

Trimestriel n° 25
Mars / Avril 2004

CPPAP n° 1203 T 81023
ISSN n° 1286-2185

Revue diffusée nominativement
à 10 000 exemplaires

IMPRIMERIE : DUMAS TITOULET 42000 SAINT-ETIENNE
MAQUETTE : ATELIER EQUIPAGE - MARSEILLE
DIRECTEUR DE LA RÉDACTION : J.-P. LELLOUCH
SECRETARIAT DE RÉDACTION : M. AFFERGAN
SERVICE PRESSE : LAURENT DE VILLEPIN
ENQUETES MEDICALES : ARICK SON LELLOUCH
ESPACE ET DEVELOPPEMENT : FRANCK BENJAMIN

LES MAITRES D'OUVRAGE ET LES PARTENAIRES
D'OFFICIEL SANTÉ FIGURENT EN PAGES 4 ET 5

RÉDACTEUR EN CHEF :
DOCTEUR FRANÇOIS AUBART
DOSSIERS SCIENTIFIQUES :
PROFESSEUR OLIVIER GOULET
PROFESSEUR PHILIPPE HARTEMANN
DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
STEPHAN J.P. LELLOUCH
RÉALISATION : NETCOM MEDICAL
COORDINATION ÉDITORIALE :
P.E.C (PRESSE ÉDITION COMMUNICATION)
14, BD DU COMMANDEUR - 13009 MARSEILLE
TEL : 04 96 20 06 06 - FAX : 04 96 20 06 09



**Le mot
du Rédacteur
en chef**

La mode est à la « comm », aux effets, à l'apparence. A l'hôpital nous savons bien que ce n'est pas ainsi que se dégageront les changements et les vrais accords fondateurs.

Officiel Santé poursuit son chemin ailleurs dans l'information et le débat indépendant en apportant analyses et propositions.

Un grand remerciement à tous ceux qui participent à la réussite de ce numéro (un peu exceptionnellement réduit pour des soucis techniques).

Dr François Aubart

**Officiel
santé**

Actualités hospitalières

S O M M A I R E

5 Editorial

L'équipe et le capitaine

**6 Actualités
Pharmaceutiques**

10 Assurance maladie, hôpital : l'urgent, le nécessaire, l'inacceptable

12 Remise de l'OSCAR MEDEC 2004 à l'ANAES

**14 Dossier :
Hygiène
Hospitalière**

14 Qu'est-ce que l'hygiène hospitalière ?

par le Pr Philippe Hartemann, CHU Nancy

17 La légionellose nosocomiale : un vrai problème et une prévention difficile

par le Pr Philippe Hartemann, CHU Nancy

22 L'hygiène hospitalière : une discipline récente

par le Dr Jean Claude Labadie, CHU Bordeaux

24 Organisation de la lutte contre les infections nosocomiales

par le Dr Jean Claude Labadie, CHU Bordeaux

30 Le bon usage des antibiotiques

par le Dr Hubert Tronel, CHU Nancy

Dossier scientifique

**Hépatogastroentérologie
et Nutrition pédiatriques**

**33 Editorial
du Pr O. Goulet**

*président
du 2nd World Congress
of Pediatric
Gastroenterology,
Hepatology
and Nutrition*

wcpghan 2004

33 Insuffisance intestinale et maladies orphelines digestives

*par le Pr Olivier Goulet et le Pr Yann Révillon,
CHU Necker APHP*

37 Le Comité de Nutrition de la SFP : pourquoi, pour qui, comment ?

par le Pr Dominique Turck, CHU Lille

40 L'obésité de l'enfant et de l'adolescent : problème de santé publique

par le Dr Myriam Dabbas-Tyan, CHU Necker APHP

44 Hépatites, virales et autres, chez l'enfant

par le Dr Florence Lacaille, CHU Necker APHP

47 La maladie de Crohn en 2004

par le Dr Frank Ruemmele, CHU Necker APHP

51 Les cholestases néonatales

par le Pr Emmanuel Jacquemin, CHU Bicêtre APHP

LES PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ

DÉLÉGUÉS RÉGIONAUX DE LA CMH

Alsace	Dr LAEDLEINN-GREILSAMMER	CHU Mulhouse	03 89 64 87 25
Alsace	Pr Gabrielle PAULI	CHU Strasbourg	03 88 11 68 56
Antilles	Dr L. MERAULT	CHU P.-à-Pitre	
Aquitaine	Dr Pierre FIALON	CHU Bordeaux	05 56 79 58 37
Aquitaine	Dr P. SIMON	CHU Bordeaux	05 56 56 35 05
Auvergne	Dr J.P. MABRUT	CHU Clermont-Ferrand	04 73 43 55 19
Auvergne	Pr D. CAILLAUD	CHU Clermont-Ferrand	04 73 75 16 53
Basse-Normandie	Pr F. BUREAU	CHU Caen	02 31 06 65 40
Basse-Normandie	Dr A. DANJOU	CH Bayeux	02 31 51 51 28
Bourgogne	Dr A. LAROME	CHU Dijon	03 80 42 48 48
Bourgogne	Dr PATOURAUX	CH Pougues les Eaux	03 86 60 60 05
Bretagne	Dr LENOT	CH Saint Briec	02 96 01 70 55
Bretagne	Pr P. SADO	CH Rennes	02 99 33 39 00
Centre	Dr Th. DUFOUR	CHR Orléans	02 38 51 47 24
Centre	Dr BOULAIN	CHR Orléans	02 38 22 95 57
Champ-Ardenne	Pr M. GUENOUNOU	CHU Reims	03 56 91 37 24
Champ-Ardenne	Dr Paul MEEKEL	CH Troyes	03 25 49 49 37
Corse	Dr F. CICHERI	CHI Corte	04 95 47 29 18
Corse	Dr J. AMADEI	CHG Bastia	04 95 55 11 11
Franche-Comté	Dr A. DEPIERRE	CHU Besançon	03 81 66 81 66
Franche-Comté	Dr A. KARA	CH Belfort	03 84 58 15 15
Haute-Normandie	Dr Ch. NAVARRE	CH du Rouvray	02 32 95 11 01
Haute-Normandie	Dr Loïc FAVENNEC	Hôpital Ch. Nicolle	02 32 88 66 39
Ile-de-France	Pr D. VIGNON	CH Foch-Suresnes	01 46 25 28 27
Ile-de-France	Dr J.L. BOURDAIN	CH F. Quesnay	01 34 97 40 68
Langu.-Roussillon	Pr Jean-Pierre BALI	CHU Montpellier	04 67 54 33 44
Langu.-Roussillon	Dr Eric BOGAERT	CHS Thuir	04 68 84 66 00
Limousin	Pr B. MELLONI	CHU Limoges	05 55 05 68 81
Limousin	Dr M. HABRIAS	CH Bourgneuf	05 55 54 51 44
Lorraine	Dr H. LAMBERT	CHU Nancy	03 83 85 20 59
Lorraine	Pr P.E. BOLLAERT	CHU Nancy	03 83 85 14 94
Midi-Pyrénées	Dr A. CAUDRILLIER	CH Lannemezan	05 62 99 55 70
Midi-Pyrénées	Pr Ph. COURRIERE	CAC Toulouse	
Nord	Dr H. BARBIEUX	CH Roubaix	03 20 99 31 76
Nord	Pr F. FOURRIER	CHR Lille	03 20 44 64 35
Pays-de-Loire	Dr A. MERCAT	CHU d'Angers	02 41 35 38 15
Pays-de-Loire	Dr F.X. LEBAS	CH Le Mans	02 43 43 25 43
Picardie	Dr F. MARTIN	CH Compiègne	03 44 23 62 71
Picardie	Dr P.Y. LALLEMENT	CH Soissons	03 23 75 74 34
Poitou-Charentes	Dr L. ROUX	CH Saintes	05 46 92 76 56
Poitou-Charentes	Dr A. RAULT	CH Niort	05 49 32 79 79
PACA	Dr R. JULIEN	CHS Marseille	04 91 87 67 34
PACA	Dr M.H. BERTOCCHIO	CH Aix en Provence	04 42 16 16 38
Rhône-Alpes	Pr Gilles AULAGNER	CHU Lyon	04 72 35 73 07
Rhône-Alpes	Dr Dominique TREPO	CHU Lyon	04 72 11 06 22

COORDINATION MÉDICALE HOSPITALIÈRE

Président : Dr F. Aubart

CHI Simone Veil (Eaubonne Montmorency)

Tél : 01 34 06 61 21 - Fax : 01 34 06 61 29

e-mail : François.Aubart@wanadoo.fr

Secrétaires :

Dr F. Thuillier : Centre hospitalier de Meaux

6/8, rue St Fiacre, 77100 Meaux

Tél : 01 64 35 38 13 - Fax : 01 64 35 37 06

e-mail : f-thuillier@ch-meaux.fr

Dr JP Garnier - Paris

Délégué général :

Dr N. Skurnik - Neuilly sur Marne

e-mail : nskurnik@yahoo.fr

Trésorière :

Dr P. Suter - CHG d'Argenteuil

Tél : 01 34 23 27 21

Fédération nationale des syndicats de pharmaciens biologistes des hôpitaux FNSPBH

Président : Pr J.-G. Gobert

Tél : 01 42 16 26 52 - Fax : 01 42 16 26 54

e-mail : jean-gerard.gobert@psl.ap-hop-paris.fr

Syndicat des pneumologues hospitaliers SPH

Président : Dr P. Laurent

Tél : 05 59 92 47 23 - Fax : 05 59 92 48 50

e-mail : philippe.laurent@ch-pau.fr

Syndicat de la médecine hospitalière SMH

Président : Dr J.-L. Bourdain

Tél : 01 34 97 40 68 - Fax : 01 34 97 42 91

j-l.bourdain@ch-mantes-la-jolie.rss.fr

Syndicat national des praticiens attachés SYNPA

Président : Dr M. Marchand

Tél : 01 40 03 24 71

e-mail : martine.marchand@rdb.ap-hop-paris.fr

Syndicat national des médecins des hôpitaux et des établissements de soins à but non lucratif SYMHOSPRIV

Président : Dr M. Angebault

Tél : 01 49 08 20 20

Syndicat national de gérontologie clinique SNGC

Président : Dr J.-M. Vetel

Tél - Fax : 02 43 87 02 88

jmvvetel@ch-lemans.fr

**Syndicat national des
pharmaciens praticiens hospitaliers et
praticiens hospitaliers universitaires SNPHPU**

Président : Pr G. Aulagner
Tél : 04 72 35 72 45
e-mail : gilles.aulagner@chu-lyon.fr

**Collégiale des médecins légistes hospitaliers
et hospitalo universitaires CMLHHU**

Président : Dr M. Debout
Tél : 04 77 12 05 23
e-mail : patrick.chariot@htd.ap-hop-paris.fr

Syndicat des chirurgiens hospitaliers SCH

Président : Dr T. Dufour
Tél : 02 38 51 47 24 - Fax : 02 38 51 41 41
e-mail : thierry.dufour@chr-orleans.fr

**Syndicat national des chirurgiens
anciens CU et CES SNCACC**

Président : Dr J.F. Dilhas
Tél : 01 64 92 92 92
sncacc@aol.com

Syndicat des psychiatres de secteurs SPS

Président : Dr N. Skurnik
Tél : 01 49 44 40 40 - Fax : 01 40 30 40 61
nskurnik@yahoo.fr

Syndicat des urgences hospitalières SUH

Président : Dr D. Sebbe
Tél : 02 97 28 40 86
e-mail : domlouam@aol.com

**Syndicat national des médecins
réanimateurs des hôpitaux publics SNMRHP**

Président : Pr P.-E. Bollaert
Tél : 03 83 85 14 94
e-mail : pe.bollaert@chu-nancy.fr

**Syndicat national des biologistes
des hôpitaux privés SNBHP**

Président : Dr H.-R. Caillet
Tél : 01 48 71 06 74 - Fax : 01 48 71 27 29

**Association des Médecins Urgentistes
Hospitaliers de France AMUHF**

Président : Dr P. Pelloux
Tél : 01 49 28 30 70
e-mail : patrick.pelloux@sat.ap-hop-paris.fr

Membre Associé : Dr J.C. Ducreux
Tél : 04 77 44 31 07 - Fax 04 77 44 31 15

**Président d'Honneur du
Syndicat national des médecins
anesthésistes-réanimateurs
des hôpitaux CH/CHG SNMARHNU**

L'équipe et le capitaine

L'équipe constitue la clé de voûte de l'organisation hospitalière. Elle s'est beaucoup transformée ces dernières années. Elle s'est surtout beaucoup fragilisée. La prise en charge du malade est devenue plus complexe. Certains citent le chiffre de 120 métiers participant à cette prise en charge. Chacun intervient au nom d'une compétence, d'un savoir faire. Chacun intervient à un temps donné, un temps limité d'autant que la pénurie de recrutement et la réduction du temps de travail ont mis à mal la continuité des prises en charge. Entre tous ces métiers, entre tous ces moments de professionnels auprès du malade, il est apparu d'importants dysfonctionnements par manque de coordination. La réponse technocratique à ces manques a été de créer un corps administratif pour assurer la mission de coordination. Nous avons, dans ces colonnes, déjà expliqué les conséquences très néfastes d'une coordination verticale hiérarchique par les directions de soins. Or, l'équipe est ce qui fonde la spécificité du travail hospitalier. Son morcellement actuel entraîne une perte de sens pour l'institution et donc pour le malade.

Il est temps que cela change. Il faut assurer une nouvelle coordination de tous ceux et de toutes celles qui interviennent auprès du malade. Or cette coordination ne peut être basée que sous la responsabilité médicale. C'est cette seule responsabilité médicale qui peut être utilement identifiée par le malade. C'est la seule logique qui peut assurer sur des bases de compétences et de partage des informations un vrai service médical rendu au malade. C'est aussi sur la base d'une responsabilité médicale retrouvée qu'il faudra bien parler des transferts de compétences. Il est évident que l'on ne remplacera jamais un psychiatre par un psychologue mais il est tout à fait aussi évident qu'une infirmière spécialisée en 5 ou 6 ans dispose d'une formation initiale qui doit être prise en considération. Il est également sur que les acquis de l'expérience sont fondateurs de la compétence. Au-delà des problèmes incontournables liés à la chute inévitable du nombre de médecin spécialiste, il est logique que dans la médecine hospitalière du XXI^e siècle une répartition des tâches différentes entre professionnels soit discutée. On le voit, multiplicité des métiers, temps de travail, fractionnement des activités, transfert de compétence sont autant de sujets qui imposent une affirmation clairement retrouvée de la responsabilité médicale.

Dr François Aubart

Assurance maladie, Hôpital : L'urgent, le nécessaire, l'inacceptable

Depuis longtemps, nous savons que chaque Ministre de la santé nouvellement promu a l'habitude de constater un trou considérable dans le budget de l'assurance maladie et en général, peu de temps avant son départ, se targue de l'avoir comblé. Ce jeu d'apparence et de communication ne peut masquer plus longtemps une situation déficitaire qui lègue aux générations à venir, un endettement majeur.

La réforme est donc indispensable et urgente. Elle nous concerne tous en tant que citoyen, en tant que cotisant. Mais elle nous concerne aussi en tant qu'hospitalier :

- parce que l'hôpital et l'assurance maladie ont une fonction essentielle de cohésion sociale,
- parce que l'hôpital a un rôle pivot dans le système et l'organisation des soins, les hospitaliers doivent montrer dans le train de la réforme.

Je cotise, nous sommes malades, que paie-t-elle ?

Depuis l'ordonnance du 4 octobre 1945, l'assurance maladie offre en théorie un très large et égal accès aux soins à tous. Cependant, au fil du temps, l'assurance maladie a abandonné ou concédé à des tiers la prise en charge de toute ou partie de certains services ou de certaines prises en charge. Il est classique d'évoquer les soins dentaires, les lunettes mais aussi les accidents scolaires ou sportifs... A l'hôpital, le ticket modérateur appliqué notamment en fonction de la référence à un K supérieur à 50, le forfait journalier, les limites de prise en charge de certaines pathologies sont autant d'exemples de la limitation progressive de la prise en charge par

l'assurance maladie. A ces transferts de charges à des sous traitants que sont les mutuelles et les assureurs privés s'ajoutent les transferts à la charge directe des malades ou des familles. Mais toutes ces limitations sont pour l'essentiel implicites. Il n'y a pas de vrai débat ni de lieu d'arbitrage pour travailler de façon explicite à la nature les choix nécessaires et utiles au patient. Car il est vrai que l'offre de soins ne cesse d'augmenter et que tout ce qui est proposé n'a pas la même qualité. Mais le choix du remboursable et du remboursé reste le fait de glissements successifs pris de façon conjoncturelle à l'occasion des plans de retour à l'équilibre successifs. Il faut donc changer.

La réforme propose la création d'une Haute Autorité de santé qui serait chargée de définir « le périmètre » des soins remboursables. L'idée va dans le sens de la recherche d'un lieu de choix explicite du remboursé et du remboursable. En théorie, il s'agit bien de répondre à un cahier des charges qui viserait à définir sur la base de la qualité et de la pertinence, l'ensemble des soins qui serait pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Si le principe semble être utile, sa mise en œuvre paraît par contre critiquable. Le modèle qui est choisi est celui du CSA ou du conseil constitutionnel.

Comme pour l'audiovisuel, ce sont les corps constitués (Présidence de la république, Présidence de l'assemblée nationale, Présidence du sénat et du conseil économique et social) qui désigneraient la douzaine de membres constituant cette haute autorité.

Point de professionnels ! Point de représentants des malades ! Peut-on traiter selon la même méthode l'examen de l'offre de soins

et la distribution des fréquences hertziennes numériques à des distributeurs de sons ou d'image ? La Haute Autorité doit être indépendante, compétente et efficace. Le schéma proposé fait douter de la réalisation des objectifs.

Maitrise comptable : cachez ce sein que je ne saurais voir

Naturellement, il est politiquement totalement incorrect d'évoquer une maîtrise comptable des dépenses de santé. On parle de maîtrise médicalisée et surtout on propose de confier à la haute autorité le soin de faire entrer les dépenses dans l'enveloppe globale votée par le parlement (ONDAM). Pour ce faire avec tact et dissimulation on institue des tarifs flottants. A l'hôpital comme en ville, les tarifs des actes et des consultations verront leurs tarifs varier dans des « couloirs » en fonction de l'observance ou non de la limitation globale de l'enveloppe. Ces mêmes tarifs flottants apparurent et disparurent avec le plan Juppé refonds surface. Appliqué aux dépenses de santé le « fluctuat nec mergitur » est évidemment incompatible avec le slogan affiché du redressement par la qualité.

Le long fleuve, pas tranquille du tout, de l'organisation des soins

Le vieillissement de la population, l'augmentation de la part des maladies chroniques dans les besoins de la population sont facteurs d'augmentation des besoins mais surtout d'une augmentation de la complexité de la prise en charge. Spécialistes, généralistes, ville et hôpital

sont autant d'intervenants qui exercent souvent en autarcie quand ce n'est pas dans des citadelles.

La réforme veut instituer un dossier médical personnel. Il s'agit d'éviter les redondances, de coordonner les prises en charges et de transférer de façon moderne des informations médicales. Sur de tels objectifs, il s'agit d'un outil essentiel à l'organisation et à la qualité des soins. Sur une base documentaire partagée et limitée, des informations concrètes sur la prise en charge du malade et son cheminement doivent pouvoir être obtenues. Encore faut-il que ce dossier soit réaliste et financé !

