLA).

2. LA LOI DE HARDY WEINBERG (HW) (1908)

2.1. CONDITIONS D'APPLICATION :

Dans ce chapitre, on supposera que la dimension de la population humaine est infinie, que les mariages se font au hasard (c'est-à-dire que les caractères génétiques portés par les individus n'influencent pas le choix du conjoint : panmixie) ; que les différents génotypes sont également viables et féconds (neutre du point de vue de la sélection naturelle) ; qu'il n'y a pas de mutation ni de migration.

2.2. DÉMONSTRATION DE LA LOI DE H.W. : CAS DES GÈNES AUTOSOMIQUES :

Soit un locus A pouvant être occupé par les gènes allèles A1 et A2. Ces deux allèles permettent de définir, 3 génotypes, sachant qu'il existe 2 chromosomes homologues portant le locus A : Ce sont A1A1 A1A2 et A2A2.

Soit p la fréquence de l'allèle A1 c'est-à-dire la proportion de l'allèle A1 parmi tous les gènes de la population pouvant occuper le locus A.

De même pour q la fréquence de l'allèle A2.

$p+q = 1$, car le locus A est nécessairement occupé par A1 ou A2 et ces deux éventualités sont exclusives.

Considérons un ensemble de 100 individus dont la répartition génotypique est la suivante :

		A1A1	A1A2	A2A2	Total
Nbre de sujets :		30	60	10	100
Nbre d'allèles :	A1	60	60	0	120
	A2	0	60	20	80

* La fréquence de l'allèle A1 est donc = $120/200 = 60\%$

Celle de A2 = $80/200 = 40\%$

et de façon plus générale :

Allèles	Gènes		Génotypes		
	A1	A2	A1 A1	A1 A2	A2 A2
Fréquences	p	q	P	H	Q

avec $p+q=1$ ET $H + P + Q = 1$

* La fréquence de l'allèle A1 = $p = P + 1/2H$
 Celle de l'allèle A2 = $q = Q + 1/2H$

* L'union des gamètes se fait au hasard ; la fréquence des zygotes de la génération suivante est calculée en multipliant les fréquences gamétiques comme suit :

Gamètes F. (Génération G0)			
		A1 (p)	A2 (q)
Gamètes M	A1 (p)	A1 A1 (p^2)	A1 A2 (pq)
(Génération G0)	A2 (q)	A1 A2 (pq)	A2 A2 (q^2)

Supposant que les fréquences géniques sont les mêmes dans les 2 sexes à l'origine, la fréquence des 3 génotypes dans la génération des enfants est donc génotype fréquence

A1 A1 → p^2
 A1 A2 → $2pq$
 A2 A2 → q^2

Ces fréquences ne dépendent que des fréquences géniques parentales et non des fréquences génotypiques.

Fait important : Dans ce cas comparant la fréquence des gènes chez les enfants à celle de leurs parents :

Si à la génération des parents G_0 on a $p_0 =$ fréquence (A1)

Sachant que $P_1 = p_0 + 1/2 H_0$ à la génération G_1 (celle de la descendance) : $p_1 = p_0^2 + 1/2 2p_0q_0 = q_0^2 + p_0q_0 = q_0$, et il en sera de même pour les générations suivantes.

→ Ainsi la fréquence de ces gènes chez les enfants est la même que celle des parents.

2.3 ÉNONCÉ DE LA LOI DE H.W

La loi de Hardy Weinberg, résume ces faits, et s'énonce comme suit :

Dans une population panmictique, d'effectif illimité, sans sélection ni mutation, les fréquences à l'origine, p et q des allèles A1 et A2 se maintiennent de génération en génération de même que se maintiennent les fréquences des génotypes A1A1, A1A2 et A2A2 à partir de la 2^{ème} génération, ces fréquences étant p^2 , $2pq$, q^2 .

La stabilité des fréquences géniques d'une génération à une autre définit une population **stable**, c'est une population en équilibre génétique.

2.4. CONSÉQUENCES DE LA LOI DE H.W

Quelles sont les conséquences de la loi de Hardy Weinberg ?

- * elle permet de calculer la fréquence des différents types de mariages possibles ; les fréquences génotypiques demeurent identiques dès la 2^{ème} génération, si la panmixie est respectée.
- * Quand on peut distinguer, les 3 génotypes, il est facile de vérifier les conditions d'applications de la loi de Hardy Weinberg, en calculant les fréquences géniques, puis les fréquences génotypiques théoriques et en les comparant aux fréquences génotypiques observées.

Exemple : Soit la répartition génotypique suivante, relative au groupe sanguin MN.

	MM	MN	NN	Total
Génotypes observés :	119	242	139	500

Fréquence génotypique observée : $P = 119/500$ $H = 242/500$ $Q = 139/500$

Fréquence génotypique théorique : p^2 $2pq$ q^2

Fréquence génique → $p = P + 1/2 H = 0.48$ → $p^2 = 0.23$

$q = Q + 1/2 H = 0.52$ → $q^2 = 0.27$ et $2pq = 0.49$.

On en déduit la répartition génotypique théorique (t) :

$p^2 = 0.23$ → $Pt = 115.2$

$q^2 = 0.27$ → $Qt = 135.2$ et $2pq = 0.49$ → $Ht = 249.6$.

Ainsi :

	MM	MN	NN	Total
--	----	----	----	-------

Observé =	119	242	139	500
-----------	-----	-----	-----	-----

Théorique =	115.2	249.6	135.2	500
-------------	-------	-------	-------	-----

La comparaison des 2 répartitions grâce à un test de χ^2 donne :

$\chi^2 = 0.40$ avec $ddl = 2$ → non significatif pour un risque $\alpha = 5\%$

La répartition observée suit donc la loi de H.W.

* Dans l'hérédité récessive, les sujets AA et Aa, sont phénotypiquement difficiles à distinguer ; leur fréquence est : $p^2 + 2pq$.

Les sujets aa = q^2 : donc si R est la proportion des sujets aa donc malades alors la fréquence de l'allèle « a » = Racine carrée de R = q.

Le calcul de la fréquence q doit se faire avant la mort du sujet aa.

La loi de Hardy Weinberg montre que les hétérozygotes sont relativement fréquents. Leur fréquence est de $2q$.

Exemple de la Mucoviscidose : La fréquence des sujets atteints = $1/2500$

D'où $q = \sqrt{1/2500} = 1/50$

La fréquence des HTZ = $2q = 1/25$

Ceci veut dire que si on a 100.000 naissances/an, 40 seront malades et 4000 HTZ.

2.5. FACTEURS INFLUENÇANT L'ÉQUILIBRE DE H.W.

La Migration - La Sélection - La Mutation

A- LA MIGRATION :

L'introduction d'individus dans une population isolée peut soit faire apparaître des gènes qui pouvaient ne pas exister dans la population isolée soit modifier la fréquence génétique. De gènes préexistants

Exemple : Soit 2 populations A et B étudiées pour le système MN.

Pop A : M 25 MN 50 N 25 Total 100

Pop B : M 49 MN 42 N 9 Total 100

A migre vers la pop B (ou vice versa)

L'équilibre de HW sera-t-il respecté, si non combien de générations faut-il pour atteindre l'équilibre ?

B- SÉLECTION :

Schématiquement on distingue 4 situations :

→ Sélection contre les homozygotes récessifs : c'est l'exemple, de la mucoviscidose ou des B thalassémie ou l'équilibre est obtenu par l'élimination complète du gène anormal.

→ Sélection contre les dominants : l'élimination de A est rapide ce gène ne se maintient que par mutation.

→ Sélection contre les HTZ : l'HTZ A1 A2 est défavorisé par rapport à A1A1 ou A2A2 ; c'est l'exemple de l'incompatibilité fœto-maternelle.

→ Sélection en faveur des HTZ : c'est l'exemple des HTZ pour la drépanocytose qui sont résistants au paludisme.

Exemple : On a étudié au Ghana un échantillon de la population pour l'Hb.A, S et C :

Les différents génotypes observés sont donc :

AA	AS	AC	SS	SC	CC	Total
719	199	114	2	5	3	1042

$p_A = AA + 1/2 AS + 1/2 AC = 0.8402$; $q_S = 0.0998$ et $r_C = 0.06$
avec $p + q + r = 1$.

AA	AS	AC	SS	SC	CC
p^2	$2pq$	$2pr$	q^2	$2qr$	r^2

Observés	719	199	114	2	5	3
Théoriques	753,599	174,75	105,06	10,38	12,48	3,75

χ^2 13,69 avec ddl = 5 significatif.

La loi de Hardy Weinberg n'est donc pas appliquée.

Ceci s'explique par l'effet de sélection naturelle en faveur des hétérozygotes qui sont plus résistants au paludisme que les sujets normaux.

3. CONSANGUINITÉ

Deux individus d'une population sont apparentés, s'il ont au moins un ancêtre commun.

Le mariage entre deux individus apparentés donne naissance à des enfants consanguins qui sont le plus souvent homozygotes, donc sont porteurs de tares récessives.

3.1. COEFFICIENT DE CONSANGUINITÉ

f : est la probabilité que les 2 gènes homologues d'un sujet "I" soient identiques, c'est-à-dire dérivant par descendance mendélienne d'un même gène « ancêtre ». 2 gènes identiques ont le même effet, 2 gènes non identiques peuvent avoir le même effet et sont dit isoactifs ou un effet différent et sont dit allèles.

Le calcul de f est facile à réaliser.

Soit l'exemple suivant :

On veut calculer la probabilité pour que les 2 parents de "I" lui transmettent un gène identique. Dans ce cas, A doit transmettre à B et C le même gène ; A possède 2 gènes homologues g_1 et g_2 il a une chance sur 2 de transmettre g_1 à B et C ; de même pour g_2 d'où une probabilité de 1/2 de transmettre g à B et C.

La probabilité pour que B transmette le gène qu'il a reçu de A est 1/2 et que P le transmette à I est également 1/2 de même pour C.

Aussi la probabilité pour que "I" reçoive deux gènes identiques est égale à $(1/2)^5$ ou encore $(1/2)^{p+m+1}$ avec p et m le nombre de chaînons de parenté reliant le père P et la mère M du sujet I à l'ancêtre commun A ; si P et M ont k ancêtres communs, le coefficient de consanguinité de "I" est :

$$k=1$$

$$f \text{ "I"} = \sum_i (1/2)^{p+m+1} (1+f_{ai})$$

avec **fai** : le coefficient de consanguinité du premier ancêtre commun.

Exemple : parents cousins germains $\rightarrow f \text{ "I"} = 1/16$.

3.2. COEFFICIENT DE PARENTE

Il est défini comme étant la probabilité pour que deux loci pris au hasard chez 2 individus "I" et "J" soient identiques et aient donc été hérités d'un ancêtre commun. Le coefficient de parenté de deux individus est égal au coefficient de consanguinité de leur enfant.

3.3. GÉNOTYPES ET CONSANGUINITÉ

Soit un sujet ayant un coefficient de consanguinité f .

Soit deux gènes allèles autosomiques A et a , de fréquence p et q .

Quelle est la probabilité pour que l'individu soit AA , Aa et aa ?

Ce sujet possède 2 gènes identiques avec la fréquence (f) et donc non identique avec $(1-f)$

s'il a 2 gènes identiques il ne peut être homozygote AA ou aa .

S'il a 2 gènes allèles il peut être AA ou Aa ou aa .

On combinant ces deux événements les fréquences des 3 génotypes devient :

$$AA = fp + (1-f) p^2 = p^2 + fpq$$

$$Aa = 2pq (1-f)$$

$$aa = Fq + (1-f) q^2 = q^2 + fpq.$$

La consanguinité a donc pour effet d'augmenter la fréquence des homozygotes et de diminuer la fréquence des hétérozygotes ; c'est pourquoi elle favorise l'apparition des maladies autosomiques récessives.

LES ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les 5 processus fondamentaux du développement.
- 2- Donner un exemple de malformation secondaire à une anomalie survenant autour de chacun de ces processus.
- 3- Connaître les facteurs du développement.
- 4- Définir un homéogène.
- 5- Définir les principales anomalies de la morphogenèse et donner des exemples.
- 6- Énumérer les causes des malformations.
- 7- Énumérer les moyens de prévention.

Connaissances préalables requises

Processus normal du développement.

1. INTRODUCTION

La période de l'organisation de l'être humain couvre environ 8 semaines. Une erreur dans le programme génétique entraînera la résorption de l'embryon ou des malformations fœtales.

PROCESSUS CELLULAIRES FONDAMENTAUX

2.1. DIVISION CELLULAIRE

Dans le cas de **l'axe nerveux** et jusqu'à la fin du 4^{ème} mois, les neurones se multiplient à partir de la couche germinative du tube neural; la défaillance des mitoses provoque **la microcephalia vera** affection autosomique récessive rentrant dans le cadre des aberrations chromosomiques.

L'amélie uni ou bilatérale est l'absence de développement des membres, elle s'explique par l'absence de multiplication des cellules de la crête ectoblastique vers la 5^e semaine d'où l'absence d'induction des cellules mésenchymateuses. Inversement, la multiplication anormale des ébauches de métacarpiens entraîne une **hexadactylie**.

2.2 MIGRATION CELLULAIRE

La maladie de hirshprung est une agangliose de la jonction rectosigmoïdienne, elle est due à une anomalie de la migration des cellules de la crête neurale, à partir des ébauches ganglionnaires primitives vers les ganglions, la médullosurrénale et l'intestin.

Au cours de la neurofibromatose de Recklinghausen, affection autosomique dominante, la migration anormale des cellules la crête neurale se manifeste par l'existence de taches café au lait sur la peau.

Le syndrome de Zellweger est une maladie peroxysomale associant des atteintes oculaires, hépatique et cérébrale; au cours de ce syndrome existe un défaut de migration des cellules neuronales le long des guides préétablis par les cellules gliales.

2.3. DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

C'est le développement de tissus spécialisés identifiables morphologiquement par des techniques biochimiques ou des méthodes de coloration. Ce phénomène est sous-jacent à des modèles d'activation et d'inactivation de gènes. Il fait intervenir le phénomène **d'induction**.

Dans le cas de la fibre musculaire, la cellule myoblastique va s'organiser en myotubes puis en **fibres musculaires** matures capables de synthétiser des protéines telles que la tropomyosine, l'actine spécifique du phénotype musculaire, et ce sous l'effet de facteurs activateurs des gènes de ces protéines.

2.4. RECONNAISSANCE ET ADHÉRENCE SÉLECTIVE DES CELLULES

La formation adéquate d'un membre, par exemple, nécessite le développement qualitatif et quantitatif de muscles, nerfs, os et peau. Sa multiplication et la croissance cellulaire va se faire dans les compartiments sous l'action de **l'information de position** qui permet à des types cellulaires similaires de former des modèles différents : exemple : 1 membre supérieur et 1 membre inférieure.

Chez les mammifères, cette information est un événement unique de l'embryogenèse.

2.5. MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE :

C'est une dégénérescence cellulaire abondante et rigoureusement programmée dans son évolution topographique et chronologique. Ce phénomène explique chez le fœtus normal, la disparition complète du pronéphros, quasi complète du mésônéphros, la morphogenèse de la main et du pied.

Une mort cellulaire insuffisante crée au niveau de la main des syndactylies. D'autres régions sont intéressées par la mort cellulaire programmée telles que le canal anal (imperforation anale), les régions des membres où se créent les fentes synoviales, origines des gouttières articulaires (synostose radiocubitale), le pédicule du corps thyroïde, les narines, les paupières. Le SNC n'est pas concerné par ce phénomène.

La mort cellulaire programmée peut dépasser son but et créer des agénésies coccypiennes ou sacro-coccygiennes par exemple.

3. FACTEURS DU DÉVELOPPEMENT

Les interactions cellulaires jouent un rôle essentiel dans l'embryogenèse : interaction des cellules avec les molécules adhésives de la matrice extracellulaire, des cellules entre elles par des jonctions serrées ou des molécules adhésives spécifiques ou encore par des signaux diffusibles dont les **facteurs de croissance**.

3.1. FACTEURS DE CROISSANCE :

Ce sont des facteurs mitogènes, induisant la morphogenèse, régulant la différenciation cellulaire et l'activité fonctionnelle des tissus. Ces polypeptides agissent au niveau cellulaire en activant un récepteur spécifique. Les principaux facteurs de croissance sont résumés dans le tableau suivant :

Facteur de croissance	Rôle
EGF : epidermal growth factor et ectodermiques.	Mitogénique pour les tissus mésodermiques Rôle dans la différenciation du trophoblaste.
IGF: Insulin like growth factor	Mitogénique pour de nombreux types de cellules neurales et des tissus conjonctifs.
TGFα : Transforming growth factor	Induit la différenciation des cellules épithéliales au niveau de l'intestin, le poumon, la peau.
TGF : Facteur se liant à l'héparine	Mitogénique pour les cellules d'origine endodermique et mésodermique. Action angiogénique puissante, induit la formation du mésoderme
FGF B:	Inhibe la croissance cellulaire épithéliale et de quelques tissus conjonctifs Stimule la croissance de quelques fibroblastes, induit la formation du mésoderme, inhibe la différenciation des cellules musculaires et stimule celle des cellules épithéliales bronchiques
PDGF : Platelet derived growth	Mitogène pour les cellules factor mésodermiques chimiotactique pour les fibroblastes et les cellules musculaires

PROTÉINES ADHÉSIVES ET MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire est le support de la migration cellulaire : elle joue un rôle dans la morphogénèse et la différenciation cellulaire. L'adhésion cellulaire à cette matrice se fait par les molécules adhésives dites CAM (cellular adhesion molecules) dont le gène a été localisé en 11 q 23.

Une altération de la matrice cellulaire ou l'absence des facteurs d'adhésion engendre des anomalies du développement de l'embryon.

3.3. HOMEOPHENES :

L'existence de ces gènes a été déterminée grâce à l'étude de mutants de la drosophile ayant une partie du corps à la place d'une autre : exemple les antennes qui sont remplacées par les pattes.

Des gènes équivalents en structure ont été isolés chez la souris, puis chez l'homme. La mutation de l'un de ces gènes se manifeste chez la souris par un mégacolon. Des mutations de ces gènes pourraient être responsables d'anomalies du développement.

4. ERREURS DE LA MORPHOGENÈSE : DÉFINITIONS

- 1- Comme on vient de le voir, le développement normal est le résultat de phénomènes cellulaires survenant selon des mécanismes bien définis en un moment bien précis et dans un espace bien déterminé. Développement normal.
- 2- Une erreur dans un des mécanismes (surtout la gastrulation), dans le temps ou dans l'espace déterminé pour sa réalisation est responsable d'une **malformation** développement anormal.
- 3- Ceci est à différencier de la **déformation** qui est une anomalie secondaire à l'action de forces exogènes telle que la perte de liquide amniotique ou endogènes telle que l'immobilité fœtale par anomalie nerveuse
- 4- Quand une force exogène entraîne l'arrêt du processus normal de développement, on parle de **disruption** : C'est le cas des amputations par maladie des liquides amniotiques.
- 5- La **dysplasie** est une organisation anormale des cellules au sein d'un tissu tel qu'une dysplasie osseuse ou rénale.
- 6- **Un syndrome polymalformatif** : est un ensemble d'anomalies pathogéniquement liées chez un même individu, exemple le syndrome de MARFAN, qui associe une atteinte du cristallin, du squelette et du système cardio-vasculaire. Son mode de transmission est autosomique dominant. Le substratum pathogénique de ces 3 groupes de malformations est unique et serait dû à une anomalie d'une protéine, la fibrilline, dont le gène vient d'être localisé en 15 q 21.q 22. Un autre exemple est donné par le syndrome WAGR qui associe une tumeur de Willms, une aniridie, des anomalies génitales et un retard mental. Ce syndrome est dû à une microdélétion de la région 11p13-p15.5.
- 7- **Une séquence** : est un ensemble d'anomalies résultantes d'une malformation, disruption, déformation ou dysplasie. C'est le cas de la séquence Potter ou séquence oligoamnios.
Agénésie rénale → Oligoamnios → Compression fœtale
→ faciès typique
→ luxation des hanches
→ pieds bots.
→ hypoplasie pulmonaire
→ mort fœtale.
- 8- **Une association** : est la coexistence non aléatoire d'anomalies différentes exemple l'association VACTERL, très hétérogène pouvant être sporadique ou reconnaissant le mode de transmission d'une malformation qui lui est associée (hydrocéphalie liée à l'X par exemple) et qui comporte des malformations des organes, des vertèbres, anus, cœur, trachéo-œsophage, reins et radius (limb). Dans l'association CHARGE on trouve un colobome ou microphthalmie, une malformation cardiaque, atrésie choanale, un retard mental, un retard de croissance postnatale, des anomalies génitales et des anomalies auriculaires.