Malheureusement, communication oblige, 8 jours après avoir présenté la carte vitale porteur de la photographie du patient, le Ministre en visite dans une clinique toulousaine donnait l'exemple du transfert d'image et de la coronographie pour vanter les mérites du dossier médical personnel. Il laissait ainsi entendre au grand public que la création prochaine d'une sorte de « carte vitale vidéo », carte magique support d'un dossier médical, serait la clé de tous les problèmes. En fait la faisabilité du dossier médical personnel suppose non seulement le transfert de données mais leur gestion. Elle impose la protection absolue du secret médical et une concision qui rende le système opérationnel. Ces impératifs ne seront pas résolus par un magique opérateur Internet ou des outils type cartes bancaires dont l'actualité montre chaque jour les défaillances. Alors plus que de l'affichage médiatique, la réussite de ce dossier médical personnel doit imposer de répondre à de nombreuses questions. Comment seront associés les représentants médicaux à la démarche ? Quelle procé-

de sécurisation et de protection du secret professionnel sera mise en œuvre? Comment se fera le lien entre médecine de ville et médecine hospitalière? Et puis il faut que les financements soient prévus. Les anglais pour une fois en avance, consacrent sur ce sujet 3,4 milliards de Livres sur un plan d'investissement dédié. Qu'en sera-t-il en France?

Responsabilisation du malade : la valse à 1€ avant celle à 1 000 €

Le projet prévoit la « responsabilisation » du malade à hauteur d'1 € par consultation ou acte médical réalisé en ville ou en externe à l'hôpital; ce même projet prévoit de façon solennelle que ni les mutuelles ni les assureurs privés ne pourront couvrir cette contribution. Il est temps de faire payer les abus et les profiteurs du système!

Faut-il rappeler que les patients, les cotisants, c'est-à-dire nous tous, sommes

déjà responsabilisés puisque nos cotisations abondent l'assurance maladie et pour beaucoup l'assurance complémentaire? Cette contribution supplémentaire ne peut que rendre plus difficile l'accès aux soins des plus démunis. Alors repérer les abus et corriger les pratiques déviantes est bien sur indispensable. Pour autant la participation financière, directe aujourd'hui symbolique et demain importante, à fait la preuve de son inefficacité et de ses conséquences néfastes en terme d'accès aux soins. Même si des exemptions sont prévues, il reste que, comme pour le forfait journalier à l'hôpital, cette contribution va augmenter et pénaliser de plus en plus lourdement les malades.

Malades : je vous aime !

Le projet de loi prévoit une organisation de la prise en charge du patient par l'intermédiaire d'un médecin traitant choisi par le patient. Malheureusement, ce méde-

cin traitant a déjà un profil limité. Seuls les médecins généralistes ou quelques spécialités particulières (pédiatrie, ophtalmologie par exemple) pourront être ainsi labellisés.

Tant que la médecine générale ne sera pas effectivement revalorisée au travers de la réforme du 3^e cycle des études médicales, la mise en œuvre de ce concept est critiquable, surtout que le projet de loi prévoit qu'une liberté tarifaire soit donnée aux médecins spécialistes qui recevraient des patients choisissant volontairement d'accéder directement à un avis spécialisé. De toute évidence, cela va conduire à favoriser des circuits à deux vitesses. Le malade qui financièrement le pourra, choisira d'aller chez un médecin spécialiste potentiellement satisfait de pouvoir exercer sa liberté tarifaire. Il est probable que les assureurs se chargeront d'une partie de la prise en charge de ces circuits particuliers sélectionnant eux aussi les risques et les assurés. Les malades les moins fortunés prendront la file d'attente...

Hôpital et médecine de ville : la longue muraille de Chine

Comme nous l'évoquions, la complexité des prises en charge notamment pour les pathologies du vieillissement et les maladies chroniques conduit à imaginer un fonctionnement en réseau entre la ville et l'hôpital.

Or, les deux secteurs restent dans la loi très séparés; certes, les ARH et les URCAM devront au niveau des régions prendre en charge un certain nombre d'objectifs communs. Mais ces objectifs sont limités et il y a fort à parier que soit ainsi encouragé le maintien d'une véritable rupture dans de nombreuses prises en charge. On l'a vu à propos des maladies chroniques et du vieillissement mais aussi à propos de la permanence des soins ou des plateaux techniques, la qualité de l'organisation des soins impose de trouver des lieux communs de coordination de financement. Là encore le projet de loi laisse l'essentiel de ces objectifs sur le quai de la gare.

François Aubart



RESIDENCE INN

3^e et 4^e âge

19 bis, rue Domrémy - 75013 PARIS

Tél. : 01 44 06 08 00

www.residences-inn.com

« à 2 mn de la Bibliothèque Mitterrand »

Une surveillance 24 H sur 24, grand standing au cœur de Paris,
dans un cadre verdoyant et calme.
Ambiance chaleureuse - Animations

Pour dépendants, indépendants, Alzheimer, désorientés, ...

L'ANAES, développer la qualité en santé



Les médecins décernent à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) l'Oscar Medec 2004 de l'aide à la décision médicale

Dans le cadre d'une enquête organisée pour le Medec 2004, les médecins ont choisi de décerner à l'Anaes, l'Oscar 2004 de l'aide à la décision médicale.

Ce prix a été remis le mardi 16 mars à son directeur général, Alain Coulomb.

La remise des Oscars du Medec 2004 de la démarche qualité a été effectuée le mardi 16 mars 2004 au cours de l'inauguration officielle et de l'ouverture des 2^e assises nationales de la qualité en Santé.

C'est le Pr Jean-François MATTEI, alors ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées qui a remis cet oscar au directeur général de l'Anaes, en présence du Dr Jean ROCHON, ancien ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, du Dr Claude MAFFIOLI, président du Comité médical du Medec, de Marc GOMBEAUD, journaliste à *Destination Santé* et de Bruno SOUBIRAN, commissaire général du Medec.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé a reçu l'Oscar Medec 2004 de l'aide à la décision médicale. Ce prix a été remis à Alain Coulomb, directeur général de l'Agence, par le ministre de la Santé. Il a été décerné par les médecins qui ont ainsi salué le rôle de l'Anaes dans l'aide à la décision médicale.

D'après l'enquête menée auprès des praticiens, 48 % des répondants ont cité l'Agence comme l'acteur majeur de l'aide à la décision médicale.

Dans le cadre de sa mission d'évaluation, l'Anaes établit l'état des connaissances en matière préventive, diagnostique et thérapeutique. A cet effet, elle élabore des recommandations pour la pratique clinique (« vaccination contre le virus de l'hépatite B » - 2003). Elle publie des études d'évaluations technologiques, économiques («Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France» - 2004) et des référentiels de pratiques professionnelles (« Dépistage du diabète de type 2 » - 2003).

Dans le cadre de sa mission d'accréditation, l'Agence a d'ores et déjà engagé tous les établissements de santé dans l'évaluation de leur fonctionnement, de leur organisation et de leur management. La deuxième procédure d'accréditation qui débutera fin 2004, comprendra également des outils d'aide aux professionnels de santé afin qu'ils évaluent leur pratique.

ASSURANCE MALADIE :

Une concertation virtuelle et des propositions à modifier profondément

La concertation « virtuelle » qui a réuni hier les représentants des médecins hospitaliers et libéraux est totalement insuffisante dans la forme et très préoccupante sur le fond.

Après une remise en séance de fiches, une « conversation ouverte » sur le dossier médical partagé a constitué l'essentiel de cette réunion où les sujets prioritaires ont été systématiquement éludés :

- La haute autorité de santé qui se réduirait à une structure déléguée par les corps constitués, oublie les représentants des malades et les professionnels. Chargée de la définition du panier de soins remboursables et des conditions « flottantes » de sa prise en charge par l'assurance maladie, cette haute autorité se trouverait investie de prérogatives majeures sans que ne soient définies de façon explicite celles de l'Etat et du Parlement.
- la coordination entre la médecine hospitalière et la médecine de ville, un des enjeux essentiels, est réduite à des propositions floues et très limitées : un conseil de l'hospitalisation, placé sous la tutelle directe du ministre ne contribuerait qu'au suivi du financement. Au niveau régional, un rapprochement finalement vague est proposé entre les URCAM et les ARH.
- S'agissant des recettes et des tarifs, le système mettrait en place une régulation flottante. Les assurés se verraient taxés d'un euro par consultation ou par acte médical en sachant que, comme pour les tarifs opposables, cette contribution augmenterait ultérieurement en fonction des déficits accumulés. Quant à ceux-ci, ils seront en grande partie détournés vers les générations futures

Les médecins hospitaliers ont « choisi » un exercice au service du public et dans un système qui se veut solidaire et juste. Le dossier médical partagé, des indicateurs de qualité et de performance, une évaluation des pratiques sont autant d'objectifs qu'il est urgent de mettre en œuvre. Pour autant, dans un système qui risque fort de laisser aux assurances complémentaires une place de plus en plus grande, ces objectifs peuvent être dévoyés et utilisés aux seules fins de la régulation par le marché.

La réforme profonde du système de santé et de l'assurance maladie doit être urgente et prioritaire. En l'état, ces propositions ne sont pas conformes aux attentes. Le bureau national de la Coordination Médicale Hospitalière réuni de façon exceptionnelle le 27 mai 2004 a décidé de s'associer à la journée d'actions et de manifestations du 5 juin 2004.

Les dossiers qui fâchent

- **Plages additionnelles** : le paiement des plages additionnelles reste partiel, limité à certaines activités et fonction des choix budgétaires. Cela est contraire aux engagements. Nous ne l'acceptons pas. Nous lançons une campagne de recensement des situations de non paiement. Pour faire le point sur votre situation, votre service ou votre hôpital avant le 20 juin. Contactez nous : cmh-hospital.org
- **RTT des Praticiens Attachés**, les difficultés de mise en œuvre ne peuvent perdurer le SYNPA et la CMH interviennent auprès de la DHOS pour le respect de cette obligation.
- **Astreintes** : le dossier est en jachère alors qu'une négociation sur ce sujet était prévue. Une action de terrain sera organisée dès septembre si il n'y a pas ouverture du dossier.



QU'EST-CE QUE L'HYGIENE HOSPITALIERE ?

Cette discipline médicale assez récente n'ayant pas encore les honneurs du dictionnaire, nous devons, pour la définir, procéder par approches successives, et la caractériser comme une application de l'Hygiène au milieu hospitalier.

L'Hygiène est la discipline médicale qui s'attache à maintenir les relations entre l'homme et son environnement dans un état tel que l'homme bénéficie de la meilleure santé possible et que l'environnement ne souffre pas (trop !) de la présence de l'homme. La santé se caractérise elle-même selon la classique définition de l'Organisation Mondiale de la Santé comme un état de complet bien-être physique, mental et social.

L'Hygiène ne se résume donc pas à la seule acception classiquement répandue, synonyme de propreté, de fosses septiques et de nettoyage, mais englobe tous les aspects de la vie susceptibles de retentir sur la santé de l'individu, d'où ses applications: Hygiène du milieu, Hygiène alimentaire, Hygiène mentale, Hygiène sociale, etc...

Ainsi, l'Hygiène Hospitalière, application au milieu hospitalier de la discipline Hygiène, va consister à rechercher à maintenir les hôtes de l'hôpital (patients et personnel) dans le meilleur état de Santé possible par rapport à cet environnement très particulier que constitue ce dernier. Elle s'attachera donc aux aspects physiques, mentaux et sociaux de l'hospitalisation des malades et des conditions de travail du personnel ainsi qu'à la prévention des nuisances potentielles de l'hôpital pour l'environnement. Nous savons que les tâches primordiales fixées aux directions des hôpitaux ces dernières années ont été la mise en œuvre d'une politique d'humanisation, la lutte contre les infections nosocomiales et dernièrement un fonctionnement dans des « meilleures » conditions d'exercice financier.

Les services d'Hygiène Hospitalière créés en France l'ont été avant tout pour lutter contre les infections acquises dans les hôpitaux, véritables fléaux, et priorité légitime d'une politique de prévention des atteintes nosocomiales et donc de qualité d'hospitalisation. Mais les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) étant obligatoires depuis le décret de mai 1988 dans tous les établissements et chargés de coordonner cette lutte, le service d'hygiène hospitalière ou l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène, en est un acteur, certes primordial, mais non exclusif parmi d'autres tels que biologistes, infectiologues, cliniciens, chirurgiens réanimateurs, paramédicaux, administratifs et ingénieurs. Il apparaît donc clairement d'autres missions à exercer, et que le champ d'intervention ne se limite pas à l'épidémiologie et à la prévention de l'infection.

Professeur Philippe Hartemann
président de la société française
d'hygiène hospitalière

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Les missions d'un hygiéniste hospitalier sont donc les suivantes et la figure 1 les résume.

1. Epidémiologie et Prévention de l'infection nosocomiale

- recueil systématique des cas (collaboration avec le DIM et le microbiologiste)
- enquêtes spécifiques :
 - incidence (ISO, BMR, Septicémies, etc...)
 - prévalence
 - études d'épidémie
- mise en évidence de facteurs de risque
- définition des mesures préventives
- ...

2. Conseil

- organisation des soins, et méthodes, protocoles techniques
- choix des méthodes et des produits (nettoyage, antiseptie, désinfection, etc...)
- choix des protocoles diagnostiques et thérapeutiques
- aide aux choix budgétaires (produits, matériels, travaux)
- humanisation des hôpitaux : organisation et architecture
- ...

3. Formation

- formation initiale : écoles paramédicales et tout personnel à sa prise de fonction
- formation continue
- éducation pour la santé au sein et au dehors de l'établissement
- ...

4. Assurance qualité et accréditation

- évaluation de la prise en charge du patient hospitalisé, hébergement, soins, alimentation,
- humanisation des hôpitaux, charte du malade,
- audits sur le respect des protocoles diagnostiques et thérapeutiques

Le référentiel de l'A.N.A.E.S. fait largement appel à des critères liés à l'activité d'hygiène hospitalière...

5. Hygiène et sécurité

- prévention des nuisances liées à l'établissement hospi-

talier (eaux usées, déchets, pollution atmosphérique...)

- hygiène et sécurité au sein de l'hôpital (ex. solvants, gaz anesthésiques, cytostatiques...)
- conditions et organisation du travail (ex. blanchisserie, manipulations des rayonnements et radioéléments...)
- ...

6. Prestation de service

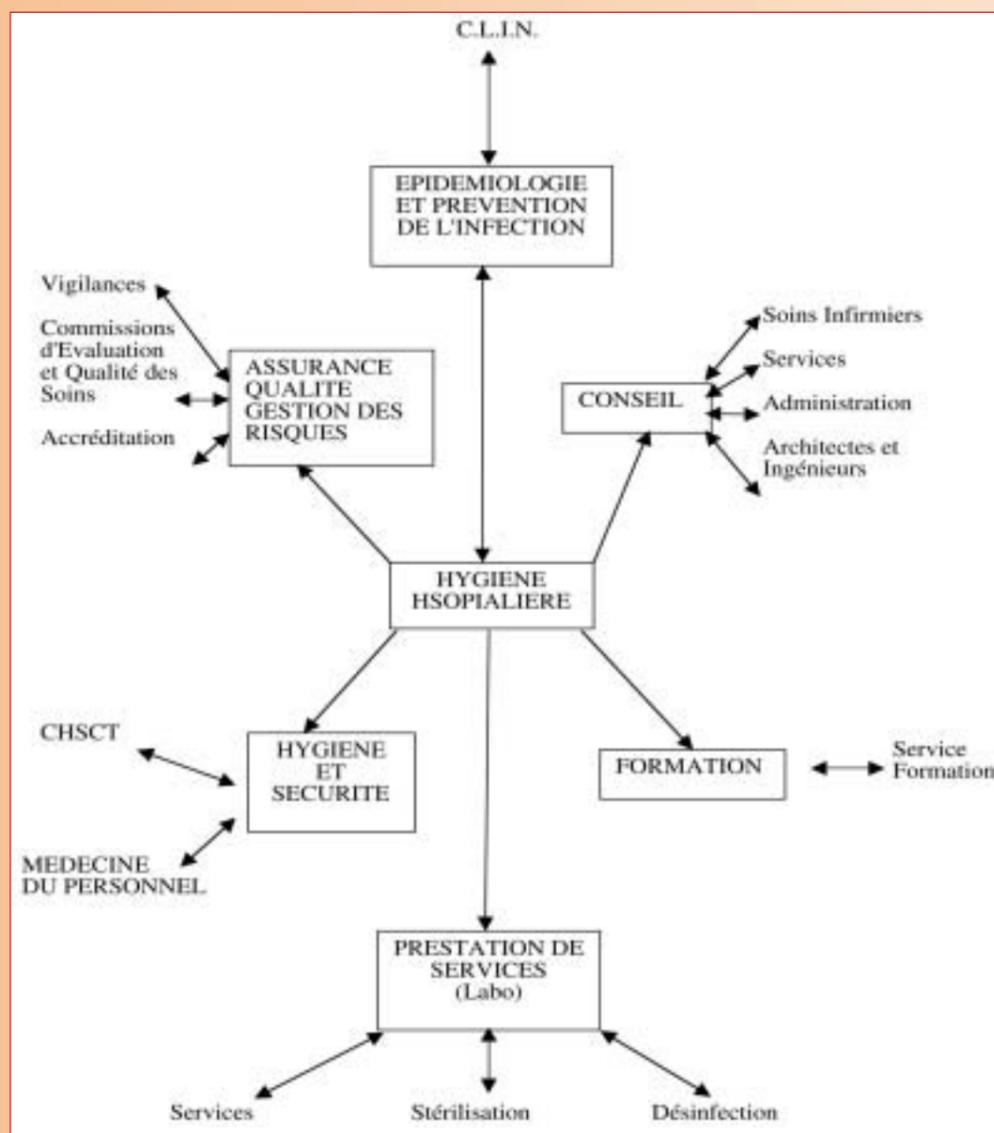
- mission de recherche et de tests des matériels et techniques
- laboratoire de contrôle de qualité (eau, air, aliments, stérilité, etc...)
- stérilisation, désinfection (éventuellement)

CONCLUSION

L'Hygiéniste hospitalier apparaît de plus en plus comme un partenaire incontournable dans l'assurance qualité et le fonctionnement des services de soins, medicotechniques et logistiques. Il doit intervenir tant en amont pour la conception des locaux, le conseil, le choix des techniques, matériels et protocoles qu'en aval pour l'évaluation des résultats, la gestion et la correction des éventuelles anomalies. Il doit également intervenir pour la formation du personnel, le suivi épidémiologique et le contrôle de qualité durant l'hospitalisation.

A notre avis, il participe largement à ce que l'hôpital, comme toute entreprise, doit posséder, c'est-à-dire un système d'assurance qualité et d'évaluation et de gestion des

risques, de plus en plus indispensable là comme ailleurs, dans une situation de concurrence et de meilleure information du « consommateur » de soins. Il doit tendre vers un niveau d'accueil plus efficient, à l'amélioration de la sécurité et de la qualité des soins dispensés au patient, de l'environnement et des conditions de travail. Il doit permettre une meilleure adéquation entre l'optimum conceptuellement souhaitable et la pratique quotidienne. De la conception des locaux, aux soins du malade en passant par la formation, l'évaluation et le suivi épidémiologique, l'Hygiéniste hospitalier a un vaste programme de travail... qui se termine avec l'élimination des déchets et des effluents de l'hôpital, rejoignant là le domaine où les gens non informés le cantonnent volontiers. ■



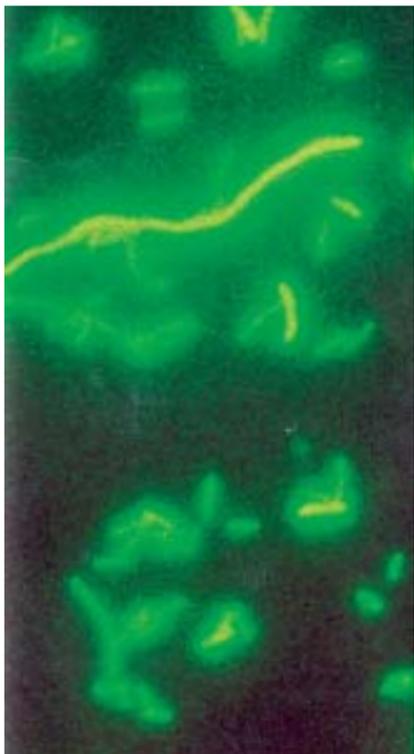
Les diverses activités de l'hygiène hospitalière et les relations avec d'autres disciplines ou structures.

La légionellose nosocomiale : un vrai problème médiatique, une prévention difficile et onéreuse

par le Pr Philippe Hartemann, service d'hygiène hospitalière - CHU Nancy

1. Introduction

La légionellose et son agent pathogène ont été découverts en 1976-77 après un congrès de l'American Legion qui eut lieu du 21 au 24 juillet 1976 à l'hôtel Bellevue-Statford de Philadelphie ; 182 personnes sur 4 400 développèrent une pneumonie, dont 29 décédèrent. (1) L'investigation de l'épidémie a duré un an et demi et a nécessité 8 études épidémiologiques différentes. Elle montra que l'exposition avait été ponctuelle, que la période d'incubation était de 2 à 10 jours et que



Colonie de légionelles



le mode de transmission était aérien, localisé dans le hall de l'hôtel.

L'agent fut activement recherché. Après avoir écarté les premières hypothèses faisant intervenir des agents inertes (métaux lourds, toxiques autres), une bactérie à gram négatif fut isolée des tissus pulmonaires de 4 sujets décédés, après inoculation à des cobayes par voie intrapéritonéale déclenchant une pathologie fébrile mortelle. Des tests d'immunofluorescence indirecte sur des sérums de sujets guéris, positifs, ont permis d'attribuer cette pneumopathie au germe, appelé ensuite « *Legionella pneumophila* » en 1980. Des enquêtes sérologiques rétrospectives ont également permis d'associer des épidémies de pneumopathies jusqu'alors non élucidées à cette bactérie et de montrer que cette maladie n'était pas nouvelle, mais pouvait enfin être diagnostiquée.

Depuis, les épidémies de légionellose se sont succédées, et les connaissances concernant l'épidémiologie de cette pathologie se sont accrues. La prise de conscience de l'importance en fréquence et en gravité de la légionellose s'est fait jour progressivement, stimulée par l'influence plus ou moins heureuse de la presse. En France, l'attitude des pouvoirs publics a évolué progressivement, du recensement des cas de légionelloses à la surveillance environnementale de la contamination de l'eau dans les établissements recevant du public (dont les hôpitaux), avec comme but final la prévention primaire de ces infections. La légionellose a ainsi mieux été déclarée, la surveillance environnementale s'est lentement instaurée, et actuellement, des hypothèses se font jour quant au risque que représentent les niveaux de contamination de l'eau de ces établissements. Cependant, l'évaluation de ce risque reste assez grossière par

manque de connaissances des doses d'exposition et de la relation liant la dose et les effets pathogènes des légionelles. Les mesures préventives, prises souvent sous la pression, semblent avoir eu un effet positif en milieu hospitalier tout en évitant de céder à la tentation de l'application maximaliste du principe de précaution.

Cet article a pour objectif de faire rapidement une synthèse des connaissances sur les *Legionella*, leur écologie, les caractéristiques épidémiologiques des pathologies rencontrées dans les établissements de santé et les mesures de prévention actuellement mises en œuvre en France, qui en font un pays très « à part » (en avance?) dans ce domaine.

2. L'agent infectieux et son écologie

Les *Legionella* sont des bacilles Gram négatif, aérobies, présents naturellement dans les cours d'eau, les lacs et parfois dans le sol. La taille des légionelles est comprise entre 0,5 et 0,7 µm de large et 1 à quelques µm de long. Le plus souvent, les concentrations mesurées dans les milieux naturels sont importantes, notamment après pollution thermique (de 10³ à 10⁷ UFC/L).

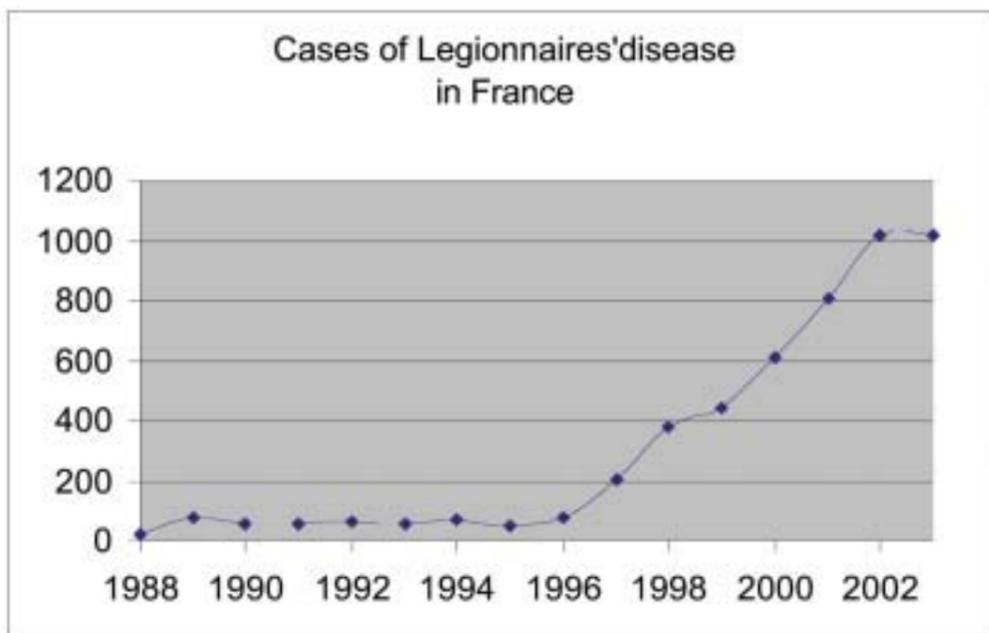
43 espèces regroupant 65 sérogroupes de Légionelles ont été identifiées. La plus répandue est *Legionella pneumophila*, mais il est très fréquent de rencontrer des contaminations avec des espèces non pathogènes ou très peu pathogènes, parfois en association, parfois mono-espèce, sans que l'on sache ce qui peut favoriser ces situations. Les acides aminés jouent un rôle indispensable dans le métabolisme des Légionelles ; les plus importants sont la L-cystéine (indispensable), l'arginine, l'acide L-glutamique. Elles

nécessitent également du fer pour se développer.

Leur mise en évidence dans un milieu se fait par une technique de culture sur milieu spécial (BCYE). Le résultat est exprimé en Unité Formant Colonies (UFC) par litre. La limite de détection dans les échantillons d'eau est 50 à 250 UFC/L, selon la qualité de l'eau, la méthode et le laboratoire. La croissance est relativement lente, pouvant aller de 3 à 10 jours, selon les espèces. Des techniques de biologie moléculaire permettent de comparer les différentes souches de la bactérie, avec un fort pouvoir discriminant. Ainsi, pour *Legionella pneumophila* séro-groupe 1, plus de 60 variantes génétiques ont été identifiées.

Leur température optimale de croissance varie de 30 à 40°C. Elles survivent en deçà de 25°C et se multiplient au-delà. Il faut arriver aux alentours de 50°C pour parler de destruction (en quelques heures). Vers 60°C, le temps de destruction devient très court (de l'ordre de la minute). La bactérie tolère une large gamme de pH. Ces bactéries ont également la capacité d'infester des amibes ciliées ou d'autres protozoaires, qui possèdent une forme kystique de résistance vis-à-vis du milieu extérieur et notamment des agents désinfectants. Ces amibes peuvent donc être un véritable « cheval de Troie », à la fois dans les réseaux de distribution d'eau et pour un hôte éventuel. De même les Légionelles se développent beaucoup mieux en association avec des Cyanobactéries, avec des Flavobactéries, des Pseudomonas, en particulier au sein de biofilms.

On ne sait encore que peu de choses sur la virulence des Légionelles. Il est remarquable que plus de 90 % des légionelloses sont dues à *Legionella pneumophila*, et que parmi celles-ci *L.p.1* est responsable de plus de 95 % des infections



(2). Parmi les *Legionella pneumophila* 1 il y a aussi clairement des souches plus virulentes que d'autres. En simplifiant à outrance il n'est donc pas absurde de dire que le danger très majoritaire dans les établissements de santé est *Legionella pneumophila* et parmi cette espèce surtout *L.p.1*. Ceci conduit à être circonspect quant à tout ce qui prétend « éradiquer » les Légionelles, diverses expériences ayant montré que l'on risquait de faire disparaître des légionelles peu ou pas pathogènes pour faire émerger une monocontamination à *Legionella pneumophila*: « Paix aux *Legionella* de bonne volonté! ».

La bactérie est retrouvée dans tous les milieux hydriques (réservoir naturel du germe): eau douce (lacs et rivières), eau de distribution publique (souvent en dessous des seuils de détection de la méthode AFNOR), au sein des réseaux intérieurs d'immeuble d'autant plus que l'eau y stagne et que les conditions de prolifération sont bonnes (température, nutriments, biofilms etc.), dans les circuits de fluide de réfrigération (tours aérorfrigérantes). La transmission s'effectue essentiellement par aérosolisation de gouttelettes d'eau comportant une agitation, les nébuliseurs, les tours aérorfrigérantes etc...

3. L'hôte, la porte d'entrée, la pathologie

Même si tout individu est susceptible de développer une infection lorsqu'il inhale une quantité très importante de *Legionella* pathogène, de multiples épidémies ont permis

d'identifier les facteurs de risque de légionellose: sexe masculin, âge, éthylo-tabagisme, affection respiratoire chronique, immunodépression induite (diabète, cancer, hémodialyse, transplantation, corticothérapie, etc...) (2 - 3)

Les Légionelles, et surtout *Legionella pneumophila*, la plus virulente, vont se développer dans les cellules pulmonaires après pénétration dans l'arbre bronchique (fonction de la taille des gouttelettes). Ceci peut se produire essentiellement par inhalation et éventuellement fausses routes liées à la présence d'une sonde en milieu hospitalier. Il n'a jamais été décrit de transmission inter-humaine.

Après un temps d'incubation de 2 à 10 jours, la « maladie des légionnaires » s'installe avec une fièvre élevée (39,5°-40°C), constante dans cette pathologie. Elle peut être accompagnée de céphalées et de myalgies. Rapidement, une toux s'installe, d'abord improductive, puis faiblement productive avec des expectorations modérément purulentes au bout de 3 à 4 jours. Il existe fréquemment une dyspnée progressive, évoluant vers la détresse respiratoire.

Les signes extra-pulmonaires sont fréquents. Il s'agit:

- d'une part de signes neuropsychiques (25 à 50 % des cas) avec une céphalée importante, une désorientation et une confusion. On retrouve parfois une méningite, une encéphalite ou une polyradiculonévrite;
- d'autre part des troubles digestifs vagues (10 à 50 % des cas): douleurs abdominales, diarrhées, nausées.

Le diagnostic de légionellose

doit donc être évoqué devant toute pneumopathie accompagnée d'une fièvre élevée, de signes extrapulmonaires survenant chez un sujet à risque, dont les prélèvements bactériologiques usuels sont négatifs. Actuellement, on préconise une recherche de légionellose devant toute pneumopathie survenant chez un patient hospitalisé.

Cette forme typique représenterait selon les auteurs 6 à 10 % des pneumopathies communautaires nécessitant une hospitalisation en France (4).

Le nombre de cas annuels de légionelloses (source: déclarations) est de l'ordre de 1000 (2) en augmentation des dernières années en raison d'une meilleure connaissance de cette pathologie et de l'amélioration du recensement des cas mais stable en 2003 (Fig. 1). Ceci représente une incidence de 1,7 pour 100000, sensiblement homogène au niveau européen, avec des variations saisonnières (plus grande fréquence en été). Les cas nosoco-

miaux sont en légère régression par rapport à l'ensemble et représenteraient actuellement environ 10 %. La létalité est élevée, de l'ordre de 20 %, plus élevée pour les cas nosocomiaux en raison des terrains sur lesquels ils surviennent.

Après une période d'incubation plus forte (environ 36 heures) il est possible de voir apparaître une atteinte bénigne des voies aériennes supérieures, de type syndrome pseudogrippal, appelée Fièvre de Pontiac. La fièvre retombe en 2 à 5 jours avec guérison, la létalité est nulle, et on ne connaît pas les raisons de cette différence: contamination plus faible, exposition plus courte, souche moins virulente, terrain plus résistant etc... ???

4. Mesures de prévention

Les bases de la prévention technique reposent sur:

- la bonne conception des réseaux en fonction des usages prévus,
- la connaissance de la cartographie précise du réseau,
- le maintien de températures adaptées dans les réseaux,
- la maintenance parfaite des réseaux (eau chaude et eau froide),
- le respect de règles d'utilisation lorsque les canalisations n'ont pas été utilisées depuis longtemps (ex. purge),
- la connaissance et le respect des précautions à prendre lors de différents travaux qui pourraient être effectués sur ces canalisations.

Ces mesures permettent de maîtriser la contamination par *Legionella*, mais il est illusoire de penser que ces bactéries sont absentes, même si les résultats des contrôles sont négatifs, car souvent le niveau de concentration est inférieur à la limite de détection de la méthode et la croissance repar-



tira de plus belle lorsque la « pression » de ces mesures techniques sera relâchée.

Ceci entraîne deux conséquences (5):

- Il ne faut jamais « relâcher la pression », ce qui implique une stratégie d'assurance-qualité et une organisation sans faille, qui visent à maîtriser la concentration en *Legionella pneumophila*, l'adversaire le plus dangereux.
- Les patients les plus à risque ne peuvent être totalement protégés par cette stratégie générale pour l'établissement de santé; il convient donc de prévoir pour eux des mesures complémentaires, permettant de garantir une eau exempte de *Legionella* pour les usages avec exposition.

Dans cette stratégie globale, le contrôle microbiologique permet de valider le résultat des mesures mises en place et de détecter les dérives éventuelles. Il doit porter sur des points critiques, bien réfléchis (en raison du coût de l'analyse!), du réseau de distribution de l'eau puisque, malheureusement, on ne dispose pas encore des moyens d'analyse en routine des Légionelles dans l'air, seul vrai reflet des conditions

d'exposition. Or on connaît encore mal la relation entre contamination de l'eau et risque de légionellose. Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a donc proposé une stratégie à deux niveaux (6):

- pour les patients classiques et à risques
- niveau cible < 10³ UFC *Legionella pneumophila*/L
- niveau alerte: 10³ UFC *L.p/L*
- niveau maximal: 10⁴ UFC *L.p/L*

Le fait d'atteindre le niveau d'alerte doit déclencher une réflexion sur les causes de cette contamination et la mise en place progressive des mesures en fonction de cette connaissance, y compris des mesures curatives si nécessaires.

Au niveau maximal l'exposition doit être stoppée et des mesures curatives doivent permettre de revenir au niveau cible.

- pour les patients à haut risque
- niveau cible: inférieur au seuil de détection
- niveau alerte: 50 UFC *Legionella sp./L*
- niveau maximum: 100 UFC *Legionella sp./L*

La Direction Générale de la Santé a souhaité par précaution confondre niveau d'alerte et

niveau maximum à 50 UFC/L, mais la norme AFNOR ne permet plus, dans sa nouvelle version de donner un résultat chiffré en déçu de 250 UFC/L.

Les mesures curatives sur un réseau sont:

- le choc thermique, très difficile à réaliser pour des raisons techniques et la sécurité des usagers
- le choc chloré (ou autre molécule) dont le résultat est en général bon dans les suites immédiates, mais la recolonisation apparaît rapidement.

Les mesures préventives sont (outre un bon réseau) surtout le maintien d'une température adéquate (> 55 °C pour l'eau chaude, < 20°C pour l'eau froide), voire l'utilisation en continu d'un faible niveau de produit désinfectant agréé par le Ministère de la Santé. Pour les patients à haut risque il est souvent ajouté en terminal un filtre à 0,22 µm. Toutes ces mesures sont décrites dans une circulaire de la DGS (7) et un guide technique sur l'eau dans les Etablissements de Santé (8). Le prélèvement et l'analyse de l'eau pour contrôle doivent être réalisés selon des modalités normalisées (AFNOR NF T90 431 (ISO 1731) en cours de révision)

5. Discussion

Les cas de légionellose nosocomiale (probablement mieux repérés et déclarés que les autres) ont atteint un maximum de 119 en 2000 en France (20 % de tous les cas déclarés). En 2002 leur nombre était de 100 (10 % de tous les cas) et il semble qu'en 2003 les épidémies nosocomiales connues aient été surtout dues à une contamination par une exposition à des aérosols issus de tours aérofrigorantes.

Faut-il y voir le résultat des efforts déployés par l'ensemble des acteurs, après une prise de conscience parfois tardive du problème et souvent sous la « contrainte » de textes issus du Ministère de la Santé? Ceux-ci sont nés dans un contexte médiatique difficile, suite aux cas de l'hôpital G. Pompidou, maintenant connus de tous les français et de tous les spécialistes étrangers.

Cet épisode a eu le mérite de faire prendre conscience à tous ceux qui n'avaient pas encore intégré ce paramètre, que les réseaux d'eau dans les établissements de santé représentent une source de danger et que la maîtrise du risque de légionellose passe par des mesures sérieuses



Le laboratoire GOJO met son savoir faire dans la désinfection par friction au service des zones à risque élevé en vous proposant PURELL® 85, une formule adaptée aux besoins des blocs opératoires.

Conforme à la norme EN 12791 en seulement 3 minutes en applications de 3 ml, PURELL® 85 vous aidera à augmenter l'observance dans les zones à risque, gagner en temps et en sécurité, et aura un impact bénéfique sur la peau des soignants par rapport aux produits habituellement utilisés.

Le tout nouvel appareil distributeur automatique (iNXT), distribuera la quantité de produit désirée (par exemple 3 ml par passage), sans contact avec la main, facilitant ainsi le respect du protocole de désinfection chirurgicale par tous.

Dès aujourd'hui, PURELL® 85 et iNXT vous permettent de mettre en œuvre une nouvelle approche de la désinfection chirurgicale, attendue par tous les professionnels. Contactez nous !