5. CAUSES DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES :

5.1. CAUSES GÉNIQUES

Peuvent être autosomiques ou liées au sexe. Leur nombre est de l'ordre de 1880 dans le catalogue de Mc-Kusick. L'étude de l'arbre généalogique est capitale pour définir le mode de transmission. Le caryotype est normal.

La naissance d'un premier enfant atteint peut être imparable ; l'un des parents peut être porteur d'une forme mineure de la maladie exemple : Aarskog chez une mère ayant une forme mineure ou des taches café au lait isolées chez un père ayant une neurofibromatose de Recklinghausen.

5.2. ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Elles sont dues à des accidents mécaniques de la division cellulaire lors de la méiose des gamètes parentaux ou lors des premières divisions de l'œuf. Le caryotype est anormal. L'aberration chromosomique peut porter sur le nombre (avec caryotype des parents normal et/ou âge de la mère avancé (>38 ans), ceci est souvent le cas dans la trisomie 21 libre), ou être due à une translocation déséquilibrée avec caryotype anormal chez l'un des 2 parents.

Un nouveau groupe de malformations par anomalie chromosomique est mis en évidence grâce aux développements des techniques de micro cytogénétique : C'est le cas du syndrome de Prader Willi qui associe un hypogénitalisme, un retard mental et une obésité, 50 % des sujets présentent une microdélétion 15q 11 q 12.

5.3. CAUSES ENVIRONNEMENTALES

A- VIRALES :

Le cas le plus connu est la rubéole congénitale qui engendre une microcéphalie, un retard mental, des malformations cardiaques, une surdité et des atteintes oculaires.

Le cytomégalovirus est responsable de microcéphalie, de calcifications intra crâniennes périventriculaires et une microphthalmie.

La varicelle donne des anomalies des membres par adhérence au niveau des pustules.

B- PARASITAIRES :

Essentiellement la toxoplasmose congénitale qui engendre une microcéphalie ou une hydrocéphalie, des calcifications intracrâniennes péri ventriculaire, des malformations oculaires, un retard psychomoteur.

C- IATROGÈNE :

Elles sont plus rares. Différents médicaments ont été impliqués dans l'apparition de malformations fœtales. Le plus connue est la thalidomide, employé par les femmes enceintes comme antiémétique et qui est responsable de malformations cardiaques et surtout de phocomélie.

Le valproate, anticonvulsivant, engendre des anomalies du tube neural. Le phénobarbital, pris isolément, n'a pas d'effet tératogène sûre par contre en association avec l'hydantoïne, il devient très tératogène. La prise d'oestrogénostatifs a été souvent rapportée dans les cas des associations VACTERL.

La vitamine A, est très tératogène et donne des anomalies du SNC, des cardiopathies congénitales, des anomalies des membres mêmes 24 mois après l'arrêt du traitement.

D- RADIATIONS IONISANTES :

Elles peuvent être responsables de mutations des gonocytes, de carcinogenèse de l'embryon, d'une aplasie thyroïdienne. La période sensible pour le SNC se situe entre 105 et 185 pour des doses de 50 rads ; au niveau des gonades le seuil est de 5 à 10 rads. Des doses de 360 rads donnent des avortements et 100 rads des malformations certaines.

Des doses de 2 rads environ (lavement baryté, UIV) ne sont pas inquiétantes.

Enfin, il faut éviter les radiographies intempestives chez les femmes au cours de la 2^{ème} moitié du cycle.

E- CAUSES MATERNELLES :

Le diabète insulino-dépendant multiplie par 3 le risque de malformations fœtales telles que les anomalies du SNC, du squelette, du cœur, du colon, de l'anus et de l'appareil urinaire.

La carence en acide folique a été impliquée dans les cas d'anomalies du tube neural et la carence en Zinc dans des anomalies dermatologiques. Les enfants de mère phénylcétonurique ont plus fréquemment un retard mental, une microcéphalie, des malformations cardiaques. Les enfants de mère alcoolique, ont un faciès particulier avec filtrum long, absence de l'arc de cupidon, hypertélorisme, aplatissement nasal, des fentes mongoloïdes, une bouche en culot de bouteille, des malformations cardiaques, une hypotrophie.

6. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les malformations congénitales constituent un véritable problème de santé publique puisque 3 à 4 nouveaux nés sur 100 portent une malformation, de gravité très variable.

Les malformations peuvent être variables selon le sexe, certaines sont plus fréquentes chez les filles telles que les anomalies du tube neural les fentes palatines ; d'autres par contre sont plus fréquents dans le sexe masculin tels que les fentes faciales, les cardiopathies, une polydactylie. Le rang de naissance peut intervenir notamment pour l'anencéphalie (>4) alors que c'est souvent au premier rang de naissance chez une femme jeune qu'apparaît une spina-bifida. Le rôle de l'âge maternel avancé (>38 ans) n'est plus à discuter surtout dans les trisomies 21 libres ; les cardiopathies.

L'intervention des facteurs de l'environnement peut être suspectée devant la fréquence élevée de certaines malformations dans un milieu social défavorisé, comme c'est le cas pour les anomalies du tube neural, les cardiopathies, la luxation congénitale de la hanche.

Enfin, la fréquence des malformations est significativement plus élevée dans les populations consanguines avec un taux de consanguinité moyen de 36,5 % contre 25 % pour la population générale.

Le tableau suivant donne à titre d'exemple l'incidence de certaines malformations congénitales :

Malformations congénitales	
Luxation congénitale des hanches	4.08 %
Fente labiale Fente faciale	0.018 %
Spina-bifida	0.11 %
Anencéphalie	0.16 %
Hydrocéphalie	0.03 %
Anomalies du tube digestif	0.091 %
Anomalies oculaires	0.055 %

Une population est dite à haut risque pour une malformation, quand l'incidence de celle-ci est > 0.1 %. Ainsi, la population tunisienne peut être considérée à haut risque pour la spina-bifida et l'anencéphalie.

MOYENS DE PRÉVENTION :

La prévention des malformations congénitales constitue le meilleur moyen de diminuer leur fréquence. Si le premier cas dans une famille est souvent imparable, il est capital de prévenir la survenue du second cas en étiquetant le syndrome observé et en déterminant son mode de transmission, ceci permettra de donner un conseil génétique et proposer, quand c'est possible, un diagnostic prénatal.

Quand une malformation est polygénique, le risque de récurrence est estimé de façon empirique. La tenue d'un registre des malformations permet d'estimer l'incidence de la malformation dans la population et donc de prévoir des dépistages systématiques, si c'est possible, quand il s'agit d'une population à risque.

La surveillance correcte, clinique et échographique, permet la prévention des malformations dues à des causes environnementales ou maternelles. La prescription de médicaments pour la femme enceinte doit être prudente, surtout quand il s'agit d'association thérapeutique ou de nouveaux médicaments. Enfin, devant un couple consanguin il est capital de faire une enquête génétique correcte à la recherche d'antécédents dans la famille et dans le cas où ils s'avèrent chargés, donner un conseil génétique.

PRÉVENTION DES MALADIES HÉRÉDITAIRES ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Établir les différents moyens de prévention des maladies génétiques dans une population.
- 2- Définir le conseil génétique.
- 3- Reconnaître les principales situations où le médecin doit être amené à donner un conseil génétique.
- 4- Établir le risque d'apparition d'une maladie autosomique récessive dans la descendance d'un couple (dans différentes situations)
- 5- Établir le risque d'apparition d'une maladie autosomique dominante.
- 6- Établir le risque d'apparition d'une maladie récessive liée à l'X.
- 7- Reconnaître les situations où le conseil génétique devient délicat.

Connaissances préalables requises

Notion de consanguinité.

INTRODUCTION

Le fardeau génétique ne peut être complètement aboli dans une population d'où la nécessité de prévenir et de traiter la pathologie héréditaire.

Étant donné la présence de néomutations, il persistera dans chaque population une proportion d'individus porteurs d'anomalies génétiques. Par ailleurs le nombre de maladies génétiques qui bénéficie aujourd'hui d'une thérapie efficace est encore faible. D'où l'importance de l'action préventive pour ce groupe de pathologies. Cette prévention peut être effectuée à l'échelle de la population ou à l'échelle du couple.

PRÉVENTION A L'ÉCHELLE DE LA POPULATION

Cette prévention s'adresse à la population en général et aux populations à risque. Elle vise l'éviction de facteurs de risque communs ou spécifiques à certaines populations.

1.1. ÉDUCATION DE LA POPULATION

Pour éviter les facteurs de risque.

A- CONSANGUINITÉ :

Dont le taux moyen en Tunisie (étude dans le nord de la Tunisie) est de 32.28 % favorise d'une manière nette et importante les maladies récessives autosomiques (retard mental, maladies métaboliques, hémoglobinopathies, maladies dermatologiques, neuropathies dégénératives, cécité par rétinopathie pigmentaire...). Il s'agit d'un facteur important et la lutte contre ce facteur peut faire baisser d'une manière sensible l'incidence des maladies héréditaires.

La consanguinité augmente le risque des maladies récessives autosomiques de 3 à 40 fois (selon la fréquence du gène) par rapport à la population non consanguine.

Elle doit constituer, dans notre population, une priorité en santé publique.

B- ÂGE :

La procréation à un âge avancé favorise nettement les aberrations chromosomiques et les malformations fœtales. Le risque d'une trisomie 21 est multiplié par 50 chez une femme de 40 ans par rapport à une femme de 25 ans.

C- AGENTS MUTAGÈNES :

L'exposition des parents avant la procréation ou de la mère pendant la grossesse à des agents physiques (radiations), chimiques ou médicamenteux augmente sensiblement les mutations génétiques au niveau des gamètes et les troubles du développement chez l'embryon et le fœtus.

Tous ces facteurs peuvent être réduits grâce à une éducation appropriée de la population.

1.2. À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION À RISQUE

A- DÉTECTION DES HÉTÉROZYGOTES :

* La détection des hétérozygotes pour un gène autosomal récessif permet de recenser les personnes à risque et de prévenir l'apparition de sujets malades dans leur descendance. Cette méthode ne s'adresse bien sûr qu'à une population à risque (ou famille à risque).

Dans cette population la fréquence du gène est élevée. La connaissance par chaque individu de son état hétérozygote lui permettra une demande de conseil génétique et de diagnostic prénatal avant la procréation.

Cette détection peut se faire sur :

- Des arguments cliniques : exemple rechercher les signes minimes d'une ataxie de Friedreich (scoliose, pieds creux...)
- Des arguments d'exploration : exemple un examen audio métrique pour une surdité.
- Des arguments biologiques : exemple une électrophorèse de l'hémoglobine pour une anémie chronique hémolytique congénitale et même une analyse de l'ADN pour les maladies à gène connu.

* La détection de l'hétérozygote pour un gène récessif lié à l'X concerne les mères pouvant être conductrices. Elle s'adresse généralement à une population limitée plutôt une famille à partir d'un **cas-index**, et permet ainsi de recenser les femmes pouvant donner naissance à un garçon malade. Exemple : hémophilie A, déficit en G6PD, Dystrophie musculaire de Duchenne.

B- DÉPISTAGE NÉONATAL DE MALADIES GRAVES :

Il s'agit d'un dépistage systématique d'une maladie déterminée chez tous les nouveau-nés d'une population à risque, dans l'objectif d'un traitement efficace avant tout signe clinique de la maladie.

* Caractéristiques de la maladie :

Elle doit être :

- fréquente dans cette population
- avoir un tableau clinique qui compromet sérieusement l'avenir du sujet atteint.
- bénéficier d'un traitement efficace et à coût faible.

* Conditions de ce dépistage :

- le diagnostic de l'affection doit être possible par une étude biochimique ou autre examen complémentaire avant l'apparition des premiers signes cliniques caractéristiques.
- les techniques de diagnostic doivent être simples et fiables.

Exemple : la phénylcétonurie a une évolution spontanée vers l'encéphalopathie grave. Si le diagnostic est fait précocement (avant J 10) et un régime adéquat est établi (traitement), l'évolution de l'enfant sera normale.

* Le traitement de la maladie

Doit être possible, son application doit être à la portée de la population, et son efficacité doit être certaine. Chez un nouveau-né lorsque le diagnostic est fait, le traitement réalisé, l'évolution clinique doit être normale.

2. PRÉVENTION A L'ÉCHELLE DE LA FAMILLE OU L'INDIVIDU : LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

2.1. DÉFINITION

Le conseil génétique est l'évaluation d'un risque de malfaçon d'origine génétique, avant que celle-ci ne survienne éventuellement, et si elle est survenue, c'est la détermination des causes de cette malfaçon.

2.2. CIRCONSTANCES DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique est demandé par la famille, le couple, l'individu ou le médecin traitant lorsqu'un risque de maladie génétique existe. Ainsi plusieurs circonstances peuvent se présenter :

* la demande peut être formulée :

- par des parents après la naissance d'un ou de plusieurs enfant(s) porteur(s) d'une maladie héréditaire ou supposée être héréditaire.

- par un patient parce que lui-même, son conjoint ou un apparenté souffre d'une maladie héréditaire ou supposée l'être, cette demande peut avoir lieu avant la procréation ou même avant le mariage.
 - par un couple ayant un projet de mariage entre apparentés.
- * La demande peut-être orientée par le médecin traitant à l'occasion de la découverte d'une pathologie génétique dans la descendance.

CONDITIONS D'UN CONSEIL GÉNÉTIQUE

Avant de donner un conseil génétique, il faudrait :

- a-** Effectuer une enquête familiale correcte pour :
 - * Rechercher d'autres cas familiaux ce qui aiderait au diagnostic de la pathologie et de la transmission.
 - * Évaluer la parenté entre le ou les consultant(s) et le ou les malade(s).
 - * Évaluer le degré de parenté entre les conjoints ou futurs conjoints en cas de mariage consanguin avec recherche d'une pathologie possible dans les 2 branches dont la transmission est récessive autosomique.
- b-** Essayer d'avoir un diagnostic précis de la pathologie en cause.
- c-** S'assurer du caractère héréditaire ou non de cette pathologie et si oui préciser le ou les mode(s) de transmission connu(s) pour cette pathologie.
- d-** Tenir compte de l'état psychologique du ou des consultants, de leur niveau intellectuel afin que le conseil donné soit correctement compris et donc appliqué.
- e-** Ne jamais donner une réponse brusque et directe.

2.4. CONSEIL GÉNÉTIQUE FACILE

Lorsque la pathologie est connue, ainsi que son mode de transmission monogénique bien établi, dans ce cas le conseil génétique est facile et peut être donné par le médecin de famille bien informé.

Évaluation du risque : l'évaluation du risque d'une maladie héréditaire se fait en fonction du déterminisme génétique de la maladie. C'est le calcul de la probabilité de la survenue d'une maladie génétique. Le risque de récurrence : risque de réapparition d'une maladie déjà présente dans la descendance.

A- MALADIE GÉNIQUE :

* Autosomique dominante à pénétrance complète :

La maladie s'exprime chez tout sujet porteur du gène à l'état hétérozygote. Un sujet malade a un risque de 50 % de donner naissance à un enfant malade.

Un sujet sain n'a pas de risque d'avoir un enfant malade.

Ainsi tout apparenté sain à un sujet malade n'a pas de risque d'avoir une descendance malade.

* Autosomique récessive :

- pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint, le risque de donner naissance à un autre enfant malade est de 25 % à chaque grossesse, puisque les 2 membres de ce couple sont forcément hétérozygotes.
- pour le germain d'un malade ou pour le malade lui-même, le risque d'avoir une descendance atteinte est faible à condition qu'il n'y ait pas d'union consanguine.
 - Pour le sujet malade, la descendance sera toute hétérozygote.
 - Le germain sain du sujet malade a une probabilité de 2/3 d'être hétérozygote.

L'état de leur descendance dépendra ainsi du type d'union contractée (conjoint apparenté ou pas).

- Pour les autres apparentés au sujet malade, le risque d'avoir un enfant atteint dépend du lien de parenté avec le propositus et du type d'union contractée.

* Dominante liée à l'X :

Lorsque la maladie s'exprime aussi bien chez la fille que chez le garçon et en l'absence d'une létalité chez l'hémizyote, le risque dépendra seulement du parent malade.

- La mère malade a un risque de 50 % de donner naissance à un enfant malade, quel que soit le sexe.
- Le père malade aura :
 - une descendance féminine toute malade,
 - une descendance masculine toute saine.

N.B: Tous les sujets considérés ici sont hétérozygotes pour le gène. Une fille homozygote naîtra de l'union de 2 parents malades.

↳ Récessive liée à l'X :

Le risque dépend dans ce cas du parent porteur.

- Le père malade aura une descendance cliniquement saine, toutes ses filles seront conductrices.
- La mère conductrice aura un risque de 50 % de donner naissance à un garçon malade et un risque de 50 % de donner une fille conductrice.
- Devant un garçon porteur d'une maladie récessive liée à l'X, le calcul du risque de récurrence dans la fratrie ou l'apparition de la maladie chez les apparentés dépend du caractère mutationnel ou pas de la pathologie dans cette famille. Il est donc nécessaire de vérifier la situation de la maladie par l'enquête familiale que l'on complète lorsque cela est possible par les examens complémentaires appropriés.

* Polygénique :

Dans une famille où il y a eu apparition d'une maladie polygénique, le risque de récurrence existe et dépend de plusieurs facteurs (voir conseil génétique complexe).

B- ANOMALIE CHROMOSOMIQUE

* Enfant porteur d'une anomalie chromosomique.

Il est souhaitable de faire systématiquement le caryotype des parents d'un enfant présentant une aberration chromosomique.

- Le caryotype des parents est normal, il s'agit donc d'une anomalie de novo apparue chez leur enfant et le risque de récurrence est très faible.
- Le caryotype de l'un des 2 parents au moins porte une anomalie équilibrée, dans ce cas le risque de récurrence est élevé. Il y a nécessité de pratiquer un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures.

* Âge de la femme

Le risque de donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie chromosomique de novo augmente avec l'âge de la femme. Ce risque s'élève à partir de 35 ans et devient encore plus important à partir de 38 ans.

En conclusion le conseil génétique n'est pas difficile dans le cas d'une anomalie chromosomique, le risque peut être calculé après établissement du caryotype des patients pouvant porter l'anomalie.