GOJO France – 94, avenue Albert 1 et – 92 500 Rueil Malmaison
Tel: 01.41.29.00.00 – Fax: 01.41.29.00.01

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

de conception, de réalisation et de maintenance de ces réseaux. Pour cela la situation ne pourra qu'être améliorée et il était assez invraisemblable, mais véridique, qu'un certain nombre d'établissements d'un certain âge ne possédaient aucun plan réellement à jour de leurs réseaux. La mémoire du plombier ou d'un responsable technique pouvait parfois compléter cette lacune! En revanche la prise de mesures correctives dans l'urgence (désinfection tous azimuts, filtres terminaux à tous les points d'eau etc ...) a eu des conséquences funestes techniquement et/ou économiquement.

Si l'on raisonne en terme de santé publique, la question de la légionellose nosocomiale qui a occupé pendant plusieurs années la scène médiatique française a quelque peu occulté les vrais problèmes liés à la prévention des infections nosocomiales. Une centaine de cas d'infections, quelques dizaines de mors annuelles, bien évidemment tout à fait inutiles, anormales et regrettables car susceptibles de prévention, ont plus focalisé de moyens et de crédits que la centaine de milliers d'autres infections nosocomiales et les quelques milliers de morts, certes souvent plus difficilement évitables si liées à de l'auto-contamination. La moitié du budget de notre laboratoire d'hygiène hospitalière est utilisé pour les seules analyses de Légionelles aux points critiques de notre CHU, tout en ayant bien précisé qu'il était hors de question de respecter les fréquences d'échantillonnage initialement proposées par la circulaire ministérielle de 1998!! Cette même circulaire destinée à l'ensemble des établissements recevant du public a eu le mérite d'obliger ces établissements à prendre en compte cette question. Mais elle est également responsable de nombreux problèmes survenus sur et dans des réseaux dont on a pensé que l'on pouvait les débarrasser des Légionelles par des désinfections répétées. L'usage de chlore a conduit à corroder bien des tuyaux et à faire émerger une contamination plus néfaste à *Legionella pneumophila* 1, dont on peut penser qu'elle a des aptitudes particulières à recoloniser les réseaux.

Dans le même temps la majorité des pays de développement comparable suit la position pré-

née par les C.D.C. des Etats-Unis: pas d'intervention sur les réseaux d'eau s'il n'y a pas de notion épidémiologique de légionellose et surveillance analytique limitée à un écouvillonnage des robinets avec un niveau d'alerte fixé à 30 % de robinets positifs à *Legionella*. On est la vérité??

La balance penche plutôt du côté de la position française, dans sa déclinaison plus modérée de la circulaire de 2002 (7) et avec une gestion raisonnée et raisonnable de ce risque, dont on conviendra qu'elle est plus difficile à mettre en œuvre lorsque le sujet fait la une de tous les médias! La pression étant retombée, il faut maintenant évaluer les progrès obtenus tant dans la maintenance des réseaux que dans l'impact épidémiologique de la maladie. Dans cette optique tous les spécialistes annonçaient la nécessité de ne pas trop se focaliser sur l'exposition liée aux douches, mais de se consacrer aussi à celle liée aux aérosols des tours aérofrigérantes. L'actualité a montré que cette recommandation n'était pas totalement stupide: de plus elle était fondée sur des tentatives de démarche d'évaluation du risque.

6. Conclusion

La légionellose nosocomiale est une infection cliniquement grave, grevée d'une lourde littéralité en raison de la fragilité des terrains sur lesquels elle peut survenir. Elle est d'autant moins admise par les patients et leur famille que sa source est obligatoirement environnementale et que l'exposition se fait par une exposition à un aérosol contaminé qui pourrait être prévenue. Elle est donc toujours considérée comme fautive par un tribunal.

Elle a été placée sous le feu de l'actualité et sa prévention a fait l'objet de nombreux textes et de mesures maintenant efficaces, mais cependant encore coûteuses. La prévention reste difficile car avec un germe hydrique il ne faut jamais « abaisser la garde ». Heureusement le nombre de cas semble stable, sinon en régression, malgré une sensibilisation croissante de tous les acteurs à son diagnostic, ce qui est une démonstration de l'efficacité des efforts consacrés en France à cette prévention. ■

Bibliographie

1. FRASER DW, TSA, TR, ORENSTEIN W et al. : Légionnaires disease: description of an epidemic of pneumonia, N. Eng. J. Med 1977, 297 (22). 1189-97
2. CAMPESE L, CHE D, MAINE C et DECLUDT B. : Les légionelloses déclarées en France en 2002, Bull. Epid. Hebdo. 2003, (32) 153-155
3. DEN BOER JW, YZERMMAN PF; SCHELLEKENS et al. : A large outbreak of Legionnaires'disease at a flower show, the Netherlands 1999, Emergy Infect. Db. 2002, 8 (1) 37-43
4. Anonyme : Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose, Bull. Epid. Hebdo 1997, (20-22) 83-105
5. SIMON L, DI MAJO P, PICHON M et HARTEMANN P. : Proposition de niveaux et concentrations en légionelles dans l'eau chaude sanitaire à l'hôpital, Hygiène's 2001, 2 (1) 25-30
6. Anonyme : Gestion du risque lié aux légionelles. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Editions Lavoisier Paris, 2002, 61p
7. Circulaire DGS/SD7A/SDJL-DHOS/E4 n°2002/243 du 22/04/2002, relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé, Bull. Off. Ministère Emploi et Solidarité 2002
8. Anonyme : Guide technique sur l'eau dans les établissements de Santé, Ministère de la Santé DGS-DHOS-CSHPF 2004.



Labo Chimie France
Produits & Matériels
d'Hygiène

SYNYL 109X

DETERGENT DESINFECTANT DESODORISANT

POUR SOLS ET SURFACES - Dilution 0,25%
Normes EN1240, EN1276, EN1275
Doses 25ml ou Bidon de 5L avec pompe doseuse

ΔΣΕΡΤΑΙΡ® 102

SPRAY DESINFECTANT POUR SURFACES HAUTES

Solution hydro-alcoolique 20° - 20 à 30ml /m²
Normes EN1240, EN1276, EN1275
Pulvérisateur rechargeable de 750ml

Hygiène - Désinfection - Désodorisation



LABO CHIMIE FRANCE www.lcfrance.com
890 chemin de la guiramide - 13090 Aix en Provence
Tel. 04 42 27 93 98 - Fax 04 42 26 80 54



L'hygiène hospitalière une discipline récente

par le Dr Jean Claude Labadie, responsable du CCLIN Sud Ouest
MCU Santé Publique, praticien hospitalier - CHU Bordeaux

Apparue en France à la fin des années soixante avec la création des premiers services d'hygiène hospitalière aux CHU de Strasbourg et de Rouen et ensuite de Lyon, de Caen, de Rennes, de Marseille, de Bordeaux... au début des années soixante-dix, l'hygiène hospitalière n'a connu un réel essor que depuis la fin des années quatre-vingt. Vingt ans de gestation, et le coup de pouce des années SIDA, ont été nécessaires pour qu'émerge cette discipline nouvelle, qu'elle se structure et qu'elle trouve sa place au sein des établissements de santé publics et privés. Si celle-ci est désormais bien précisée dans le cadre hospitalo-universitaire, en particulier en matière de recrutement, dans le cadre de la 45^e section du CNU (Conseil National des Universités) sous le titre « Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière », ce sont essentiellement, au départ, des enseignants hospitalo-universitaires de Santé Publique qui ont développé les premiers services d'hygiène hospitalière dans les CHU français. Par la suite, Microbiologistes et Infectiologues se sont à leur tour intéressés à cette discipline et plus particulièrement à son versant clinique que constitue l'infection nosocomiale. En effet, l'hygiène hospitalière est une discipline au périmètre très large et qui tout naturellement est l'héritière de l'hygiène traditionnelle et notamment de l'hygiène du milieu. L'aspect spectaculaire et médiatique de l'infection nosocomiale est souvent l'arbre qui cache la forêt d'un ensemble beaucoup plus vaste et complexe.

Dés 1965, Roger SOHIER, alors en charge de la Présidence du Congrès National d'Hygiène, trace le portrait de l'hygiéniste hospitalier. « L'hygiéniste est celui qui peut le plus rapidement et le plus efficacement intervenir utilement dans la mesure où il connaît l'étiologie et l'épidémiologie de ces infections et surinfections, les mécanismes de leur transmission, les éléments divers qui les favorisent, les méthodes de protection générale, la technique sanitaire,

les procédés d'immunisation, sans perdre de vue l'intervention des facteurs sociaux, économiques, administratifs ou légaux ».

En décembre 1966, lors du premier colloque européen sur l'hospitalisme qui se tient à Paris à l'initiative du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) est définie une doctrine de lutte contre l'hospitalisme (terme alors préféré à nosocomiale). Il est notamment proposé au Ministre des Affaires Sociales de créer dans chaque hôpital un Comité ou une Commission chargée de veiller sur les problèmes de l'hygiène hospitalière et de proposer des mesures susceptibles de limiter les effets de l'hospitalisme.

Il faudra plus de vingt ans pour que ces vœux aboutissent en mai 1988 à un décret créant les premiers Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN¹) dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier. A partir de cette date, les choses iront en s'accéléralant et la décennie des années quatre-vingt dix verra la Lutte contre les Infections Nosocomiales (LIN) se structurer sur le plan national, inter-régional et des établissements de santé.

La création des Equipes Opérationnelles en Hygiène Hospitalière (EOHH²) va être l'occasion de développer la discipline en l'ouvrant largement au niveau du recrutement des praticiens hospitaliers notamment en accueillant dans cette fonction de PH de nombreux pharmaciens, mais aussi des spécialistes médicaux en souhait de reconversion comme certains anesthésistes-réanimateurs ou microbiologistes. Parallèlement, se développera la formation de nombreux personnels soignants (IDE, IBODE, IADE, Cadre de santé...) à l'hygiène hospitalière. En 2004, quelles sont les missions des EOHH ? Elles sont multiples et transversales, et s'appuient sur l'ensemble des personnels des établissements de santé : soignants, techniques, administratifs. Le CLIN a pour mission de définir annuellement un programme de LIN et de

fixer des objectifs à atteindre. La réalisation des actions à mettre en œuvre pour y arriver est du ressort de l'EOHH.

• La prévention des infections nosocomiales repose sur la mise en œuvre d'un ensemble de mesures comme :

• L'appropriation des « recommandations de bonnes pratiques pour la maîtrise du risque infectieux liés aux soins » et leur traduction en procédure, protocoles, fiches techniques qui doivent être élaborées en commun entre soignants concernés et EOHH, puis mises en œuvre, évaluées, corrigées :

• La maîtrise de l'environnement et de sa qualité hygiénique. Qu'il s'agisse de l'air à l'hôpital et de la maîtrise du risque aspergillaire par exemple, de l'eau à l'hôpital et de la maîtrise du risque légionelle par exemple, ou de l'organisation des circuits (linge sale, déchets de tout ordre) ou de l'entretien et de la désinfection des locaux hospitaliers, la composante environnement représente une part importante de l'activité de l'EOHH. Le choix et la mise en œuvre des techniques (traitement d'air, traitement d'eau, traitement des déchets, techniques de bionettoyage) nécessitent souvent une approche pluridisciplinaire où médecins hygiénistes, microbiologistes, du travail, pharmaciens, IDE, techniciens, ingénieurs et conseillers techniques sont des partenaires incontournables ;

• La connaissance des mesures réglementaires et leur mise en application : depuis plus de 15 ans, lois, décrets, arrêtés, circulaires jalonnent le parcours de l'hygiéniste. Il lui appartient d'en prendre connaissance, d'en informer la communauté hospitalière et de tout faire avec les acteurs concernés pour en assurer la mise en œuvre. A titre d'exemple, citons la circulaire DGS/5C/DHOS/E2/2001 n° 138 du 14 mars 2001 « relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels ». Ce texte lourd de conséquences dans sa mise en œuvre vis à réduire le risque liée aux

ATNC (prions) dans pratiquement tous les actes de soins du fait de la large diffusion tissulaire du nouveau variant de la Maladie de Creutzfeldt Jacob (nvMCJ).

L'endoscopie bronchique ou digestive est un domaine où le risque est présent et où des procédures nouvelles ont dû être mise en œuvre pour répondre aux conditions de sécurité requises dans les actes d'endoscopie et notamment celles concernant le nettoyage et la désinfection des endoscopes que ce soit en procédures manuelles ou automatiques en machine.

• La mise en œuvre par le Ministère de la Santé d'un programme national de LIN proposé par le Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN). Ce programme définit des axes de travail que les hygiénistes doivent prendre à leur compte.

– La surveillance des infections nosocomiales est devenue, en France, une préoccupation et une priorité du programme national de lutte contre les infections nosocomiales. Elle repose sur une structure en réseau, le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) qui ne peut agir que dans la mesure où les établissements de santé lui fournissent les données nécessaires à la mise en œuvre de la surveillance.

Ici aussi, l'hygiéniste hospitalier est la cheville ouvrière de la collecte des données. Il lui appartient de convaincre ses collègues cliniciens de participer à ces réseaux de surveillance, de collecter leurs données et d'en assurer la transmission au CCLIN de son inter-région. Des connaissances en méthode épidémiologique et la maîtrise de quelques logiciels informatiques (comme EPI-INFO) sont des bases nécessaires à l'accomplissement de cette fonction.

– L'investigation de situation d'alerte ou d'épidémie et le signalement de certaines infections nosocomiales font aussi parti des obligations auxquelles doivent souscrire les hygiénistes.

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Cela demande à la fois des compétences scientifiques et techniques mais aussi un sens certain des relations humaines lorsqu'il s'agit d'investiguer une épidémie forcément indésirable dans un service clinique ou un établissement de santé.

– L'hygiéniste doit aussi être à même d'apporter aux soignants, à la direction de son établissement ainsi qu'aux services techniques des avis compétents et éclairés sur la construction et l'aménagement de nouveaux locaux hospitaliers ou la rénovation de locaux anciens. Ces conseils ont pour objet d'aider la communauté hospitalière à maîtriser d'emblée le risque infectieux nosocomial dans sa composante architectural et dans l'organisation de grandes fonctions et des circuits essentiels (linge sale, déchets de soins...). Le choix de certains matériaux pour les revêtements de sols ou de murs, le choix de certains équipements pour des locaux techniques (bloc opératoire, chambre d'immunodéprimé...) sont aussi du domaine de sa compétence.

– Depuis quelques années, l'hygiéniste est amené de plus en plus à travailler en « ges-

tionnaire de risques » et en vigilant (nosocomiovigilance). De fait, il est alors associé de plein droit à la gestion des risques au sein des établissements. De même la mise en œuvre de la procédure d'accréditation des établissements de santé par l'ANAES l'oblige aussi à se préoccuper de « qualité ».

Gestionnaire de risques, qualitatif : les compétences de l'hygiéniste ne cessent de croître.

– A toutes ces missions s'en ajoute une fondamentale qui concerne la formation des personnels soignants à la maîtrise du risque infectieux liés aux soins. En effet, il apparaît clairement que toutes les actions mises en œuvre pour prévenir le développement des infections nosocomiales ne peuvent trouver leur pleine efficacité que dans la mesure où le personnel soignant (médecins, infirmiers...) en a compris le sens, l'intérêt et concoure alors à leur réalisation. Pour cela, il faut d'abord informer, par exemple, des obligations réglementaires à respecter, mais il faut surtout former. Alors que la formation initiale des médecins est déplo-

nable dans ce cadre précis, celle des infirmiers diplômés d'Etat et des spécialistes que sont les IBODE, IADE et puéricultrices est bien meilleure.

Mais elles n'est pas suffisante et nécessite une formation continue que l'hygiéniste a l'obligation de développer, de promouvoir et de réaliser pour partie.

Comme on le voit la tâche des EOH est immense et sans cesse renouvelée. Elle nécessite des connaissances scientifiques et techniques de plus en plus importantes et précises et une nécessaire réactualisation du savoir ce à quoi des sociétés savantes, comme la Société Française d'Hygiène Hospitalière, s'attachent à travers congrès annuels, publications régulières et conférences de consensus.

Mais à côté de ces nécessaires compétences, il en est une autre très importante. Il s'agit des qualités relationnelles que doivent posséder les hygiénistes pour convaincre et motiver leurs interlocuteurs. L'hygiéniste n'est ni un contrôleur ni un arbitre encore moins un inquisiteur. Il se doit d'établir des relations de confiance qui sont un gage de reconnais-

sance institutionnelle. Il se doit aussi de travailler en relation et collaboration avec toutes les composantes humaines de l'établissement de santé.

Comme on le voit, il s'agit d'une fonction complexe, d'interface souvent, mais riche car au contact de tous les métiers de l'établissement. On comprend bien qu'elle intéresse de nombreux soignants cadres ou non pour sa dimension humaine et relationnelle.

L'hygiène hospitalière est donc devenue une discipline à part entière dont l'objectif prioritaire est de travailler avec l'ensemble des partenaires de la communauté hospitalière au développement de la qualité et de la sécurité des soins vis à vis du risque infectieux tant dans l'intérêt des malades que dans celui des personnels. ■

Bibliographie

1. Le manuel du CLIN, Hygiène'S 2001 volume IX n° 2
2. Hygiéniste dans les établissements de santé Hygiène'S 2001 volume IX n° 6.



2 présentations :
flacons de 125 ml et 250 ml



Protection garantissant
l'invulnérabilité du produit



Capsule service et étiquette notice
facilitant l'utilisation de la solution



Antiseptie de la peau du champ opératoire

NOUVEAU...

...la chlorhexidine alcoolique colorée Gilbert passe au rouge

Solution colorée permettant de
délimiter le champ opératoire.
Prête à l'emploi, sans préparation
extemporanée.