2.5. CONSEIL GÉNÉTIQUE DIFFICILE

Le conseil génétique est parfois difficile à donner en raison de la pathologie qui motive la demande ; de la prédisposition du couple à l'application du conseil génétique.

Dans tous les cas il faut faire une enquête familiale correcte, une étude de la pathologie et ne pas brusquer le couple demandeur du conseil par des confirmations.

A. PARTICULARITÉS DE LA TRANSMISSION MENDÉLIENNE :

Ces critères de la transmission d'un caractère que nous rappelons dans ce texte ne sont pas toujours valables, ce qui peut engendrer des erreurs au cours de l'évaluation du risque dans une famille. Ces critères ne sont plus valables lorsque nous nous trouvons dans les cas particuliers de la transmission d'un caractère héréditaire.

Rappel des critères généalogiques de la transmission d'un caractère mendélien.

* Hérité autosomale :

L'étude d'un gène suppose une répartition égale de ce gène entre les 2 sexes dans la population.

- Critères d'une hérédité dominante :

- Le caractère apparaît au niveau du phénotype quand l'allèle responsable sélection trouve à l'état simple ou double (au niveau du génotype).
- Le sujet hétérozygote manifeste donc le caractère.
- La transmission se fait directement du parent vers la descendance.
- Par conséquent, tout individu ayant un caractère dominant aura un parent (au moins) porteur du même caractère ; sauf en cas de mutation.
- A l'échelle de la population, les proportions phénotypiques dépendent du génotype parental.

- Critères d'une hérédité récessive :

- Le caractère ne se manifeste au niveau du phénotype que s'il existe à l'état double (au niveau du génotype)
- Le sujet homozygote pour l'allèle manifeste le caractère alors que le sujet hétérozygote ne pourra pas exprimer cet allèle. C'est un allèle récessif.
- Un sujet homozygote a des parents qui sont sûrement hétérozygotes pour le même allèle.
- La descendance d'un sujet homozygote ne présentera le caractère que si l'autre parent est hétérozygote (ou homozygote pour ce même allèle).
- A l'échelle de la population, les proportions phénotypiques dépendent du génotype parental.

☑ Critères d'une hérédité codominante :

Les 2 allèles d'un même gène situés au niveau des loci correspondants d'une paire de chromosomes homologues s'expriment en même temps. Il s'agit d'une hérédité codominante appelée également hérédité intermédiaire.

Le croisement de 2 individus différents par un caractère codominant donne une descendance avec un phénotype intermédiaire entre celui des parents.

* Hérédité liée au sexe :

On note une différence entre les 2 sexes dans la répartition du caractère dans la population.

- Critères d'une transmission liée à l'Y

Le caractère n'apparaîtra que chez les sujets ayant un chromosome Y. Le gène à l'état hémizygotique se manifestera chez l'individu. Si l'on admet le sexe mâle hétérogamétique, seuls les sujets mâles présenteront le caractère et la transmission sélection fera directement du parent mâle vers la descendance mâle.

- Critères d'une transmission liée à l'X

Le gène se transmet du parent femelle à la descendance mâle et femelle (sexe mâle hétérogamétique), et du parent mâle vers la descendance femelle. Les critères varient en fonction du caractère récessif ou dominant du gène.

. Quand l'allèle (ou gène) est dominant :

- Le caractère se manifestera chez tout individu portant l'allèle.
- Le sujet mâle est hémizygotique pour l'allèle.
- Le sujet femelle est hétérozygote ou homozygote pour l'allèle.
- Le nombre d'X étant double chez la femme, la probabilité d'avoir le gène est plus grande chez elle.

. Quand l'allèle est récessif :

- Le caractère ne se manifestera chez le sujet femelle que si la porteuse est homozygote pour l'allèle (double dose)
- Le sujet hétérozygote ne manifestera pas l'allèle.
- Chez le sujet mâle, l'allèle va se manifester à l'état simple (sujet hémizygotique). Le caractère récessif lié à l'X se manifestera donc plus souvent chez le mâle que chez la femelle.
- La femme hétérozygote transmet le caractère à sa descendance mâle. Elle est conductrice.

* Hérédité limitée par le sexe

La manifestation d'un caractère est limitée à un sexe sans qu'il y ait un gène lié à l'un des chromosomes sexuels. Il s'agit d'un gène autosomal. Exemple : La calvitie chez l'homme.

* Transmission d'un gène létal

Un gène est létal s'il entraîne le décès de l'individu à l'état embryonnaire. Chez l'homme est considéré létal, le gène qui tue l'individu avant l'âge de la reproduction.

Les proportions phénotypiques observées dans la transmission d'un gène létal dépendent de la relation de dominance et de la localisation chromosomique.

- L'allèle est létal simple

Le sujet hétérozygote meurt, donc pas de transmission verticale.

- L'allèle est létal à l'état double

Seul le sujet homozygote meurt.

- L'hémizygotique meurt donc létalité liée à l'X.

* Pénétrance incomplète

Lorsqu'un gène s'exprime chez l'individu à chaque fois qu'il le porte, on parle d'une pénétrance complète de ce gène. Théoriquement un gène dominant s'exprime chez le sujet hétérozygote.

Il n'en est pas toujours ainsi et dans certaines génopathies transmises pourtant en dominance, un sujet hétérozygote peut ne pas être apparemment malade, ce même individu va transmettre le gène anormal à sa descendance, qui l'exprimera et sera malade ; et le caractère paraît ainsi sauter de génération. On dit que ce gène dominant a une pénétrance incomplète.

À titre d'exemples :

- Le gène de l'achondroplasie (dysplasie osseuse) a une pénétrance complète à 100 %.
- Le gène de la neurofibromatose de Recklinghausen a une pénétrance incomplète à 90 %.
- Le gène de la polyposse rectocolique a une pénétrance à 80 %. Dans les 2 derniers exemples, respectivement 10 % et 20 % des porteurs du gène sont cliniquement sains ce qui peut fausser l'analyse généalogique dans leurs familles. Le problème du conseil génétique se pose à l'apparenté du sujet malade qui a une probabilité de porter le gène et qui est cliniquement sain. Dans ce cas, il faudrait rechercher si possible des signes minimes de la maladie d'expression clinique ou biologique afin de vérifier son atteinte, mais ceci n'est pas toujours concluant.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Actuellement et avec les techniques de biologie moléculaire, on peut pour les maladies dont les gènes sont localisés, vérifier si le patient suspect est porteur ou pas de la séquence anormale.

Expressivité variable :

la manifestation phénotypique d'un gène peut varier d'une famille à l'autre, et à l'intérieur d'une même famille, elle peut varier d'un individu à l'autre. Dans ce cas on dit que l'expressivité de ce gène est variable.

Exemple : la neurofibromatose de Recklinghausen associe dans son tableau complet des taches café au lait, des neurinomes, des gliomes du chiasma. Chez certains malades on trouve des taches café au lait et des neurinomes et chez d'autres la manifestation se limite à une tache café au lait ; d'où la nécessité d'un examen minutieux des parents et/ou de la descendance d'un sujet malade.

La difficulté du conseil génétique réside ici dans le fait que le diagnostic d'une pathologie grave peut être méconnu et de là le conseil donné sera faussement sécurisant.

*** La pléiotropie :**

Un gène est pléiotrope lorsque sa manifestation phénotypique est constituée de différentes pathologies en apparence indépendantes l'une de l'autre.

Exemple : le syndrome de wolfram associe « un diabète sucré à « un diabète insipide, des troubles neuro-sensoriels, et des troubles rénaux ». Sur le plan du mécanisme physiologique, il n'y a pas de relation entre le diabète sucré et les autres signes de la maladie.

Dans ce cas également un diagnostic mal posé risque d'entraîner des erreurs dans l'évaluation du risque.

Ce phénomène s'observe surtout dans les affections autosomiques récessives.

B. HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE :

Pour certaines maladies génétiques, un même tableau clinique peut être l'expression de plusieurs gènes différents qui sont transmis selon plusieurs modes.

Dans ce cas le conseil donné peut être erroné si l'on ne peut préciser le risque encouru.

De plus certaines pathologies congénitales peuvent avoir une origine acquise (par l'embryon ou le fœtus).

Exemple : la surdi-mutité congénitale peut être :

- La conséquence d'une embryopathie (rubéole, médication...)
- Due à un gène anormal, or on connaît plusieurs gènes de la surdité qui se transmettent en autosomique dominant ou en autosomique récessif.

Dans ce cas le conseil génétique nécessite une étude approfondie de la famille, enquête, exploration...

C. HÉRÉDITÉ MULTIFACTORIELLE POLYGÉNIQUE :

Les maladies qui répondent à ce mode de transmission sont sous la dépendance de nombreux gènes d'une part et de facteurs environnementaux.

Dans ce cas le risque de récurrence ne peut être calculé d'une manière aussi précise que les maladies à hérédité mendélienne.

Pour calculer ce risque, on se base sur les données épidémiologiques obtenues à partir des populations concernées.

Le calcul du risque est dans ce cas approximatif nécessite ici également une enquête familiale poussée.

Les éléments du calcul du risque sont :

- Le risque est d'autant plus élevé que l'individu demandeur a une parenté proche au propositus.
- Chez un couple qui a déjà un enfant porteur d'une pathologie multifactorielle, le risque de récurrence augmente avec le nombre d'enfants atteints.
- Si une maladie a une prépondérance pour un sexe, le risque augmente si le propositus est du sexe opposé.

Exemple : La luxation congénitale de la hanche touche plus souvent la fille. Dans une famille si le sujet atteint est de sexe masculin, le risque sera plus élevé dans sa famille.

D- CAS ISOLÉ :

Le conseil génétique peut être difficile dans certains cas ou le propositus est un cas isolé dans la famille. C'est le cas essentiellement :

- De maladies dominantes à pénétrance incomplète, s'agirait-il d'une mutation ou d'une pénétrance incomplète du gène chez l'un des deux parents.
- De maladies récessives liées à l'X : devant un seul garçon atteint d'une pathologie récessive liée à l'X, s'agirait-il d'une mutation chez le malade ou la mère est-elle conductrice ? Dans ce cas il est important de pratiquer les explorations nécessaires pour vérifier si la mère est conductrice ou non.

CONSEIL GÉNÉTIQUE ET CONSANGUINITÉ :

La consanguinité augmente nettement l'incidence des maladies autosomiques récessives.

Dans notre pays l'incidence de la consanguinité est élevée (31,8 %), un conseil génétique devrait donc être donné :

- * Sur la demande du couple
- * Au cours de l'établissement du certificat prénuptial avant le mariage.

L'objectif du conseil génétique dans ce dernier cas est :

- D'avertir le couple du risque encouru de maladies génétiques si ce risque existe.
- De leur proposer une prévention en particulier par le diagnostic prénatal au cours des grossesses futures.

Pour cela il est nécessaire d'effectuer une enquête familiale qui concerne les 2 familles du futur couple en insistant bien sur la branche commune.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les indications d'un diagnostic prénatal.
- 2- Énumérer les principales méthodes de prélèvements ovulaires et leur date de réalisation.
- 3- Connaître les principaux examens biologiques pratiqués sur ces prélèvements.
- 4- Connaître les indications de ces différentes techniques en fonction du groupe de pathologie étudié.

Connaissances préalables requises

Les techniques d'étude de l'ADN : Southern blot, PCR...

La réalisation d'un caryotype.

1. INTRODUCTION

La médecine prénatale est apparue au début des années 70 et a connu un développement très important grâce aux progrès dans les investigations du fœtus in utero : l'échographie a permis de visualiser le fœtus, et de guider les prélèvements du tissu fœtal, permettant ainsi le développement de la « biologie clinique du fœtus », nouvelle branche de biologie, qui constitue avec les moyens de visualisation du fœtus, la base du diagnostic anténatal.

Tout diagnostic anténatal est précédé par un conseil génétique donné dans le cadre de la consultation de génétique.

Le conseil génétique est un acte médical, qui permet d'évaluer pour un couple donné le risque de survenue d'une maladie génétique héréditaire ou chromosomique dans sa descendance, sur les bases d'une enquête familiale, clinique et biologique.

Les couples consultent dans trois circonstances :

- * Avant la procréation, si l'un des membres du couple ou de leur famille est porteur d'une anomalie génétique, ou s'il s'agit d'un mariage consanguin.
- * À la suite de la naissance ou de l'avortement d'un enfant mal formé.
- * Enfin, suite au diagnostic prénatal d'une anomalie ou malformation alors même que la grossesse se poursuit.

La consultation de génétique doit essayer d'établir la cause de la malformation et par conséquent le risque de récurrence.

Ceci, consiste à éliminer une affection non génétique, due par exemple à des facteurs d'environnement/phénocopie/toxoplasmosse congénitale, étudier l'origine chromosomique ou génique par l'étude du caryotype et la détermination du mode de transmission mendélien de l'anomalie. Les résultats de la consultation de génétique doivent être donnés avec tact et prudence au couple, de façon claire et complète.

On doit annoncer la possibilité ou non d'un diagnostic prénatal, décrire clairement les techniques et risques inhérents à celles-ci et recommander la plus sûre, la moins agressive et la plus précoce.

Il ne faut pas au cours d'une consultation de génétique, trop parler, parler trop tôt, ne pas parler.

TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT OVULAIRES

Les possibilités sont multiples. Le type de prélèvement à effectuer dépendra de l'anomalie à rechercher, et de l'âge de la grossesse. Un prélèvement ovulaire doit toujours être fait sous contrôle échographique peropératoire.

La date et l'indication sont précisées par concertation entre généticien et obstétricien. Le couple est informé des risques potentiels et de la conduite à tenir si le fœtus est bien défini. Le refus de l'interruption thérapeutique de la grossesse rend inutile ce prélèvement.

AMNIOCENTÈSE

La date de prélèvement est précise : 16 SA à 19 SA. Les conditions de réussite de l'amniocentèse sont l'absence de menace d'avortement, une hauteur utérine > 12 cm, une vessie vide et la ponction sous échographie. Le site de ponction est de préférence en dehors de l'insertion placentaire ; la ponction est faite dans des conditions d'asepsie chirurgicale par une aiguille de 0,9 à 0,7 mm de diamètre et de 9 à 13 cm de long. Le liquide amniotique recueilli dans une seringue est jaune citrin, limpide.

Après la ponction, et si la femme est Rh négatif, on lui injectera des immunoglobulines anti D.

Les incidents de l'amniocentèse sont :

- * L'échec de la ponction ; revoir dans ce cas la patiente 8 à 10 jours plus tard.
- * Un liquide sanglant, par ponction transplacentaire, ou par atteinte de la plaque chorale du cordon ou du fœtus.
- * Un liquide brun, témoin d'une hémorragie ancienne.

Les complications sont :

- * L'avortement spontané ou la mort in utero : ce risque est actuellement <1 %. Les facteurs de risque sont les grossesses multiples, l'existence de sang dans le liquide amniotique, le liquide teinté. Ses signes cliniques, sont l'apparition dans les 3 à 6 semaines suivant la ponction, de contractions utérines, de métrorragies, une perte de liquide amniotique, la fièvre, l'absence d'activité fœtale à l'échographie.
- * Les blessures fœtales par aiguille : rares, le plus souvent cutanées, visibles à la naissance sous forme de cicatrices.
- * Problèmes maternels : à type d'hématomes pariétaux ou de la paroi utérine ou encore la blessure des anses grêles ou de la vessie. Ils sont exceptionnels.
- * Iso Immunisation Rh : Quand la mère est Rh (-), le fœtus Rh(+), le risque d'iso immunisation Rh est de 3 à 12 %. La prévention consiste à injecter des gammaglobulines anti D à la femme.

Au total, l'amniocentèse est une technique simple, rapide, indolore comportant peu de risques pour la grossesse.

Cependant, elle est faite vers la 17 SA. Ces résultats varient de 10 jours à 3 S, avec échec possible des cultures cellulaires (surtout si le prélèvement est fait tardivement).

Elle ne permet donc qu'une interruption thérapeutique de la grossesse, du 2^{ème} trimestre, quand le fœtus est anormal ce qui est traumatisant physiquement et psychologiquement pour la femme.

Les examens réalisés sur le liquide amniotique, sont le dosage de l'alphafoeto-protéine, la recherche de l'acetylcholinestérase, le dosage de certaines protéines telles que l'alpha1antitrypsine, le diagnostic de certaines maladies métaboliques le caryotype après culture cellulaire, l'étude du système HLA et l'extraction de l'ADN après culture cellulaire.

Les couples doivent être informés que l'amniocentèse n'élimine pas toutes les possibilités de malformations fœtales.

2.2. PRÉLÈVEMENT DE VILLOSITÉS CHORIALES

Les villosités choriales sont des formations ramifiées autour d'un axe conjonctivovasculaire et entourées d'une double couche de cellules trophoblastiques, à l'intérieur, le cytotrophoblaste avec des cellules prolifératives et à l'extérieur le syncytiotrophoblaste peu mitotique.

Entre 9 et 12 SA, est le terme de réalisation habituelle de l'examen. Avant cette date, le trophoblaste est peu développé.

Pendant le prélèvement, l'échographie est essentielle pour guider le matériel de biopsie vers le site choisi.

Différentes techniques de prélèvement sont décrites :

- * Transcervicale par microbiopsie : C'est la technique la plus employée. Elle est réalisée grâce à une micro pince à biopsie, introduite dans le canal cervical et dirigée sous contrôle échographique vers l'insertion trophoblastique. Le pourcentage de succès est d'environ 100 % si le prélèvement n'est pas contaminé par un tissu maternel dans 95 % des cas.
- * Technique transabdominale par aspiration : une première aiguille guide est introduite sous contrôle échographique, une seconde aiguille est introduite dans le guide et à l'aide d'une seringue on aspire doucement les villosités choriales. Le taux de réussite de cette technique est de 94 %. Elle présente les avantages d'éviter la région cervico-vaginale et d'être applicable après 14 S.

Au total, la technique de biopsie, par micro pince, permet d'avoir un fragment trophoblastique le plus pur, et de grande taille (20 g) pour les termes plus tardifs > 14 semaines ou en cas d'infection cervico-vaginale, la méthode par aspiration transabdominale est indiquée.

Les complications maternelles, sont les métrorragies, sans gravité s'il n'y a pas d'hématome sous-jacent qui risque de s'infecter, des hémorragies intra péritonéales, décrites dans les prélèvements transabdominaux, les infections, de la cavité utérine surtout dans les prélèvements par voie transcervicale au cours des 2 à 5 jours suivants.

L'Iso-immunisation Rh, justifiant la prévention par l'injection d'anti-D chez les femmes Rh négatif.

Le risque d'avortement est fonction de l'âge de la grossesse : 12,9 % avant 9 SA et 17,1 % après 12 SA ; l'âge de la patiente : > 13 % si âge de la femme > 40 ans contre 3,5 à 6 % si l'âge de la femme > 35 ans, quand il existe des antécédents d'avortements chez la femme, le risque est de 5,5 %.

Au total, le prélèvement du trophoblaste permet un prélèvement précoce donc une intervention sur un fœtus atteint précoce, la possibilité d'un caryotype direct, la possibilité de recueil de spécimens de bonne qualité pour des analyses enzymatiques et l'extraction de l'ADN.

Cependant, elle peut présenter des problèmes d'interprétation des anomalies chromosomiques.

PRÉLÈVEMENT DU SANG FŒTAL

Par ponction des vaisseaux de la plaque chorale ou du cordon.

Elle peut être faite sous contrôle direct de la vue par fœtoscopie. Le terme idéal est alors de 18 SA ; le liquide amniotique doit être parfaitement clair.