Composition qualitative et quantitative : Solution de digluconate de chlorhexidine à 20 % 2,66 g - Quantité correspondant à digluconate de chlorhexidine 0,50 g - Ethanol à 96 % 75 ml - Colorant rouge (D&C Red 33 (Cl 17 200)) - eau purifiée q.s.p. 100 ml - Titre alcoolique : 70 % v/v. **Liste des excipients à effet notoire :** Ethanol. **Forme pharmaceutique :** Solution pour application cutanée. **Données cliniques :** Indications thérapeutiques : Antiseptie chirurgicale : antiseptie de la peau du champ opératoire. Remarque : les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement sur la peau et les muqueuses le nombre de micro-organismes - Posologie et mode d'administration : NE PAS AVALER. NE PAS INJECTER. **USAGE EXTERNE EXCLUSIVEMENT.** La solution prête à l'emploi est utilisée en badigeonnage du champ opératoire - Contre-indications : Hypersensibilité à la chlorhexidine. Cette préparation ne doit pas être utilisée pour la désinfection du matériel médico-chirurgical. Cette préparation ne doit pas être mise en contact avec le cerveau, les méninges, l'œil, ni pénétrer dans le conduit auditif en cas de perforation tympanique. Cette préparation ne doit pas être utilisée sur les muqueuses, notamment génitales - Mises en garde et précautions particulières d'emploi : Bien que la résorption transcutanée de la chlorhexidine soit très faible, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson. Laisser sécher avant utilisation d'un instrument électrique en raison d'un risque de brûlure - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : compte tenu des interférences possibles (antagonisme, inactivation), l'emploi simultané ou successif d'antiseptiques et de savon est à éviter - Grossesse - Allaitement : D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER AVIS À VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE UN MÉDICAMENT - Effets indésirables : Risque d'allergie locale, se manifestant généralement par un eczéma de contact. Le risque est majeur en cas d'utilisation sur la peau lésée ou sur les muqueuses. - Risque d'allergie générale pouvant (rarement) aller jusqu'au choc anaphylactique. Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau - Surdosage en cas d'ingestion orale massive, contacter un centre anti-poison. Tenir compte de la teneur en alcool. **Propriétés pharmacologiques :** Propriétés pharmacodynamiques : ANTISEPTIQUE (D : Dermatologie) - Solution de chlorhexidine dans l'alcool éthylique au titre alcoolique de 70%. Antiseptique bactéricide sur les germes Gram+ et, à un moindre degré, Gram-. Action antifongique sur *Candida albicans*. L'addition du véhicule alcoolique permet d'éliminer une grande partie de la flore "résidente" - Propriétés pharmacocinétiques : La résorption transcutanée par la peau normale est négligeable, même chez le nouveau-né. Son absorption digestive est pratiquement nulle (environ 99 % de la dose orale administrée est retrouvée inchangée dans les fèces) - **Données pharmaceutiques :** Incompatibilités : Incompatibilités physico-chimiques avec les dérivés anioniques - Durée de conservation : 3 ans - Précautions particulières de conservation : A conserver à une température inférieure à 25° C - Nature et contenance du récipient : 125 ml de solution en flacon avec capsule vissable. 250 ml de solution en flacon avec capsule vissable - **Présentation et numéro d'identification administrative :** 561 267-6 : flacon de 125 ml (UCD : 920 767 1), 561 268-2 : flacon de 250 ml (UCD : 921 579 4). Agréés collectifs - **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Laboratoires GILBERT - Avenue du Général de Gaulle - BP 115 (F) - 14204 Hérouville Saint Clair Cedex - **Date de révision :** Novembre 2003

organisation de la lutte contre les infections nosocomiales

par le Dr Jean Claude Labadie, CHU Bordeaux

**Depuis les années 1950
les infections nosocomiales
sont de plus en plus étudiées
et donc mieux connues.
Leur prévention s'est d'abord
organisée dans les pays
anglo-saxons notamment
au Royaume-Uni
et au États-Unis d'Amérique.**

Au Royaume Uni, la première recommandation a été formulée par le « British Medical Research Council » (MRC) en 1941 pour la prévention des infections du site opératoire. Elle préconisait la mise en place « d'officier » à temps plein et appointé pour superviser le contrôle des infections. Ils deviendront « Control of Infection Officer » (CIO) puis « Infection Control Doctor » (ICD) en 1988. De même, le MRC crée en 1944 un « Infection Control Committee » (ICC) puis à partir de 1950 se met en place le corps des « Infection Control Nurse » (INC) pour assister les CIO.

Au début des années soixante, en grande partie en raison de la pandémie d'infections à staphylocoques qui se répandait aux USA, les hôpitaux américains ont spontanément constitué des « infection control committees » pour lutter contre les infections nosocomiales. A cette époque les « Centre for Disease Control » (CDC) commencèrent à recommander que les hôpitaux conduisent une surveillance des infections nosocomiales pour obtenir les bases épidémiologiques nécessaires à leur contrôle. Ces recommandations suggé-

raient que ces activités soient conduites par un médecin (appelé « hospital epidemiologist ») disposant d'une formation spécifique.

En 1970, plusieurs études montrèrent que ce travail pouvait être fait par des infirmières spécialement formées. Les CDC recommandèrent qu'une infirmière spécialisée pour 250 lits effectivement occupés soit consacrée à plein temps pour la surveillance et le contrôle des infections nosocomiales. Au cours des années soixante-dix, le programme de formation des CDC portait principalement sur la façon de mettre en place une surveillance des infections nosocomiales, l'écriture et l'application de protocoles de soins (ex : les sondes urinaires) et la réduction du nombre de prélèvements microbiologiques systématiques de l'environnement. A cette époque fût également préconisé que les chirurgiens reçoivent régulièrement le taux d'infection des plaies opératoires de leurs interventions dans le but de rendre les opérateurs plus attentifs à leurs pratiques.

Le système d'accréditation des hôpitaux américains constitua un puissant moteur au développement des pro-

grammes de control des infections nosocomiales. Le Federal Medicare Prospective Payment System (PPS) a de façon exemplaire rendu responsable les hôpitaux des conséquences économiques des infections nosocomiales. Les hôpitaux américains ont été fortement incités à réduire le nombre de ces infections ainsi que leurs incidences financières.

C'est en 1970 que les Centers for Disease Control (CDC) organisèrent un recueil d'information sur les infections nosocomiales, le National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS). Depuis 1992, il existe 4 protocoles de surveillance standardisés :

- Surveillance étendue (tous les services, tous les patients),
- Les unités de réanimation d'adulte et de pédiatrie,
- Les maternités à haut risque (néonatalogie),
- Les patients opérés.

En Janvier 1974, les CDC initièrent le Study on the Efficacy of Nosocomial Infection

Control, le SENIC project, avec trois objectifs principaux :

- Estimer l'importance des infections nosocomiales aux USA,
- Apprécier la manière dont les hôpitaux américains mettaient en œuvre les programmes de surveillance et de contrôle des infections nosocomiales,
- Evaluer quelle était l'efficacité de ces programmes sur la diminution du risque d'infection nosocomiale.

Une des principales conclusions des auteurs a été que l'association d'une infirmière épidémiologiste et d'un médecin ayant développé des capacités en épidémiologie hospitalière peut prévenir plus d'un tiers des infections nosocomiales.

En France la lutte contre les infections nosocomiales a connu les étapes suivantes :

Le premier Colloque Européen sur l'Hospitalisme¹ tenu le 2 et 3 décembre 1966 à la Maison de la Chimie à Paris constitue le point de départ



HYGIÈNE HOSPITALIÈRE



d'une réflexion puis d'une démarche qui mettra plus de vingt ans à entrer dans la réalité. Réalisé à l'initiative du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPE), ce colloque se propose de définir une doctrine de lutte contre l'hospitalisme (terme préféré alors à nosocomiale et emprunté à la langue allemande). Lors de la séance inaugurale le Professeur MOLLARET déclare :

« Nul fait scientifique n'est plus solidement démontré que celui de l'hospitalisme, non pas l'hospitalisme d'avant SEMMELWEISS, la légendaire malédiction nosocomiale à laquelle les conquêtes pastoriennes avaient paru devoir donner le coup de grâce, mais l'hospitalisme d'aujourd'hui, l'hospitalisme d'après FLEMING, le plus maléfique parce que le plus sournoisement dissimulé quant à son implacable progression dans les transmissions hospitalières de maints germes pathogènes, et cela dans le sillage de la contamination intra-hospitalière majeure, celle du staphylocoque... »

De la réalité de l'hospitalisme, les démonstrations scientifiques sont surabondantes, au point que rarement la courbe d'un phénomène biologique en progression accélérée aura autant revêtu pareille allure d'une asymptote vers l'horizontale de l'ordonnée 100 pour 100... Mais le besoin fondamental

pour le succès de ces deux journées est de surpasser les statistiques et de viser enfin à l'élaboration d'une doctrine cohérente et pratique : la doctrine de l'antihospitalisme. L'ère contemplative des tableaux de chiffres est révolue, dépassée, écrasée qu'elle est par le paradoxe d'inaction qui, en France tout au moins, n'a que trop duré ».

A l'issue du Colloque des vœux sont écrits et publiés avec les actes du Colloque. Le lecteur pourra remarquer que la doctrine est posée et que tout l'appareil futur de la lutte contre les infections nosocomiales est décrit dans ce document qui nous paraît être l'acte fondateur de cette démarche en France. A l'issue de ces deux journées, le Directeur de Cabinet du Ministre de Affaires Sociales prononce une allocution dont nous retiendrons les passages suivants :

« Votre colloque a permis de faire le point, de préparer une doctrine, mais il reste l'essentiel du point de vue matériel et du point de vue humain, l'un et l'autre sont liés... »

C'est pourquoi le Ministre des Affaires Sociales retient votre suggestion et vous remercie de l'avoir proposée, qui est de créer, dans chaque hôpital ou dans chaque grand ensemble hospitalier, un Comité ou une Commission chargée de l'hygiène. Dans son sein, médecins, chirurgiens, biologistes,

hygiénistes, administratifs, veilleront et enquêteront sur les problèmes de l'hygiène hospitalière et proposeront des mesures susceptibles de limiter les effets de l'hospitalisme.

Car en fin de compte, une des idées fondamentales que je retiens de votre Colloque, c'est la nécessité de maintenir et de renforcer toutes les règles d'hygiène et d'asepsie traditionnelles. Ce n'est ni nouveau ni original ; mais c'est l'essentiel et regarde tous les échelons de la profession médicale et paramédicale. Il faut que toutes les précautions soient prises non pas à l'occasion mais en permanence, à chaque instant et pour chaque geste. Il n'y a pas que des textes à prendre, des règlements à édicter. Encore faut-il que chacun et les médecins les premiers aient la volonté constante, quotidienne, de les respecter et de les faire respecter ».

A partir de cet événement des initiatives vont se développer au travers des dates suivantes. On remarquera la lenteur du démarrage et l'accélération donnée à partir de 1988.

18 octobre 1973 : Circulaire du Ministre de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale relative à la prévention des infections hospitalières : Création des Comités de lutte contre l'Infection (CLI) dans les hôpitaux publics (en réalité quelques CHU).

8 mai 1988 : Décret n° 88.657 relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier : Création des Comités de lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN).

13 octobre 1988 _ Circulaire n° 263 du Ministre de la Solidarité de la Santé et de la Protection Sociale porte

parole du gouvernement relative à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales. Elle explique et détaille le contenu des dispositions du décret n° 88.657 du 6 mai 1988 et remplace celle du 18 octobre 1973.

3 juin 1992 _ Publication des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales » par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPE) Section « Prophylaxie des maladies » Groupe de Travail « Infections nosocomiales »².

3 août 1992 : Arrêté du 3 août 1992 du Ministre de la Santé et de l'action humanitaire relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales : Création du Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN) et des cinq Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN).

3 novembre 1994 : Présentation par le Ministre délégué à la Santé du « Plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales 1995-2000 ».

19 avril 1995 : Circulaire DGS - DH n° 17 relative à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé publics ou privés participants à l'exécution du service public : évolution et informations complémentaires...

1^{er} juillet 1998 : Loi n° 98.535 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme :

- Art 4 / art L 711-1 : organisation de la lutte contre les infections nosocomiales
- Art L 711-2-2 : Signalement des infections nosocomiales.

6 décembre 1999 : Décret³ n° 99-1034 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans





les établissements de santé et modifiant le chapitre 1^{er} du titre 1^{er} du livre VII du Code de la Santé Publique (deuxième partie : Décrets en conseil d'Etat).

Il abroge le décret n° 88-657 du 08 mai 1988.

29 décembre 2000 : Circulaire DGS/DHOS/E2 n° 645 relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les éta-

blissements de santé.

26 juillet 2001 : Décret³ n° 2001-671 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé (signalement des IN).

30 juillet 2001 : Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD56 n° 2001-383 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients en matière d'infec-

tions nosocomiales dans les établissements de santé.

04 mars 2002 : Loi³ n° 2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Article L 1413-14 du Code de la Santé Publique: « Tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé doit en faire la **déclaration** à l'autorité administrative compétente ».

Article L. 6111-1 du Code de la Santé Publique: « Les établissements de santé, publics et privés, assurent les examens de diagnostic, ... et organisent en leur sein la lutte contre les infections nosocomiales... ».

22 janvier 2004 : Circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5C n°21 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients dans les établissements de santé.

Elle abroge et remplace la circulaire n° 2001-383 du 30 juillet 2001.

A ce jour les structures de lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé s'organisent autour de comités et de professionnels.

Les comités

- Le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (ou CTIN créé en 1992), remplacé prochainement par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS 2004), commission dépendante du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France (CSHPF), section des maladies transmissibles, a pour mission de:
 - fournir une expertise en matière d'évaluation et de gestion du risque infectieux chez l'homme en milieu de soins,
 - d'examiner les questions scientifiques ou techniques s'y rapportant,

Nouveau



Elusept

Une gamme complète
d'**HYGIÈNE** et de **DÉSINFECTION**
pour les professionnels de santé

Prévention • Sécurité • Efficacité • Service



MAINS

Hygiène,
désinfection
et protection
des mains



SURFACES

Nettoyage et
désinfection
des surfaces

Imprégnés de ces impératifs, les Laboratoires ELUSEPT vous apportent une réponse haut de gamme pour votre sécurité et celle de vos patients.





INSTRUMENTS

Nettoyage
et désinfection
des instruments



ATMOSPHERE

Assainissement
et désodorisant
de l'atmosphère

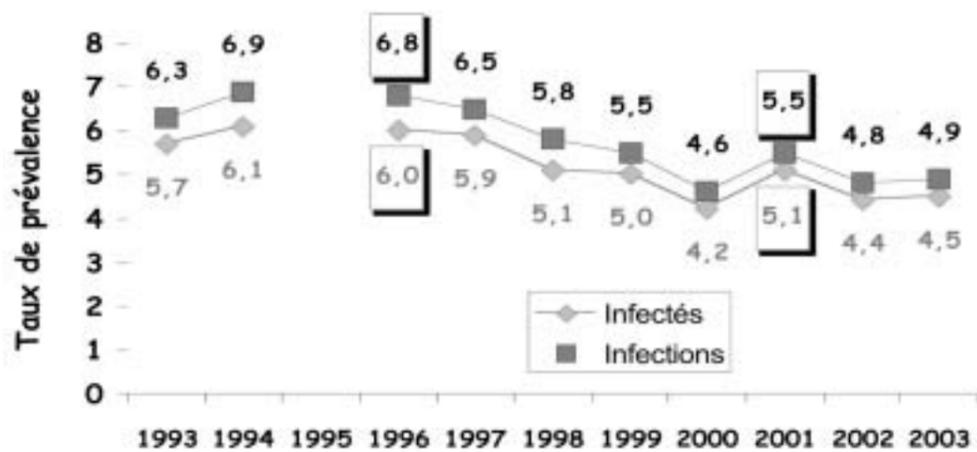


Parc Technologique du Canal
3, rue Ariane
31527 RAMONVILLE Cedex
Tél. : +33(0)5 61 73 74 00
Fax +33(0)5 61 73 74 01

Pour commander :

Numéro AZUR
08 26 00 04 05

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE



Prévalence des patients infectés, prévalence des infections. Diminution du nombre de patients concernés par les infections nosocomiales au cours des 10 dernières années dans les établissements de santé de l'inter-région Sud-Ouest.

- d'élaborer des avis relatifs à ce risque,
- de valider ou élaborer des recommandations de bonnes pratiques d'hygiène,
- de répondre aux saisines du Ministre chargé de la Santé,
- de s'auto-saisir dans son domaine de compétences,
- de solliciter des experts si nécessaires.
- Les 5 Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (ou CCLIN créé en 1992) ont en charge dans le cadre d'une vaste inter-région :
 - la coordination des actions des CLIN,
 - le recueil des données épidémiologiques,
 - la formation des personnels soignants,
 - la gestion documentaire,
 - l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques,
 - la mise au point de protocoles d'investigation épidémiologique,
 - la réalisation d'études multicentriques sur les risques infectieux et leur prévention,
 - l'assistance technique aux établissements.
- Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN 1988 & 1999)⁴. Dans chaque établissements de santé publics ou privés, il :
 - coordonne l'action des professionnels de l'établissement de santé,

- prépare le programme d'actions annuelles de lutte contre les infections nosocomiales avec l'EOHH
- élabore le rapport annuel d'activités de la lutte contre les infections nosocomiales,
- définit les méthodes et indicateurs adaptés aux activités des établissements de santé pour identifier, analyser et suivre les risques infectieux nosocomiaux,
- est consulté lors de la programmation de travaux, aménagement de locaux, acquisition d'équipements susceptibles d'avoir une répercussion sur la prévention des infections nosocomiales dans l'établissement de santé.
- Le RAISIN⁵ ou Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance de l'Infection Nosocomiale réunit le CTIN, les 5 CCLIN, l'InVS, l'ANAES, l'AFSSAPS et assure le recueil, le traitement statistique et la publication des données épidémiologiques concernant l'infection nosocomiale.

Les professionnels

Ce sont essentiellement les membres des équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière⁶ (EOHH) composées de personnel médical, pharma-

ceutique et infirmier nécessaires à la mise en œuvre des actions de lutte contre les infections nosocomiales définies à l'article R-711-1-9 du Code de la Santé Publique (décret n° 99-1034 du 06 décembre 1999)

Cette équipe :

- est chargée de mettre en œuvre et d'évaluer le programme de lutte contre les infections nosocomiales adapté par l'établissement de santé,
- a un rôle d'expert dans la gestion du risque infectieux,
- intervient dans le choix des méthodologies à mettre en œuvre,
- participe en coopération avec les services concernés à l'élaboration de recom-

- mandations techniques, de bonnes pratiques, assure la diffusion, mise en place et leur évaluation,
- organise le recueil et le traitement des données de surveillance,
- participe à la formation des professionnels à la gestion du risque infectieux,
- réalise des investigations et interventions lors de la survenue d'évènements indésirables.

comme le définit la circulaire DGS/DHOS/E2 n° 645 du 29 décembre 2000. Cette même circulaire prévoit que soient désignés parmi les personnels de chaque service ou secteur d'activité un correspondant médical et un correspondant paramédical pour relayer la mise en œuvre du programme d'actions. Ils doivent agir en interface entre EOHH et les personnels de leurs services ou secteurs d'activités.

Une structure particulière « cellule infections nosocomiales », commune à la Direction Générale de la Santé (DGS) et à la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) assure un lien entre ces deux directions, le CTIN et les CCLIN ainsi que d'autres partenaires (InVS, ANAES, RAISIN, Sociétés savantes...). L'organigramme joint permet de mieux comprendre les relations entre chaque élément de la structure de lutte contre les infections nosocomiales. ■

Bibliographie

1. Premier Colloque Européen sur l'Hospitalisme. Les contaminations intra-hospitalières par le staphylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Paris 2 - 3 décembre 1966 ; 1 vol 474 p 1967
2. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales :
 - BEH numéro spécial ; Juillet 1993 1^{ère} édition
 - Ministère de l'emploi et de la solidarité, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale, Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux. Imprimerie nationale 1999 2^e édition.
3. L'Officiel infections nosocomiales, Hygiène'S 2003 Hors série
4. Le manuel du CLIN, Hygiène'S 2001 volume IX n° 2
5. Surveillance des infections du site opératoire en France en 1999 et 2000. Résultats RAISIN, 1 volume InVS 2003
6. Hygiéniste dans les établissements de santé, Hygiène'S 2001 volume IX n° 6



Le bon usage des antibiotiques

Dr Hubert Tronel, hygiène hospitalière, CHU Nancy

L'amélioration de la qualité de l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de soins, mais aussi en médecine praticienne ambulatoire est devenue une priorité de santé publique. Le développement des résistances bactériennes, et l'utilisation excessive des antibiotiques ont fixé deux objectifs principaux : l'un quantitatif de réduction du nombre de prescriptions d'antibiotiques, l'autre qualitatif d'optimisation des traitements.