Moins invasif et plus simple, le prélèvement sous contrôle échographique. Elle ouvre le champ à de nombreuses analyses du fœtus et à des thérapeutiques in utero via le cordon ; peut être faite de la 17 SA jusqu'au terme. On prélève 1 à 2,5 ml de sang : la dilution et la pureté du sang sont vérifiées (analyse sanguine, Test Kleinhauer). On vérifie à l'échographie le retentissement sur le fœtus (Bradycardie) et l'absence d'hémorragie au niveau du site de ponction. Quand la femme est rhésus négatif, on doit faire l'injection d'anti-D.

Les complications de cette technique sont la blessure fœtale (exceptionnelle), l'hémorragie au point de ponction visible à l'échographie (40 % cas), bradycardie (9 à 15 % cas) surtout s'il existe un retard de croissance intra-utérin ou un oligoamnios ; l'hématome du cordon. Le risque d'accouchement prématuré est d'environ 4 à 6 % et le risque de mort fœtale est <1 % quand il n'existe pas de signes de souffrance fœtale et de 10 % quand ces signes existent.

Au total, cette technique permet de faire des diagnostics réalisables uniquement sur le sang tel que les déficits immunitaires, l'hémophilie, les infections virales, parasitaires, le caryotype rapide en fin de grossesse.

Elle permet de redresser une anomalie inhabituelle ou une mosaïque sur les villosités chorales ou le liquide amniotique. Ses inconvénients sont le délai tardif (à partir de 17 à 18 SA).

3. TECHNIQUES BIOLOGIQUES

3.1. CULTURE CELLULAIRE ET ÉTABLISSEMENT DU CARYOTYPE

Dans les villosités chorales, les cellules du trophoblaste permettent une analyse cytogénétique directe, alors que l'axe villositaire mésenchymateux permettra de faire une culture cellulaire.

La mitose ne représente qu'une fraction du cycle cellulaire et c'est le stade métaphase qui est le plus favorable à l'analyse chromosomique ; les mitoses sont bloquées à ce stade en utilisant des poisons mitotiques tels que la colchicine.

Dans le sang fœtal, les cellules sont stimulées au préalable par la PHA (phytohémagglutinine).

Dans le liquide amniotique, l'établissement du caryotype fœtal sera possible vers le 14^{ème} jour de culture cellulaire.

D'autres méthodes sont possibles pour un diagnostic chromosomique : c'est l'utilisation de sondes spécifiques d'un chromosome ou d'une région d'un chromosome : c'est l'exemple du diagnostic du sexe en utilisant une sonde de l'Y ou du diagnostic de la Trisomie 21 en utilisant une sonde du 21 (hybridation in situ).

3.2 TECHNIQUES BIOCHIMIQUES

A. SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE :

on rappelle que l'existence de sang est un mauvais élément pour de tels dosages. Ces techniques sont :

* **Électrophorèse des cholinestérases** pour le diagnostic des anomalies de fermeture du tube neural. (DFTN)

Le liquide amniotique normal, contient de la butyrylcholinestérase qui migre en une bande lente, alors que le liquide amniotique dans le cas de DFTN contient la butyrylcholinestérase et l'acétylcholinestérase neuronale, qui migre en 2 bandes l'une lente superposée à la première, et l'autre plus rapide.

L'acétylcholinestérase n'est pas fragile et 1 ml de liquide amniotique non congelé envoyé par courrier au laboratoire spécialisé dans un délai de plusieurs jours est toujours valable.

* **Dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP)** : l'AFP est d'origine strictement fœtale. Elle est synthétisée par le foie, filtrée par le glomérule immature vers le liquide amniotique.

Elle atteint son maximum vers la 17 SA dans le liquide amniotique puis diminue en fonction de la maturité du rein. Quelle que soit la technique utilisée pour le dosage de l'AFP dans le liquide amniotique, 3 difficultés majeures se présentent :

- la nécessité pour chaque laboratoire d'avoir ses propres valeurs normales.
- le risque de contamination par du sang fœtal.
- le caractère non spécifique de l'AFP.

Dosage des enzymes digestives : toute anomalie du transit intestinal normal du fœtus aura des répercussions sur le profil enzymatique du liquide amniotique. Parmi ces enzymes, la G.glutamyltranspeptidase, la leucineaminopeptidase, la phosphatase alcaline type intestinale.

Ces activités enzymatiques peuvent être dosées dès la 18 SA.

Elles présentent un intérêt dans le diagnostic de la fibrose kystique et de l'imperforation anale par exemple.

En pratique, 2 ml de liquide amniotique sont suffisants pour être envoyés par courrier au laboratoire spécialisé.

B. SUR LE SANG FŒTAL : c'est essentiellement, le dosage des IgM totales ou spécifiques témoin d'une atteinte fœtale virale ou parasitaire, qui seront faits.

De plus, le dosage de la G.glutamyltranspeptidase peut être l'unique signe de l'existence d'une atteinte hépatique fœtale par la toxoplasmose.

3.3 ANALYSE DE L'ADN

L'obtention de l'ADN est possible à partir des villosités chorales, ou des cellules en culture du liquide amniotique. Les éléments de bases ayant développé ces techniques sont :

- la propriété de complémentarité entre les 2 brins de l'ADN qui peuvent se dissocier et se réassocier sous l'action de la chaleur par exemple.
- l'utilisation des enzymes de restriction et des sondes moléculaires radio marquées.
- RFLP : qui sont la conséquence de mutation au niveau des régions non codantes, donc sans conséquence phénotypiques, affectant le site de restriction d'une enzyme donnée et se transmettant dans une même famille comme un caractère mendélien.
- Les sondes d'ADN qui peuvent être du cDNA, du DNA génomique des oligonucléotides de synthèse ou encore de l'ARNm.

Les techniques d'étude de l'ADN, sont le Dot blot, southern blot, Northern blot, Technique de PCR... (voir cours 5 PCEM2).

4. APPLICATION DES MÉTHODES DE PRÉLÈVEMENT ET DE BIOLOGIE

Deux principales situations peuvent se présenter :

- Le risque est prévisible et la consultation de génétique préalable au diagnostic anténatal a permis d'estimer le risque : c'est l'exemple des aberrations chromosomiques et des maladies géniques.
- Le risque est imprévisible, et c'est le cas des découvertes fortuites à l'échographie d'une pathologie maternelle, infectieuse ou d'une prise médicamenteuse.

4.1 RISQUE PRÉVISIBLE

A. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES :

Ces anomalies peuvent survenir de novo, ou être transmises par l'un des géniteurs. Les aberrations chromosomiques représentent la cause la plus fréquente de la pathologie génétique chez les nouveau-nés : le caryotype fœtal permet de déceler toutes ces aberrations, les indications du caryotype fœtal sont :

*** Âge maternel :**

ou il existe une augmentation de la fréquence des trisomies 21 chez les fœtus de mère âgée de plus de 38 ans, mais aussi augmentation de la fréquence de la trisomie 13, la trisomie 18 et des anomalies de l'X. Le prélèvement à réaliser est l'amniocentèse et le caryotype est fait après culture cellulaire.

*** Anomalie chromosomique équilibrée portée par l'un des géniteurs :**

ces anomalies sont découvertes à la suite de la naissance d'un enfant avec une anomalie déséquilibrée, ou surtout de mort-né ou de mort néonatale ; conduisant à l'étude du caryotype des 2 parents. Les anomalies les plus fréquentes sont les translocations Robertsoniennes en particulier 14 q 21q. Le risque d'anomalie déséquilibrée est augmenté quand la mère est porteuse de la translocation, est très faible quand c'est le père qui la porte. A l'inverse, dans les translocations 13q 14q le risque est très faible, quel que soit le parent porteur.

*** Un premier enfant porteur d'une anomalie numérique des chromosomes.**

L'interprétation des aberrations chromosomiques observées sur les cellules fœtales ne pose pas de problèmes quand :

- elles sont présentes dans toutes les mitoses analysées.
- correspondent à des aberrations fréquentes ou attendues.

Les problèmes d'interprétation se présentent devant :

- des anomalies apparemment équilibrées chez le fœtus, qu'elles soient transmises ou de Novo, et la question est de savoir si elles sont réellement sans conséquence phénotypiques.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- des anomalies de novo avec excès de matériel chromosomique.
- l'existence de chromosomes marqueurs surnuméraires, qui sont des chromosomes métacentriques avec satellites, petits composés d'hétérochromatine, souvent hérités des parents, et dans ce cas sans conséquences phénotypiques. Quand ils apparaissent de novo, le pronostic est plus difficile à établir.
- les mosaïques qu'on peut affirmer quand les mitoses aberrantes ou normales sont régulièrement retrouvées à l'état homogène dans différentes boîtes de cultures.
- la découverte d'une anomalie chromosomique sans conséquence majeure/47 XXX; 47 XXY; 47 XYY.

Le caryotype fait sur les villosités choriales peut présenter de faux positifs (1 %) surtout quand il s'agit de trisomie 7, 9, 14, 15, 16 et 22 ou de monosomie X. Dans ces cas une surveillance échographique est indispensable et un caryotype sur sang fœtal ou liquide amniotique est souhaitable.

Toute mosaïque décelée sur le trophoblaste doit être contrôlée sur le liquide amniotique.

Les faux négatifs (<1 %) sont possibles sur les techniques directes sur les villosités choriales.

Au total, le choix de la technique de prélèvement dépendra :

- du risque pour le fœtus et la femme, dans les conditions où se fera le prélèvement.
- du risque de faux positif ou de faux négatif.

Ainsi, les villosités choriales seront réservées pour les cas où le pourcentage d'aberration chromosomique est élevé.

Exemples :

- t(14/21) portée par une mère → récurrence élevée → diagnostic direct sur villosités choriales à 11 S.
- Translocation réciproque, découverte à la suite d'avortements, risque faible → liquide amniotique à 17 SA.
- Couple jeune ayant 1 enfant Trisomie 21 libre → amniocentèse.
- Femme âgée enceinte → amniocentèse.