Une utilisation trop importante des antibiotiques

Selon les données de l'Assurance Maladie (www.ameli.fr) (conférence de presse du 4 octobre 2002), le nombre de prescriptions d'antibiotiques délivrées chaque année en France est évalué à 100 millions, dont 80 % en médecine de ville et 20 % à l'hôpital. Plus d'un tiers des prescriptions d'antibiotiques concernent des maladies virales pour lesquelles les antibiotiques ne sont pas actifs. Sur 9 millions de prescriptions d'antibiotiques pour le traitement d'une angine, le nombre de prescriptions justifiées est évalué à 2 millions ; 40 % des rhinopharyngites, 80 % des bronchites, 80 % des otites moyennes aiguës, et 90 % des angines sont traitées par des antibiotiques.

A l'hôpital, environ 40 % des patients hospitalisés (70 % de ceux admis en réanimation) reçoivent des antibiotiques en traitement curatif ou en antibioprophyllaxie. Parmi ces prescriptions, de 20 à 50 % ne correspondent pas aux recommandations, et en antibioprophyllaxie chirurgicale, la proportion des prescriptions inappropriées peut atteindre 90 %. Au plan européen, les données de vente d'antibiotiques hors de l'hôpital en 1997, converties en nombre de « doses quotidiennes standard » (defined daily doses : DDD), placent la France au 1^{er} rang avec 36,5 DDD par jour pour 1000 habitants, versus 33 à 25 DDD pour l'Espagne, le Portugal, la Belgique, le Luxem-

bourg, 24 à 18 DDD pour l'Italie, la Grèce, la Finlande, l'Irlande, le Royaume-Uni, et 14 à 9 pour l'Autriche, l'Allemagne, la Suède, le Danemark, et les Pays-Bas (1). Ces différences inexplicables par l'épidémiologie des maladies infectieuses procèdent de raisons multiples impliquant les prescripteurs (expertise variable en infectiologie clinique), les patients (méconnaissance et consumérisme), l'influence de la relation médecin-patient, le système de soins, l'industrie pharmaceutique (2). Les données relatives à la consommation hospitalière d'antibiotiques placent la France au 2nd rang après la Belgique, mais avant le Royaume-Uni, la Finlande, l'Autriche, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas et la Suède. En France, le taux d'accroissement moyen de la fréquence de consommation des antibiotiques a été de 3,7 % par an entre 1980/81 et 1991/92 selon l'étude basée sur les Enquêtes Décennales sur la Santé et les Soins Médicaux (Observatoire des Prescriptions et des Médicaments. Rapport 1998).

Les conséquences individuelles

La sélection de bactéries résistantes est un effet inéluctable de l'utilisation des antibiotiques chez un malade. Cet impact sur l'écologie bactérienne s'exerce au site du foyer infectieux (pouvant être à l'origine d'un échec thérapeutique), mais aussi au niveau des flores commensales. A ce niveau, la sélection de bactéries résistantes augmente le risque d'être secondairement colonisé et/ou infecté par des bactéries résistantes de traitement plus complexe, et celui de la dissémination de ces bactéries vers l'entourage et la collectivité. Il en résulte un accroissement de la morbidité, de la durée de séjour, de la charge de soins, des coûts d'hospitalisation, et chez les patients fragilisés un risque accru de mortalité par inadéquation de l'antibiothérapie initiale. La diminution de ces effets passe par une limitation

de la durée d'un traitement antibiotique, et donc par sa réévaluation systématique.

Les conséquences collectives

Les données épidémiologiques montrent l'existence d'une variation de la prévalence des résistances aux antibiotiques en fonction du pays, de l'hôpital et de l'unité d'hospitalisation. La prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a été mesurée dans différents pays européens en 1990-1991, à partir des données de laboratoires hospitaliers (3). Il existe un gradient nord-sud (prévalence des SARM inférieure à 1 % en Suède et au Danemark ; prévalence comprise entre 30 et 35 %, en France, en Espagne et en Italie). Cette répartition a peu varié depuis. Ce type de gradient nord-sud a été observé dans une étude portant sur 9 166 souches de bactéries à Gram négatif isolées en 1994-1995 chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs, dans 5 pays européens (Belgique, France, Portugal, Espagne, Suède). Ainsi, parmi les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans cette étude, 35 % étaient résistantes à la ciprofloxacine en France, 8 % en Suède (4). La résistance du pneumocoque a continué de progresser dans la période récente. Depuis leur apparition en 1979, la prévalence des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) a augmenté : évaluée à 40,5 % en 1997, puis à 44 % en 1999, elle atteint 55,4 % en 2001 (5). Parmi les PSDP, la prévalence des souches résistantes à la pénicilline G était de 13,5 % en 1997, 12,3 % en 1999, et 14 % en 2001. Par ailleurs, la prévalence des PSDP isolés chez l'enfant reste supérieure à celle qui est observée chez les adultes (71 % versus 46 % en 2001, contre 53 % versus 40 % en 1999) (5). Les données acquises à l'échelle européenne montrent l'existence d'un gradient nord-sud dans la distribution de la prévalence

des PSDP (proportion de PSDP < 3 % dans les pays d'Europe du nord) (6), et l'existence d'une corrélation entre cette prévalence et l'utilisation des bêta-lactamines et des macrolides (7). Plus généralement, la détermination de la prévalence de la résistance des bactéries à certains antibiotiques (définissant un couple : bactérie/antibiotique) permet d'approcher l'écologie microbienne potentiellement impliquée dans des infections communautaires (*Streptococcus pneumoniae* /pénicilline G, macrolides), (*Streptococcus pyogenes* /macrolides), (*Salmonella* sp/fluoroquinolones), (*Escherichia coli*/aminopénicillines, fluoroquinolones) ; ou dans des infections nosocomiales (*Staphylococcus aureus*/méticilline, fluoroquinolones), (*Enterococcus* sp/vancomycine), (*Klebsiella* sp/céphalosporines de 3^e génération), (*Enterobacter* sp/céphalosporines de 3^e génération, fluoroquinolones).

La relation entre l'utilisation des antibiotiques et les résistances bactériennes

Différentes observations sont en faveur de l'existence d'un lien entre l'utilisation des antibiotiques et l'émergence de bactéries résistantes voire multirésistantes : parallélisme entre la consommation d'antibiotiques et l'incidence des infections à bactéries résistantes ; fréquence de la résistance plus grande chez les souches isolées d'infections nosocomiales que chez celles isolées d'infections communautaires ; lors d'épidémies d'infections à bactéries résistantes, les patients infectés ont reçu significativement plus souvent des antibiotiques que les témoins non infectés ; plus forte prévalence de bactéries résistantes dans les services, ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotiques ; relation entre le dosage et la durée d'administration d'antibiotiques, et le risque de colonisation et/ou d'infection par des bactéries résistantes. Les éléments de preuve d'une relation entre l'utilisation des

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE



antibiotiques à l'hôpital, et la résistance des bactéries à ces antibiotiques ont été séparés en 4 catégories: plausibilité biologique, associations cohérentes, relations dose-effet, et variations concomitantes (8). Cependant, cette relation n'est pas toujours facile à démontrer du fait de biais de sélection, ou du manque de puissance statistique de certaines enquêtes, ou de facteurs de confusion [efficacité des mesures d'hygiène (modulant l'importance de la colonisation), importance relative de la résistance d'origine communautaire, nature du service étudié, spécificité du couple bactérie/antibiotique étudié], ou d'une prise en compte insuffisante du délai nécessaire à l'observation d'un effet des consommations d'antibiotiques sur la résistance. Les variations concomitantes en prenant en considération la séquence temporelle entre la cause (changement de consommation d'antibiotiques), et l'effet attendu (changement de résistance dans le même sens) constituent les preuves les plus convaincantes (9).

L'effet de la réduction de l'utilisation des antibiotiques

Selon le principe de variation concomitante, la diminution de la consommation d'un antibiotique (donc de la pression de sélection) doit s'accompagner d'une diminution de la résistance bactérienne à cet antibiotique. Ainsi, en Finlande en 1992, le pourcentage de streptocoques du groupe A résistants à l'érythromycine était de 16,5 %. En 1996, suite à une campagne de sensibilisation (réduction de l'utilisation des macrolides dans les infections respiratoires et cutanées), le taux a été ramené à 8,6 % (10). Deux études dans le nord de l'Europe ont démontré que la prévalence des PSDP pouvait être contrôlée par la maîtrise de l'antibiothérapie (7). Cependant, la diminution de la résistance (après diminution de la consommation des antibiotiques) apparaît plus lentement que l'augmentation de la résistance (observée lorsque s'exerce la pression de sélection d'une consommation importante) (11).

Les mesures pour la promotion du bon usage des antibiotiques

Identifiée par l'OMS en 1998 comme une priorité de santé publique, la lutte contre le

développement des résistances bactériennes aux antibiotiques a récemment déterminé différentes initiatives. En Europe, 2 conférences d'experts (Copenhague 1998, à l'origine de la constitution du réseau EARSS (European antimicrobial resistance surveillance system); Bruxelles 2001) ont inspiré à la Communauté Européenne la définition d'une stratégie de lutte contre l'extension de la résistance bactérienne, enjoignant les Etats membres à développer les actions définies (en particulier diminution de l'utilisation des antibiotiques chez l'homme, les animaux, et les végétaux). En France, en 1999, l'Assurance Maladie lançait l'expérimentation pilote d'un test de diagnostic rapide (TDR) de l'angine en Bourgogne, avec pour effet une réduction de 50 % des prescriptions pour le traitement de l'angine. En novembre 2001, le Ministre Délégué à la Santé s'appuyait sur le rapport « Propositions pour un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005 » pour annoncer la mise en place d'un « Plan d'action national pour préserver l'efficacité des antibiotiques » structuré selon 7 axes: informer les médecins et le public sur l'usage raisonné des antibiotiques; aider les professionnels par la mise à disposition des tests (TDR); améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital; améliorer les échanges d'information ville-hôpital; promouvoir les actions de formation en les intégrant dans la FMC; améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques; améliorer la coordination nationale des actions. L'application de ce plan s'est traduite par la parution (2 mai 2002) de la circulaire DHOS/DGS 272-02 (relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux), et la campagne de sensibilisation engagée à l'automne 2002: « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Cette circulaire a succédé à plusieurs textes antérieurs: Recommandations de l'Andem (1996), de l'InVS (1999), Conférence de consensus de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) (6 mars 2002): « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? ». Cette conférence défi-

nissait: **une** raison d'agir (l'état de la résistance bactérienne aux antibiotiques); **deux** objectifs (l'un quantitatif: réduction de l'excès de prescription des antibiotiques, l'autre qualitatif: optimisation des traitements); **trois** freins (la banalisation des antibiotiques, le niveau inégal des connaissances des multiples prescripteurs, et l'organisation insuffisante de la prescription, de la dispensation et du suivi). Les recommandations consistaient en des propositions de mobilisation, d'organisation et d'actions, prenant en considération le contexte de la diversité des établissements de soins, de l'ouverture des frontières hôpital-ville, des initiatives et avancées locales, des responsabilités partagées. **Quatre** acteurs sont identifiés, ils s'inscrivent dans un double cadre: celui de la prescription et celui des structures (commission des anti-infectieux): le *prescripteur* (effectue le diagnostic, et conserve la responsabilité des décisions thérapeutiques); le *microbiologiste* (fournit les données des analyses, les données d'épidémiologie microbienne, et alerte en cas de situation de résistance anormale); le *pharmacien* (analyse les prescriptions, informe le clinicien des non-conformités, fournit les données de consommation); le *clinicien référent en infectiologie* (intervient à la demande ou sur alerte, conseille, et assure un accompagnement pédagogique). **Cinq** propositions ont été formulées (relatives à la structure, aux outils, à l'organisation): une *structure opérationnelle en 3 niveaux* (la commission des anti-infectieux (CAI), l'équipe opérationnelle en infectiologie (EOI), les correspondants en antibiothérapie des services cliniques); une *aide à la prescription* (référentiels et recommandations); un *encadrement de la prescription* (liste des antibiotiques à dispensation contrôlée, ordonnances spécifiques nominatives, réévaluation des traitements à J2-3 et à J7); une *politique d'évaluation* (audits cliniques de prescription, surveillance des consommations antibiotiques et de l'épidémiologie bactérienne et des résistances aux antibiotiques); une *formation* (formation universitaire, formation médicale continue à l'échelle de l'hôpital). La circulaire DHOS/DGS 272-02 comporte 2 points majeurs: elle donne à la commission des antibiotiques existant dans de nombreux hôpitaux un statut réglementaire; elle recommande la nomination d'un médecin référent (clinicien

reconnu pour ses compétences en antibiothérapie, désigné par le directeur d'établissement sur proposition de la CME/CCM). Cependant, le texte ne reprend pas les recommandations de la conférence de consensus relatives à une équipe opérationnelle d'infectiologie, et ne précise pas assez le niveau requis de qualification du médecin référent (12).

A l'automne 2002, la CNAM lançait la campagne de sensibilisation du public: « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». La comparaison des chiffres relatifs au nombre de prescriptions faites lors du 2nd semestre 2002, et lors de la même période en 2003 fait état d'une baisse globale de 10 % des prescriptions en ville. L'avènement des TDR dans la prise en charge des angines a été l'opportunité d'une action plus générale favorisant la moindre prescription. Pour les hôpitaux, les données disponibles indiquent une stabilisation.

Les principales règles du bon usage des antibiotiques

- Limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures thérapeutiques ne suffisent pas.
- Respecter des posologies susceptibles d'assurer des concentrations antibiotiques appropriées au site de l'infection.
- Préférer, parmi des antibiotiques à activité comparable, ceux dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible.
- Limiter la durée totale du traitement: privilégier les traitements courts avec réévaluation du choix initial au 3^e jour.

La stratégie de contrôle de la résistance bactérienne aux antibiotiques

La maîtrise de l'antibiothérapie associée aux mesures d'hygiène doit induire une diminution de la prévalence de la résistance, et de l'impact de la transmission croisée.

A l'hôpital: la politique de lutte contre les bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques repose sur des actions menées selon 2 axes complémentaires:

- La prévention de la diffusion des BMR par transmission croisée: en complément des mesures d'hygiène « standard », les actions concernent: l'identification des patients por-

Suite page 54



2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Paris 3-7 July 2004



La France : une Terre Historique

La Pédiatrie, ou médecine de l'enfant, a bien entendu une histoire aussi longue que celle de la médecine elle-même. Cependant, la Pédiatrie dans sa forme actuelle d'organisation et de pratique est beaucoup plus récente et a nécessité une grande volonté de la part de ceux qui l'ont inventée. Il est bon de rappeler que c'est à un illustre Pédiatre français, le Professeur Robert Debré et à ses nombreux élèves, que nous devons l'essentiel de la Pédiatrie actuellement pratiquée en France et même dans le monde. Son côté visionnaire, lui a permis d'adapter la Pédiatrie aux besoins de l'époque. Plus tard et sur la base d'une Pédiatrie dite « générale » bien établie, il est devenu nécessaire de développer une Pédiatrie spécialisée, orientée vers des spécificités d'organes (rein, coeur, foie, tube digestif, système nerveux), de tissus (immunologie, hématologie, oncologie) ou de métabolisme. Bien adossées à des unités de recherche très performantes, ces « surspécialités » ont permis des progrès considérables dans le diagnostic et la prise en charge de maladies souvent rares et complexes.

C'est dans ce contexte que se sont naturellement réunis trois aspects essentiels de la Santé et de la pathologie de l'enfant : la **Gastroentérologie** recouvrant les maladies digestives, l'**Hépatologie** regroupant celles des maladies du foie et la **Nutrition** de l'enfant normal ou en situation pathologique. C'est à la même période que sont apparues les sociétés « Savantes » contribuant au développement de ces surspécialités tant du point de vue scientifique que pédagogique. En France, le **Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition** (GFHGNP) fédère ces activités. Le **Comité de Nutrition de la Société française de Pédiatrie** est très actif également en élaborant des recommandations nutritionnelles pour le nourrisson et l'enfant. L'European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN) a été fondée en 1968 et n'a cessé de s'accroître en nombre de membres et en influence depuis. Grâce à cette position, il était tout naturel que le deuxième congrès mondial de **Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques** soit organisé par l'ESPGHAN. Il faut se réjouir que cette manifestation ait lieu en France, pays porteur d'une longue tradition et détenteur d'une grande expérience dans ces disciplines.

Les enjeux de la Pédiatrie moderne ne sont plus ceux d'il y a 50 ans quand la morbidité et la mortalité pédiatriques étaient encore élevées, liées à des problèmes fort heureusement en grande partie résolus actuellement comme le rachitisme, les maladies infectieuses et contagieuses, les grandes déshydratations, de nombreuses intoxications etc... L'environnement actuel (écologique, économique, social, ...), les progrès des thérapeutiques, l'émergence ou l'accroissement de certaines maladies (maladies inflammatoires, maladies auto-immunes, allergie, cancer, ...), l'identification de maladies dites « orphelines », la transplantation d'organes ou de tissus, ont bouleversé les besoins de la Pédiatrie actuelle.

Ce Congrès Mondial est une occasion exceptionnelle d'échanger et de collaborer dans la perspective des nouveaux enjeux de la Santé de l'enfant. Le choix des thèmes abordés dans ce numéro d'Officiel Santé illustre la diversité de ces enjeux, qu'il s'agisse de maladies du foie et de maladies inflammatoires intestinales ou d'importants problèmes de Santé Publique comme la prévention des hépatites, les conséquences de l'alimentation de l'enfant sur sa Santé à l'âge adulte ou les actions menées pour stopper l'accroissement inquiétant de la prévalence de l'obésité.

Il est indispensable de rappeler que les enfants doivent être pris en charge par des Pédiatres et qu'au delà de la reconnaissance et du traitement des maladies, une de leurs missions essentielles est d'assurer à l'enfant une croissance harmonieuse, exigence légitime et enjeu de toute la vie, une bonne santé à l'âge adulte par l'éducation, en particulier nutritionnelle, et l'utilisation de tous les moyens, actuellement disponibles, de prévention des maladies. Avec ces objectifs, une coopération harmonieuse entre les différents acteurs de la Pédiatrie, qu'ils soient en ville, à l'Hôpital Général ou dans les Centres Hospitaliers et Universitaires, et les restructurations hospitalières devenues nécessaires, doivent permettre de préserver la Santé de l'enfant, bien le plus précieux que peut lui offrir la Société.

Professeur Olivier GOULET
président

insuffisance intestinale et maladies orphelines digestives

par le Pr Olivier Goulet,
département de gastroentérologie hépatologie nutrition pédiatriques,
CHU Necker Enfants-Malades - APHP

et par le Pr Yann Révillon,
chirurgie pédiatrique et transplantation,
CHU Necker Enfants-Malades - APHP

Les progrès thérapeutiques des trois dernières décennies ont totalement transformé la conception que nous avons de certaines situations pathologiques et ont fait émerger de nouveaux concepts et de nouvelles maladies. L'objectif de ce court article est de mettre en évidence la convergence de 2 concepts : l'insuffisance intestinale et les maladies orphelines digestives. De telles situations nécessitent une prise en charge thérapeutique très spécifique reposant essentiellement sur la nutrition parentérale prolongée et dans un nombre croissant de cas sur la transplantation intestinale. D'autre part, la recherche sur ces maladies est indispensable. Elle repose sur une description phénotypique précise et la génétique moléculaire. Elle devrait permettre dans les prochaines années de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies, de progresser dans la connaissance de la biologie du développement intestinal et d'améliorer les moyens diagnostiques.

Insuffisance intestinale

L'insuffisance intestinale est définie comme l'incapacité de l'intestin grêle d'assurer des fonctions de digestion et d'absorption suffisantes pour permettre de maintenir un état nutritionnel stable chez l'adulte et une croissance normale chez l'enfant (1). Elle peut être partielle ou totale, temporaire ou permanente. Dans tous les cas elle nécessite une nutrition parentérale plus ou moins prolongée. C'est à la fin des années soixante que des chirurgiens américains ont utilisé la nutrition parentérale (NP) chez des enfants présentant des malformations graves du tube digestif et chez ceux qui avaient subi une résection intestinale. Depuis, la technique a considérablement progressé et les indications de la NP se sont élargies permettant

ainsi la réhabilitation nutritionnelle d'un grand nombre d'enfants, la prévention de la dénutrition péri-opératoire et la prise en charge de maladies digestives rares et graves.

C'est ainsi qu'a émergé une population d'enfants chez lesquels la NP a été initiée en raison de troubles sévères de la motricité intestinale ou de diarrhée dite « grave rebelle ». La persistance des troubles malgré le repos digestif obtenu en NP, la correction des désordres nutritionnels, et des enquêtes étiologiques poussées, a conduit à identifier des situations spécifiques d'insuffisance intestinale, aux quelles ne pouvaient survivre pratiquement aucun enfant avant l'apparition de la NP. C'est donc dans ce contexte qu'ont été reconnues de nouvelles maladies responsables d'insuffisance intestinale permanente : les syndromes de pseudo-obstruction intestinale chronique et un certain nombre d'entéropathies congénitales. Il s'agit de maladies graves que l'on peut qualifier « d'orphelines » en raison de leur rareté et de leur origine génétique.

Historiquement donc, la NP a bénéficié aux enfants ayant subi une résection intestinale étendue les mettant, de façon prolongée ou parfois définitive, en situation d'insuffisance intestinale que l'on pourrait qualifier « d'anatomique ». Le syndrome de grêle court est défini par une malabsorption intestinale consécutive à la réduction anatomique de tout ou partie de l'intestin grêle. Les syndromes de grêle court restent la cause la plus classique et la plus fréquente d'insuffisance intestinale. La survie des nourrissons et des enfants présentant un syndrome de grêle court, a considérablement augmenté dépassant, actuellement, 95 % à 15 ans (2,3). Tous ne recouvrent cependant pas une fonction digestive suffisante pour être totalement et durablement sevrés de la NP demeurant ainsi en insuffi-

sance intestinale « définitive » partielle voire parfois subtotale. Des reconstructions chirurgicales et/ou des traitements hormonaux par l'hormone de croissance et probablement bientôt par le glucagon-like peptide 2, peuvent dans certains cas permettre d'obtenir une autonomie digestive définitive (1). Dans les cas de grêle ultra-court (<10 cm résiduel après résection) ou en l'absence d'autonomie digestive totale et durable malgré toutes les tentatives évoquées précédemment, la survie de ces enfants dépend de la capacité de poursuivre la NP ou de réaliser une transplantation intestinale.

Maladies orphelines

Les maladies de la motricité digestive

La maladie de Hirschsprung est une neuropathie digestive caractérisée par l'absence de cellules ganglionnaires sur une partie plus ou moins étendue de l'intestin à partir de son extrémité distale. Elle touche 1 enfant pour 5 000 naissances et ses déterminants génétiques sont en partie connus. Dans 2 à 3 % des cas, l'aganglionose s'étend à l'intestin grêle jusqu'à un niveau parfois très proximal. Le degré d'insuffisance intestinale est alors fonction de l'étendue de l'aganglionose sur le grêle. Lorsque l'aganglionose n'épargne que 50 cm de grêle ou moins, l'insuffisance intestinale est considérée comme majeure et irréversible (4).

Les syndromes de « pseudo-obstruction intestinale chronique » (POIC), autrefois appelés pseudo-Hirschsprung ou adynamie intestinale constituent une cause majeure d'insuffisance intestinale. Il s'agit d'une obstruction intestinale récurrente voire permanente sans obstacle anatomique identifiable. Ils intéressent environ 1 enfant pour 50 000 naissances. Ils s'associent une fois sur deux à une uropa-

thie avec megavessie (5,6). Leur diagnostic est néonatal dans la plupart des cas s'associant alors à un pronostic particulièrement grave. Leur physiopathologie exacte demeure actuellement inconnue, mais une classification histologique permet de distinguer deux grandes formes : les neuropathies et les myopathies digestives (6). Les premières se subdivisent en plusieurs groupes selon l'expression histologique suivant que les anomalies intéressent les cellules ganglionnaires, les motoneurones, ou les interneurones. Les myopathies digestives ont un caractère familial et/ou correspondent, dans quelques rares cas analysés, à des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale. Dans la plupart des cas, ces syndromes de POIC sont très invalidants nécessitant une prise en charge thérapeutique très lourde associant : dérivation digestive (iléostomie ou jéjunostomie terminale), aspiration digestive par gastrostomie et nutrition parentérale prolongée. L'absence d'autonomie digestive et la NP prolongée conduisent à des complications infectieuses et hépatiques mettant en jeu le pronostic vital. L'insuffisance intestinale apparaissant progressivement irréversible, associée aux risques vitaux et au grand inconfort de la situation anatomique conduit actuellement à proposer la transplantation intestinale (1).

Les entéropathies congénitales par anomalies du développement entérocytaire

Les trois dernières décennies ont permis d'identifier des maladies du développement de la muqueuse intestinale. Il s'agit d'entéropathies familiales, transmises selon le mode autosomique récessif. Leur incidence n'est pas parfaitement connue en raison de leur description relativement récente, de leur rareté et de leur distribution ethnique, mais chacune toucherait, en France, un enfant pour 50 000 à



Figure 1: Image en microscopie électronique d'une atrophie microvillositaire montrant :

- un entérocyte comportant une bordure en brosse entérocytaire anormale, avec des microvillosités courtes, raréfiées et désorganisées.
- des inclusions intracytoplasmiques, situées à la partie apicale du cytoplasme, comportant sur leur face interne, des fragments de bordure en brosse.

100 000 naissances. Elles se révèlent en période néonatale et sont caractérisées par une malabsorption sévère se traduisant par une diarrhée hydrique très abondante, résistante au repos digestif, rapidement létale en l'absence d'une prise en charge appropriée en NP (7). L'**atrophie microvillositaire** a été décrite au début des années 80. Elle est caractérisée par une absence totale ou subtotale d'expression de la bordure en brosse des entérocytes de l'ensemble de la muqueuse intestinale, colon compris (8) (figure 1). Elle s'associe à des micro-granules dans le cytoplasme entérocytaire. Son expression clinique sévère et précoce conduit au diagnostic histologique, autrefois basé sur la microscopie électronique, actuellement beaucoup plus simple à condition d'utiliser des colorations appropriées en microscopie optique (figure 2 A-B-C)). Cette affection met en permanence en jeu le pronostic vital en raison de l'importance de la diarrhée conduisant en quelques heures à une déshydratation majeure. Elle expose de surcroît aux risques infectieux et hépatiques de toute NP prolongée. Autrefois toujours létale avant l'âge de 2 ans, son pronostic s'est amélioré d'abord

grâce à la NP prolongée et dépasse maintenant 80 % de survie à 3 ans après transplantation intestinale (9).

La **dysplasie épithéliale intestinale** a été identifiée plus récemment (10). Son expression est assez voisine quoiqu'un peu moins spectaculaire et précoce. Histologiquement elle se caractérise par des anomalies très particulières de l'agencement des entérocytes au niveau de l'ensemble du tractus digestif. L'épithélium est festonné avec, au sommet des courtes villosités, une accumulation d'entérocytes formant des amas ou « tufts » très caractéristiques. Sa physiopathologie précise n'est pas connue mais de nombreux arguments plaident en faveur d'anomalies des protéines d'adhésion cellulaires (11). La dysplasie épithéliale est relativement hétérogène dans son expression selon la gravité de l'atteinte digestive et/ou l'existence d'atteintes extra-digestives. Il est intéressant de noter que dans plus de la moitié des cas, la dysplasie épithéliale s'associe à des anomalies de l'épithélium cornéen, se traduisant par une kératite ponctuée superficielle. Le degré d'insuffisance intestinale et la sévérité du pronostic justifient également que soit envisagée la transplantation intestinale.

La **diarrhée dite « syndromatique »** a été décrite en 1994 (12). Elle est caractérisée par un ensemble de symptômes comprenant: un retard de croissance intra-utérin, une dysmorphie faciale (front bombant, micrognathisme, hypertélorisme), des anomalies des cheveux atteints de tricorrhexie noueuse et une atrophie villositaire persistante. Son pronostic est très réservé souvent aggravé par un déficit fonctionnel de l'immunité humorale. La fréquence de la consanguinité et l'existence de quelques cas familiaux suggèrent une hérédité dont le mode de transmission n'est pas clairement identifié. Son incidence est inférieure aux deux affections précédentes. Sa prise en charge repose sur la NP prolongée et des traitements substitutifs en immunoglobulines. Aucune transplantation intestinale n'a actuellement été rapportée dans cette affection.

Les entéropathies autoimmunes

Les entéropathies autoimmunes (EAI) sont très hétérogènes dans leur expression. Elles résultent d'une activation anormale des lymphocytes T au niveau de l'ensemble de la muqueuse intestinale. La forme majeure ne touchant que les garçons, s'associe à un

diabète, une atteinte cutanée et parfois une néphropathie glomérulaire. Cette forme est maintenant clairement identifiée comme IPEX () (13). Elle résulte de mutations du gène Foxp3 situé sur le chromosome X et codant pour des facteurs de régulation des lymphocytes

T. Son traitement repose sur la NP prolongée et une immunosuppression majeure (corticoides, tacrolimus, serum anti-lymphocytaire) et en cas de réponse insuffisante, sur la greffe de moelle osseuse (14). D'autres formes d'EAI, touchant plus les garçons et que

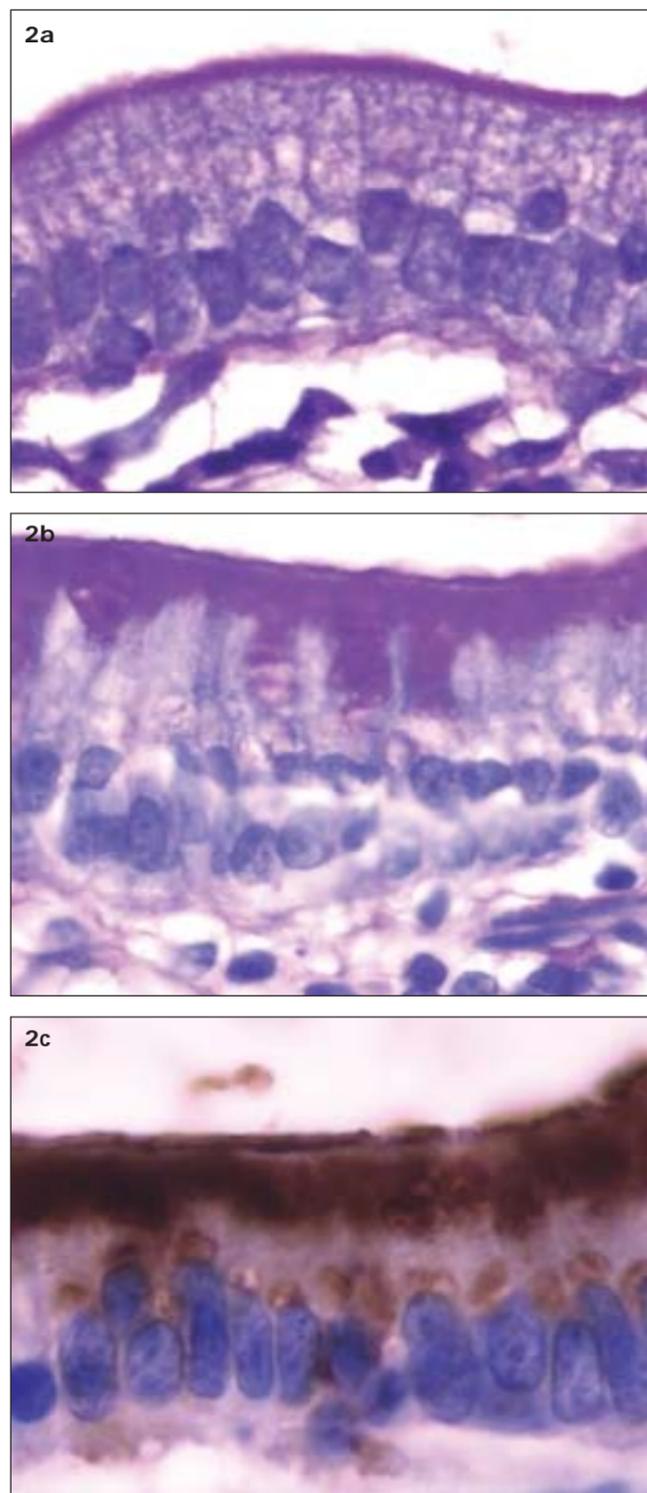


Figure 2: Biopsies duodénales (Clichés dus à l'obligeance du Pr Nicole Brousse Hôp Necker)

A) Aspect normal de la bordure épithéliale colorée par le PAS à la partie apicale des entérocytes

B) Atrophie microvillositaire: images de granules intracytoplasmiques colorés par le PAS à la partie apicale des entérocytes avec un aspect en double contour de la membrane apicale.

C) Atrophie microvillositaire même les mêmes granules intracytoplasmiques marqués par l'anticorps anti-CD10 à la partie apicale des entérocytes.

les filles, se limitent à une atteinte digestive répondant en général au traitement immunosuppresseur (corticoides, tacrolimus, azathioprine). Elles sont encore plus rares que les précédentes et leur origine n'est pas actuellement connue.

Stratégies de prise en charge

La prise en charge de l'insuffisance intestinale de l'enfant ne peut se concevoir que dans de rares centres très spécialisés dans lesquels sont réunis les moyens diagnostiques et thérapeutiques pour assurer le traitement adapté à chaque type de pathologie. Il est, de plus, indispensable que ces centres comportent des structures de recherche en particulier dans les domaines de la génétique et de l'immunologie et intègrent un programme de transplantation intestinale.

Nutrition parentérale à domicile

Dès la phase diagnostique, la prise en charge repose sur la nutrition parentérale d'abord en milieu hospitalier, puis dès que cela est possible, à domicile. Le premier Centre Agréé de Nutrition Parentérale à Domicile (NPAD) Pédiatrique a été créé en 1982 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades sous l'impulsion du Pr Claude Ricour (15-17). C'est, en effet, dans cet hôpital que s'est développé un centre de prise en charge globale de l'insuffisance intestinale d'abord basée sur la nutrition parentérale prolongée hospitalière, et à domicile. Dans les vingt dernières années, nous avons pris en charge plus de 400 enfants en NPAD, représentant plus de la moitié des enfants en NPAD dans la même période en France. La NPAD suppose une logistique très particulière sur la base d'une collaboration entre médecins, pharmaciens, services sociaux et d'hospitalisation à domicile. La NP prolongée implique une recherche clinique dont le but est d'améliorer son efficacité et de réduire l'incidence de ses complications infectieuses et hépatiques qui à terme mettent en jeu le pronostic vital (18,19)

Transplantation intestinale

La transplantation intestinale n'est envisagée qu'après plusieurs mois ou années d'évolution et après avoir confirmé le caractère irréversible de l'insuffisance intestinale. La réalisation de la transplantation intestinale dépend alors du niveau de tolérance et d'efficacité de la NP et de l'incidence de ses complications. La transplantation hépa-

tique associée n'est indiquée qu'en cas de cirrhose biliaire secondaire et constitue, alors, la seule option thérapeutique. Actuellement, plus de 1000 transplantations intestinales ont été réalisées dans le monde principalement aux Etats-Unis, en France, au Royaume Uni, et au Canada. Les deux tiers ont été réalisées chez l'enfant et plus de la moitié associées à une transplantation hépatique. Les données du registre international sont disponibles sur le site intestinaltransplant.org. Plus de 80 transplantations ont été réalisées en France, dont la quasi-totalité à l'Hôpital Necker-Enfants Malades. La survie actuarielle à 3 ans dépasse maintenant 70 % et dépend du type de transplantation et de l'expérience du centre.

Programmes combinés

L'association de ces deux activités suppose des compétences et infrastructures médico-chirurgicales spécifiques pour assurer une prise en charge adaptée en fonction de chaque stade de l'insuffisance intestinale. Il est, à cet égard, fondamental que chaque étape puisse se dérouler dans les meilleures conditions de sécurité, d'efficacité et d'humanité. Le « flux » initial, et le plus

important, est celui de la **nutrition parentérale à domicile**. Elle constitue une étape obligatoire pour assurer une croissance optimale dans le meilleur environnement psycho-affectif possible en dépit d'un handicap digestif majeur. Il est regrettable de devoir maintenir en milieu hospitalier et à un coût très élevé, durant des semaines voire des mois, des enfants qui répondent à tous les critères de prise en charge en NP à domicile. Cette situation est en grande partie liée à l'insuffisance des moyens mis à la disposition des structures d'hospitalisation à domicile pour assurer les flux de sortie du milieu hospitalier.

La **transplantation intestinale**, lorsqu'elle est indiquée est au mieux réalisée dans le même centre. Cependant actuellement, environ la moitié des enfants transplantés sont adressés par d'autres centres agréés de NP à domicile en France (Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Toulouse) ou par des centres européens. La transplantation intestinale nécessite, quant à elle, une équipe chirurgicale entraînée et étroitement connectée à l'Établissement Français des Greffes, une équipe médicale multidisciplinaire (gastroentérologie, hépatologie, immunologie, histo-pathologie...) et un plateau technique approprié.

Conclusions

Il n'est, fort heureusement, pas encore d'usage en France, comme c'est le cas aux Etats-Unis, de considérer l'insuffisance intestinale sous un angle essentiellement financier. Nos collègues d'Outre-Atlantique considèrent, en effet, que le coût d'une transplantation intestinale réussie est voisin de celui d'une année de nutrition parentérale à domicile. De telles comparaisons doivent être très prudentes. Cependant, il est indispensable d'optimiser les moyens et leur répartition pour permettre une prise en charge efficace de l'insuffisance intestinale en termes de diagnostic et de traitement qu'il s'agisse de la nutrition parentérale à domicile ou de la transplantation intestinale.