B- ANOMALIES GÉNIQUES EXEMPLE DES MALADIES RÉCESSIVES LIÉES À L'X.

Le diagnostic de ces maladies comporte : le diagnostic des conductrices et le diagnostic prénatal proprement dit.

Les quelques maladies métaboliques, liées au chromosome X ont bénéficié de l'apport des techniques de prélèvement des villosités choriales vers 10 SA à 11SA; on peut réaliser une technique cytogénétique directe sur les villosités pour obtenir le caryotype et donc le sexe en quelques heures.

Ensuite un examen biochimique direct est réalisé sur un extrait de villosités choriales fraîches donnant des résultats en 24H à 48 H.

Si une atteinte fœtale est mise en évidence, une interruption de grossesse peut donc être réalisée dès 2 mois à 2 mois 1/2 de grossesse.

*** Diagnostic des femmes conductrices**

On peut différencier les conductrices obligatoires et les conductrices potentielles. Les conductrices obligatoires sont les femmes ayant 2 mâles ou plus atteints du désordre métabolique, ainsi que celles ayant un fils et un frère, oncle, neveu ou cousin maternel atteints. Un cas isolé dans la famille peut faire considérer la femme comme conductrice, car les néo-mutations sont rares dans les erreurs innées du métabolisme (contrairement à la myopathie de Duchennes où le taux de néo-mutation est de 1/3).

Les conductrices potentielles, peuvent être détectées théoriquement, sur l'expression du gène : exemple : facteur de coagulation au cours de l'hémophilie dosages biochimiques tel que les acides gras à très longue chaîne dans l'adrénoleucodystrophie ou encore une anomalie biochimique en relation avec la maladie tel que l'acide orotique dans le déficit en ornithine transcarbamylase. La difficulté d'interprétation résulte du phénomène de lyonisation.

*** Diagnostic proprement dit**

la biologie moléculaire permettra de faire le diagnostic d'une maladie métabolique :

- quand le produit du gène est inconnu, mais le gène est localisé et on possède des marqueurs génétiques qui lui sont liés : c'est la méthode indirecte.
- quand le produit du gène est connu, mais ne s'exprime pas dans un tissu fœtal accessible (exemple OTC strictement hépatique). L'ADN nécessaire à cette étude est extrait des villosités choriales ou des cellules du liquide amniotique en culture.

*** Stratégie générale du diagnostic prénatal par étude de l'ADN**

- Gène cloné : 2 types d'analyses sont envisageables : directe, mettant en évidence la lésion moléculaire elle-même surtout par méthode de PCR et semi-directe, utilisant une sonde du gène muté pour mettre en évidence un polymorphisme intragénique ou très proche du gène.
- Gène inconnu, mais localisé : la seule méthode est alors le diagnostic indirect, basé sur les sondes non spécifiques du gène muté.

Quelque soit la méthode utilisée, la réussite du diagnostic prénatal par analyse de l'ADN dépend d'un diagnostic clinique sûr, de la disposition de l'ADN du cas index, de la qualité de l'enquête génétique familiale préalable.

C- DÉFAUTS DE FERMETURE DU TUBE NEURAL :

Ces malformations sont classiquement rattachées à une origine multifactorielle ou polygénique. Des méthodes empiriques montrent que le risque de récurrence est de

1 à 2 % quand 1 enfant est atteint 10 % quand 2 enfants sont atteints

5 % quand 1 parent est atteint

Les méthodes de diagnostic sont basées sur le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le sang de la mère et dans le liquide amniotique, l'électrophorèse de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, et l'échographie fœtale.

La stratégie à adopter est la suivante : quand il existe des antécédents d'enfant atteint, il faut associer la surveillance échographique et l'électrophorèse des AchE sur le liquide amniotique vers la 17 SA ; dans ce cas le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le sang de la mère est sans importance car elle est faussement négative dans 20 % des cas. L'électrophorèse de l'AchE dans le liquide amniotique a été toujours positive dans presque tous les cas d'anencéphalie et de spina-bifida ; les cas faussement positifs correspondent en fait à des syndromes polymalformatifs donc repérables par échographie, des morts fœtales, ou enfin du liquide amniotique très sanglant.

Les taux négatifs se voient quand le défaut de fermeture est recouvert soit par la peau saine, une spina-bifida aperta, ou par un angiome avec coque, enfin la variation des taux avec l'âge du fœtus fait qu'à partir de 20 SA, ce dosage n'est plus fiable.

4.2. RISQUE D'ANOMALIES IMPRÉVISIBLES

C'est le cas quand un signe d'appel est retrouvé à l'échographie de contrôle systématique et au cours de la pathologie infectieuse maternelle.

A- SIGNES D'APPEL À L'ÉCHOGRAPHIE :

Exemples : une malformation, une variation de la quantité du liquide amniotique, un retard de croissance intra-utérin...

Deux questions se posent :

- * quel examen biologique faire pour confirmer le diagnostic ?
- * quels prélèvements réaliser ?

- Le caryotype est l'examen à demander en premier ; il décèle une anomalie dans 10.5 % des cas quand il existe une malformation et 21 % des cas quand elle est associée à un retard de croissance intra-utérin. Les principales anomalies retrouvées sont la trisomie 18, la trisomie 21, la monosomie X.
- L'électrophorèse de l'AchE doit être faite chaque fois qu'une anomalie du système nerveux central du fœtus est mise en évidence.
- En cas de malformations de l'appareil digestif, on pourra faire le dosage des enzymes digestives dans le liquide amniotique.

Exemples :

- Atrésie des voies biliaires → gammaglutamyltranspeptidase = 0 ; 5' nucléotidase = 0.
 - Imperforation anale → absence d'enzyme intestinale Pse OH-isoforme rein, foie, os.
 - Sténose duodénale → gammaglutamyltranspeptidase élevée à un moment ou son taux est normalement diminué.
- Dans les uropathies, il est possible d'apprécier la fonction rénale du fœtus sur le volume du liquide amniotique, l'épaisseur du cortex rénal, et surtout sur la biologie de l'urine du fœtus : Na, Cl, osmolarité, glucose, protéine, Ca/P) qui permettront de différencier entre dysplasie rénale létale à la naissance et uropathie obstructive de pronostic moins sévère.

B- PATHOLOGIE INFECTIEUSE MATERNELLE :

* Rubéole congénitale :

Elle apparaît suite à une primo-infection de la mère au cours du premier trimestre ; ceci peut conduire à l'avortement, à la naissance d'un enfant malformé ou sain.

Les malformations peuvent être cardiaques ou cérébrales, une surdité...

Le risque de malformations est réel avant 16SA, presque nul après 4 mois de grossesse. Le motif de consultation est soit l'apparition d'une éruption cutanée, soit l'exposition à un contage. Dans tous les cas, il faut faire une enquête clinique pour vérifier l'état immunitaire préalable de la femme.

On fait un premier prélèvement chez la mère (S1) et on recherche les anticorps anti rubéole par IHA (inhibition de l'hémagglutination).

→ Si S1 est négatif en IHA, la femme n'est pas immunisée et donc réceptive. On fait un S2 à 15 jours d'intervalle (et 21 jours si elle consulte après un contage).

Si S2 est négatif en IHA, alors pas de primo-infection rubéolique en cours, mais cette femme est réceptive et doit être surveillée sérologiquement jusqu'au 4^{ème} mois de grossesse.

→ Si S2 est positif en IHA, alors il y a séroconversion et donc primo-infection en cours qu'il faut confirmer par la recherche d'IgM sériques sur ce même S2.

→ Si S1 est positif en IHA alors la femme possède des anticorps antirubéole et la recherche d'IgM sur ce S1 permet de savoir si c'est une primo-infection ou non.

- Si les IgM sont élevés, alors il s'agit d'une primo-infection et le risque fœtal de malformation est élevé (90 % avant 12 SA).

- Si les IgM sont négatifs, il n'y a pas de risque pour le fœtus et on fait un S2 de principe pour vérifier que les taux d'AC sont constantes.

Chez le fœtus, la mise en évidence de l'atteinte se fera par le dosage des IgM spécifiques sur le sang fœtal à la 20 SA ce qui est un peu tardif. Cet examen est justifié quand l'infection a eu lieu entre 11 SA et 16 SA où quand l'âge de grossesse est imprécis.

Avant 12 SA, le risque est très important et il est inutile d'attendre quelques semaines les résultats d'éventuels examens fœtaux, pour faire l'avortement thérapeutique.

Toxoplasmose congénitale

Elle a une expression clinique variable en fonction de la date d'infestation de la mère.

Au cours du premier trimestre, la forme est latente avec hydrocéphalie, classification intracrânienne, chorioretinite et troubles neurologiques. Par contre au cours du troisième trimestre, la forme sera infraclinique. Les résultats positifs, d'inoculation du placenta, confirment l'infection fœtale.

Quand l'état immunitaire de la femme est connu, et que la sérologie est positive avec des IgG à des taux stables lors d'examen à 3 ou 4 semaines d'intervalle, alors la femme est immunisée. Si la sérologie est négative, la femme est réceptive d'où la nécessité d'un contrôle tous les mois avec des mesures hygiéno-diététiques.

Quand l'état immunitaire de la mère n'est pas connu et qu'une sérologie en cours de grossesse est positive, la contamination est probable quand on constate une augmentation significative du titre des anticorps. La persistance des IgM de nombreux mois après la contamination fait que la seule présence de cet isotype n'est plus toujours synonyme de toxoplasmose évolutive.

Dès que la contamination maternelle est confirmée, on instaure un traitement antibiotique par la spiramycine 3 g/j jusqu'à la fin de la grossesse. La recherche de la contamination fœtale est basée, sur l'isolement du toxoplasme dans le liquide amniotique ou le sang fœtal, la sérologie spécifique c'est à dire les IgM spécifiques dans le sang fœtal enfin l'échographie de surveillance.