Il est par ailleurs indispensable que les progrès de la génétique moléculaire profitent aux maladies digestives « orphelines » que la NP a révélé dans les dernières décennies. L'identification des gènes responsables devrait permettre de développer des moyens de diagnostic ante ou post natal permettant d'adapter aussi précocement que possible la prise en charge thérapeutique. ■

Bibliographie

- Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 250-269.
- Goulet O, Révillon Y, Jan D, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 18-23.
- Goulet O, Baglin-Gobet S, Jais JP et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg* 2004 (in press).
- Révillon Y, Aigrain Y, Jan D, Yandza T, Goulet O, Lacaille F. Improved quality of life by combined transplantation in Hirschsprung's disease with a very long aganglionic segment. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 422-4.
- Goulet O, Jobert-Giraud A, Michel JL, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Colomb V et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 83-9.
- Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, Fekete CN, Lortat-Jacob S. Urological manifestations associated with chronic intestinal pseudo-obstructions in children. *J Urol* 2002; 168: 1768-70.
- Goulet O, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villus atrophy in early childhood: A clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 151-161.
- Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillus atrophy: A clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 380-96.
- Ruemmele F, Révillon Y, Jan D et al. New perspectives for children with microvillous inclusion disease: early small bowel transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1024-8.
- Goulet O, Keding M, Brousse N et al. Intractable diarrhea of infancy: a new entity with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 1995; 127: 212-9.
- Patey N, Scoazec JY, Cuenod-Jabri B, et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tuffing enteropathy). *Gastroenterology* 1997; 113: 833-43.
- Girault D, Goulet O, Le Deist F, et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 36-42.
- Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001 27: 18-20.
- Baud O, Goulet O, Canioni D et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2001 344: 1758-62.
- Ricour C, Gorski A. M, Goulet O, et al: Home parenteral nutrition in children: 8 years of experience with 112 patients. *Clin Nutr* 1990; 9: 65-71.
- Howard L, Hassan N. Home parenteral nutrition: 25 years later. *Clin Nutr* 1998; 17: 418-512.
- Colomb V, Goulet O, Ricour C. Home enteral and parenteral nutrition. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998; 122: 877-894.
- Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000; 19: 355-9.
- Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 345-50.
- Grant D. Intestinal transplantation: 1997 Report of the International Registry. *Transplantation* 1999; 15: 1061-1064.
- Goulet O, Lacaille F, Révillon Y, Jan D. Intestinal transplantation: indications, results and strategy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 329-38. Review.
- Goulet O, Lacaille F, Colomb V, Jan D, Canioni D, Cezard J, Ricour C, Révillon Y. Intestinal transplantation in children: Paris experience. *Transplant Proc* 2002; 34: 1887-8.



Le comité de nutrition de la société française de pédiatrie pourquoi, pour qui, comment ?

par le Pr Dominique Turck,
coordonnateur du comité de nutrition de la société française de pédiatrie,
hôpital Jeanne de Flandre - CHU Lille

La caractéristique principale de l'enfant est qu'il grandit et se développe, tant sur le plan physique que neuro-comportemental ou social. Très rapidement, dès le milieu du XIX^e siècle, période d'individualisation progressive de la pédiatrie au sein des spécialités médicales, l'importance de la nutrition dans la croissance staturo-pondérale et le développement de l'enfant et de l'adolescent a été appréhendée, en particulier pendant les périodes de croissance très rapide, c'est à dire la première année de la vie et la puberté. Dans les pays en développement, la malnutrition protéino-énergétique liée le plus souvent aux carences d'apport fait encore des ravages et contribue de façon inacceptable à la mortalité infantile ; la déficience en vitamine A est la première cause de cécité et la déficience en iode ; cette liste des carences n'est malheureusement pas exhaustive et un long chemin reste à parcourir dans la lutte contre les pathologies nutritionnelles. Cette malnutrition n'a pas encore totalement disparu dans les populations les plus défavorisées des pays industrialisés mais elle a laissé progressivement la place au cours de ces dernières années à l'obésité et à l'allergie alimentaire, dont la prévalence augmente de façon régulière et très inquiétante. En outre, la carence en fer et le déficit en vitamine D n'ont pas disparu dans nos pays, en particulier chez les adolescents.

Pourquoi ?

Individualisé au sein de la Société française de pédiatrie, le Comité de nutrition (Cnsfp) a pour objectifs la publication et la divulgation de recommandations sur : 1) les besoins nutritionnels des nourrissons, des enfants et des adolescents ; 2) la supériorité de l'allaitement maternel sur l'alimentation par des préparations lactées industrielles à base de protéines de lait de vache ou de protéines de soja, que ce soit dans les pays industrialisés ou dans les pays en développement ; 3) l'alimentation des nourrissons, des enfants et des adolescents en bonne santé ; 4) l'âge d'introduction et le mode de réalisation de la diversification alimentaire ; 5) la composition des aliments spécifiquement destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, qu'il s'agisse des préparations pour nourrissons (0 à 4-6 mois), des préparations de suite (4-12 mois), des préparations pour enfants en bas âge (1-3 ans), des céréales pour enfants et des aliments de diversification ; 6) la composition des aliments destinés à des fins médicales spéciales, c'est à dire aux nourrissons ou aux enfants ayant une situation particulière (prématurité, retard de croissance intra-utérin) ou pathologique (allergie, maladie héréditaire du métabolisme, mucoviscidose, maladie inflammatoire de l'intestin, grêle court,...) ; 7) les conséquences de la malnutrition

sur le développement physique et neuro-comportemental du nourrisson et du jeune enfant ; 8) les risques associés à une alimentation déséquilibrée et à une activité physique inadéquate pour l'apparition ultérieure d'une obésité, de maladies cardiovasculaires, de diabète et de pathologies métaboliques.

Pour qui ?

Le Cnsfp est l'interface pour tous les sujets de nutrition concernant le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent entre la Société française de pédiatrie, qui regroupe l'ensemble des 5 600 pédiatres hospitaliers et libéraux français, et les tutelles administratives [Direction générale de la santé (Dgs) ; Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos) ; Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf)], et les agences [Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) ; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ; Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)]. Dans le respect scrupuleux de son indépendance, le Comité de nutrition a également des contacts avec le Syndicat français des aliments de l'enfance et de la diététique (Sfaed) ; il est en effet indispensable de discuter avec les

industriels qui élaborent des produits pour lesquels le Comité de Nutrition établit des avis et des recommandations.

Un ou plusieurs membres du Cnsfp font également partie du Comité d'experts spécialisés de nutrition humaine de l'Afssa, de la délégation française au *Codex Alimentarius*, de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) ou du Comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (Espghan).

Ainsi, le Comité de nutrition a participé à la détermination sous l'égide de l'Afssa à la 3^e édition des apports nutritionnels conseillés pour la population française, au remboursement des solutés de réhydratation orale au cours des diarrhées aiguës du nour-





risson et du jeune enfant après avis favorable de l'Afssaps, à la conférence de consensus sur la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose et aux recommandations de pratique clinique de l'allaitement maternel et de la prise en charge de l'obésité de l'enfant, sous l'égide de l'Anaes, à l'avis publié en janvier 2004 par l'Afssa sur la collation matinale à l'école et au guide de nutrition consacré aux enfants dans le cadre du Programme national nutrition santé (Pnns), qu'il s'agisse de l'édition destinée aux parents ou des éditions destinées aux professionnels de santé et aux enseignants.

Le Comité de nutrition a également été chargé par la Dgs de publier, toujours dans le cadre du Pnns, un fascicule résumant les bénéfices santé de l'allaitement maternel, qu'il s'agisse de la prévention des infections, de l'allergie, des maladies métaboliques notamment le diabète insulino-dépendant ou des dyslipidémies. Il a également participé avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) à la rédaction de brochures consacrées à l'obésité de l'enfant et à la mise au point du disque de calcul de l'indice de corpulence, ainsi qu'à 2 groupes de travail consacrés respectivement à

la place de la nutrition dans les programmes scolaires et à la mise au point d'un kit d'apprentissage de la nutrition pour les collégiens et les lycéens. Ces derniers mois, le Comité de nutrition a été sollicité par la Société française de pédiatrie et la Dgs sur les aspects de la loi de programmation de santé publique relatifs à la nutrition de l'enfant.

Comment ?

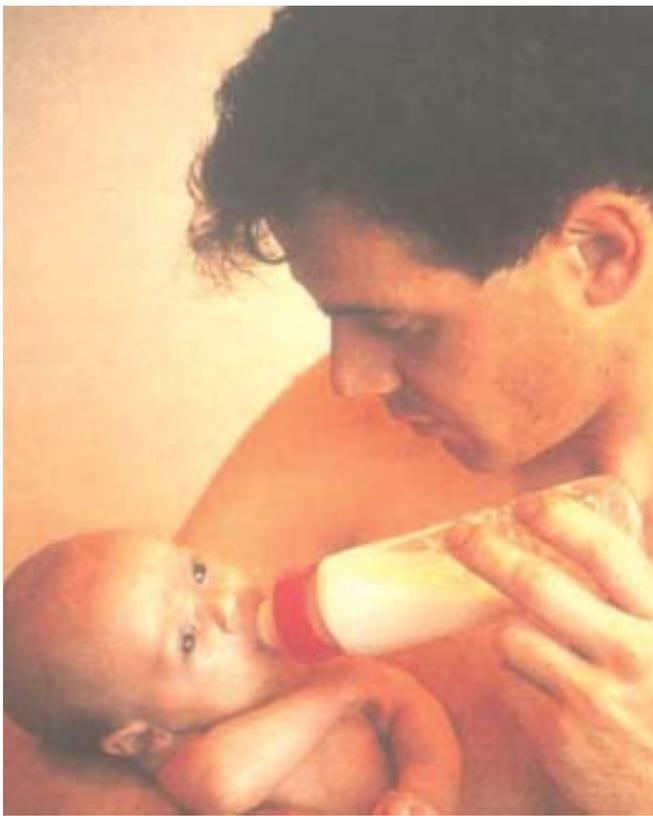
Le Comité de nutrition a été créé il y a une trentaine d'années par une dizaine de pédiatres hospitalo-universitaires, convaincus de la nécessité de créer une structure de réflexion et d'action dans le cadre des missions détaillées plus haut. C'est grâce à leur énergie et à leur détermination que le Cnsfp est devenu au fil des années un interlocuteur « naturel » des tutelles pour tout ce qui concerne la nutrition de l'enfant. Le premier coordinateur du Cnsfp fut le Professeur Jean Rey de l'Hôpital Necker-Enfants Malades à Paris, également cofondateur du Comité de nutrition de l'Espghan. Plusieurs coordinateurs se sont ensuite succédés : le Professeur Jean Navarro de l'Hôpital Robert Debré à Paris, puis le Professeur Jacques Ghisolfi de Toulouse, et le Professeur Michel Vidailhet de Nancy.

Dans sa composition, le Comité de Nutrition tente de refléter au mieux les différents aspects de la nutrition pédiatrique. Il comprend ainsi des pédiatres hospitalo-universitaires mais également des pédiatres hospitaliers, des pédiatres orientés dans le domaine de la santé publique ou de la recherche plus fondamentale, ou encore dans le domaine de la néonatalogie. Les membres actuels du

Comité de nutrition sont par ordre alphabétique :

- le Docteur Alain Bocquet (Besançon), représentant l'Association française de pédiatrie ambulatoire (Afpa)
- le Professeur Jean Louis Bresson (Necker-Enfants Malades, Paris)
- le Docteur André Briend, actuellement en poste à l'Organisation mondiale de la santé à Genève
- le Docteur Jean Pierre Chouraqui (Grenoble)
- le Professeur Dominique Darmaun (Nantes)
- le Professeur Christophe Dupont (Saint Vincent de Paul, Paris)
- le Docteur Marie Laure Frelut, (Pouponnière de la Croix Rouge, Margency et Robert Debré, Paris)
- le Professeur Jacques Ghisolfi (Toulouse)
- le Professeur Jean Philippe Girardet (Trousseau, Paris)
- le Professeur Olivier Goulet (Necker-Enfants Malades, Paris), président du comité d'organisation du 2^e congrès mondial de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (Paris, 3-7 juillet 2004)
- le Professeur Guy Putet (Lyon)





– le Professeur Daniel Rieu (Montpellier)
 – le Professeur Jacques Rigo (Liège)
 – le Professeur Dominique Turck (Lille), actuel coordinateur du Comité de nutrition
 – et le Professeur Michel Vidailhet (Nancy)
 Le Comité se réunit pendant

une journée complète 4 fois par an pour échanger et travailler sur les différents thèmes de nutrition pédiatrique. Le travail se poursuit bien sûr entre chaque réunion grâce au courrier électronique. Le comité répond donc aux sollicitations de la Société française

de pédiatrie et des différentes autorités de tutelles, et publie ses recommandations dans le journal de la Société française de pédiatrie, les Archives de Pédiatrie.

Voici quelques articles récemment parus :

Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique (2003)

La collation de 10h en milieu scolaire: un apport alimentaire inadapté et superflu (2003)

La supplémentation en fluor doit être débutée dès la naissance chez l'enfant en France (2002)

Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant (2002)

Aliments fonctionnels et nutrition infantile (2001)

Les préparations pour nourrissons et les préparations de suite à base de protéines de soja (2001)

La promotion de l'allaitement maternel: c'est aussi l'affaire des pédiatres... (2000)

La nutrition iodée (2000)

Les formules à charge antigène réduite (2000)

DOSSIER

Scientifique

Pour les années à venir, de nombreuses tâches attendent encore le Cnsfp, par exemple la contribution à la formation des pédiatres et des médecins généralistes à la nutrition pédiatrique, la poursuite de la collaboration avec les autorités de tutelle, françaises ou européennes, et avec les agences telles que l'Afssa, l'Afssaps et l'Anaes.

Nous devons participer sans relâche à la lutte contre la malnutrition dans les couches les plus défavorisées de la population française et aussi à la lutte contre les pathologies qui émergent dans les sociétés industrialisées depuis une quinzaine d'années, c'est à dire l'obésité infantile et ses conséquences dramatiques en terme de santé publique et de coût financier, ou encore l'allergie alimentaire. Dernière tâche dans cette liste, mais qui n'est pas la moindre, la poursuite déterminée du soutien et de la promotion de l'allaitement maternel dans notre pays. ■



Olivier Magne
Équipe de France de Rugby



Extensa® PLUS Bande de champion

Extensa® Plus est une nouvelle bande adhésive hypoallergénique.

Elle est spécialement adaptée :

- à la contention souple adhésive en pathologie articulaire, tendineuse et musculaire,
- au traitement élasto-compressif en phlébologie
- au maintien de pansements post-opératoires.

Son support 100% coton, particulièrement souple, lui confère une bonne tolérance cutanée et une excellente conformabilité.

Extensa® Plus existe en 3, 6, 8, 10, 15 et 20 cm de largeur
Présentation L.P.P.R. et spéciale clubs sportifs.

Pour toutes informations techniques, appelez notre infirmière conseil au : 0800 17 37 57

*Liste des Produits et Prestations Remboursables

Laboratoires PAUL HARTMANN • Châtenois • F • 67607 Sélestat Cedex • Tél. : 03 88 82 43 43 • Fax : 03 88 82 44 65 • www.hartmann.info



L'obésité de l'enfant et de l'adolescent : problème de santé publique ... une prise en charge adaptée

par le Dr Myriam DABBAS-TYAN, pédiatre
praticien hospitalier, CHU Necker - APHP

L'obésité infantile a augmenté rapidement ces dernières années dans de nombreux pays, dont la France. La prévalence des enfants obèses (situés au dessus du 97^e percentile des courbes de corpulence françaises) a augmenté de 3 % en 1965 à 5,1 % en 1980 et à 10-12 % en 1996 pour atteindre 16 % en 2000.

Une enquête des Services de Santé Scolaire de la Ville de Paris, faite en 1996 sur 3621 élèves scolarisés en CM2 (âge moyen de 10 ans et 6 mois) représentatifs de tous les arrondissements, a montré un pourcentage d'obésité de 13,5 %.

Selon une autre enquête nationale réalisée en 2001 par l'Education Nationale à partir d'un échantillon de 30 000 élèves âgés de 6 ans, 14 % présentaient une obésité. Les enfants des grandes agglomérations sont plus fréquemment touchés avec un pourcentage à 16,6 % en région parisienne. En outre, les études montrent une augmentation de la prévalence beaucoup plus rapide pour les obésités massives que pour les obésités modérées.

Le principal risque de l'obésité infantile est sa persistance à l'âge adulte et les complications qui en découlent. Le coût direct de l'obésité adulte en France a été estimé à 2 % du budget de la santé en 1992 (12 milliards de Francs).

On est donc en présence d'un véritable problème majeur de santé publique.

Dans un communiqué de juin 1997, l'OMS a déclaré : « l'obésité est reconnue comme une véritable maladie... L'obésité chez l'enfant étant particulièrement préoccupante ».

Face à ce problème, le Programme Nationale Nutrition Santé (PNNS) mis en place par le Ministère de la Santé en 2001 s'est fixé parmi ses objectifs prioritaires d'interrompre l'augmentation de cette prévalence.

Définition - Diagnostic

L'obésité est un excès de la masse grasse qui peut avoir des conséquences néfastes pour la santé. Les méthodes de mesure de la masse grasse sont difficiles, il est néanmoins nécessaire de se donner les moyens de le faire. Elle peut être estimée par des mesures anthropométriques tels que : le poids, la taille, les plis cutanés et l'indice de masse corporelle.

En pratique clinique courante, l'estimation de la masse grasse fait appel à l'indice de masse corporelle (IMC = poids en kg/taille² en mètre). Cet indice est indépendant de la taille et est corrélé au poids et à la masse grasse.

Chez l'enfant, les valeurs de référence de l'IMC varient en fonction de l'âge et du sexe.

Pour suivre l'évolution de la corpulence des enfants au cours de la croissance, des courbes de distributions observées dans des populations de référence ont été construites et figurent dans les carnets de santé en France, depuis 1995 (Rolland-Cachera). La zone d'excès pondéral est définie par un IMC supérieur au 97^e percentile.

Une définition internationale a été proposée par l'International Obesity Task Force (IOTF) pour assurer une continuité entre l'âge pédiatrique et l'âge adulte ainsi que des comparaisons épidémiologiques entre les différents pays. La population de référence est constituée des données représentatives recueillies dans 6 pays (Brésil, Etats-Unis d'Amérique, Grande-

Bretagne, Hollande, Hong Kong, Singapour); les courbes de centile de l'IMC rejoignant les valeurs 25 et 30 de l'IMC de l'adulte à l'âge de 18 ans ont été construites.

En France, un groupe d'experts réuni dans le cadre du PNNS a établi une définition de l'obésité adaptée à la pratique clinique quotidienne qui prend en compte les seuils de définition de l'IOTF.

Les enfants dont l'IMC est supérieur au 97^e percentile présentent un excès pondéral (le 97^e français et la courbe 25 de l'IOTF étant proches, ce dernier ne figure pas sur les nouvelles courbes PNNS). Cette zone est séparée en deux niveaux (obésité de degré 1 et obésité de degré 2) par le centile supérieur de la définition de l'IOTF (une courbe du centile atteignant la valeur 30 à l'âge de 18 ans). (figure)

Ces courbes sont adaptées à toutes les origines ethniques.

Causes et facteurs de risque d'obésité

Le développement de l'obésité chez l'enfant résulte d'un bilan énergétique positif prolongé, l'énergie excédentaire est alors mise en réserve dans le tissu adipeux. Les déterminants génétiques sont des facteurs de prédisposition.

La grande majorité des obésités de l'enfant est primaire sans pathologie spécifique à l'origine « obésité commune ».

Les obésités secondaires sont rares et s'accompagnent toujours d'autres symptômes (retard statural, retard mental, dysmorphie, hypotonie néonatale...). Tout retard statural associé à une prise pondérale nécessite obligatoirement un bilan dans une unité spécialisée (endocrinologique et/ou génétique).

Même si l'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité commune semble établie, il n'y a pas actuellement d'éléments permettant de prédire le nombre de gènes impliqués, de variants dans chaque gène, leurs effets respectifs et leurs éventuelles

interactions avec l'environnement.

Le rôle des facteurs environnementaux est prépondérant. Beaucoup d'études dans la littérature se sont intéressées aux facteurs d'environnement associés à l'obésité, et malgré les limites de certaines études, un profil des facteurs associés à l'obésité infantile commence à se dessiner.

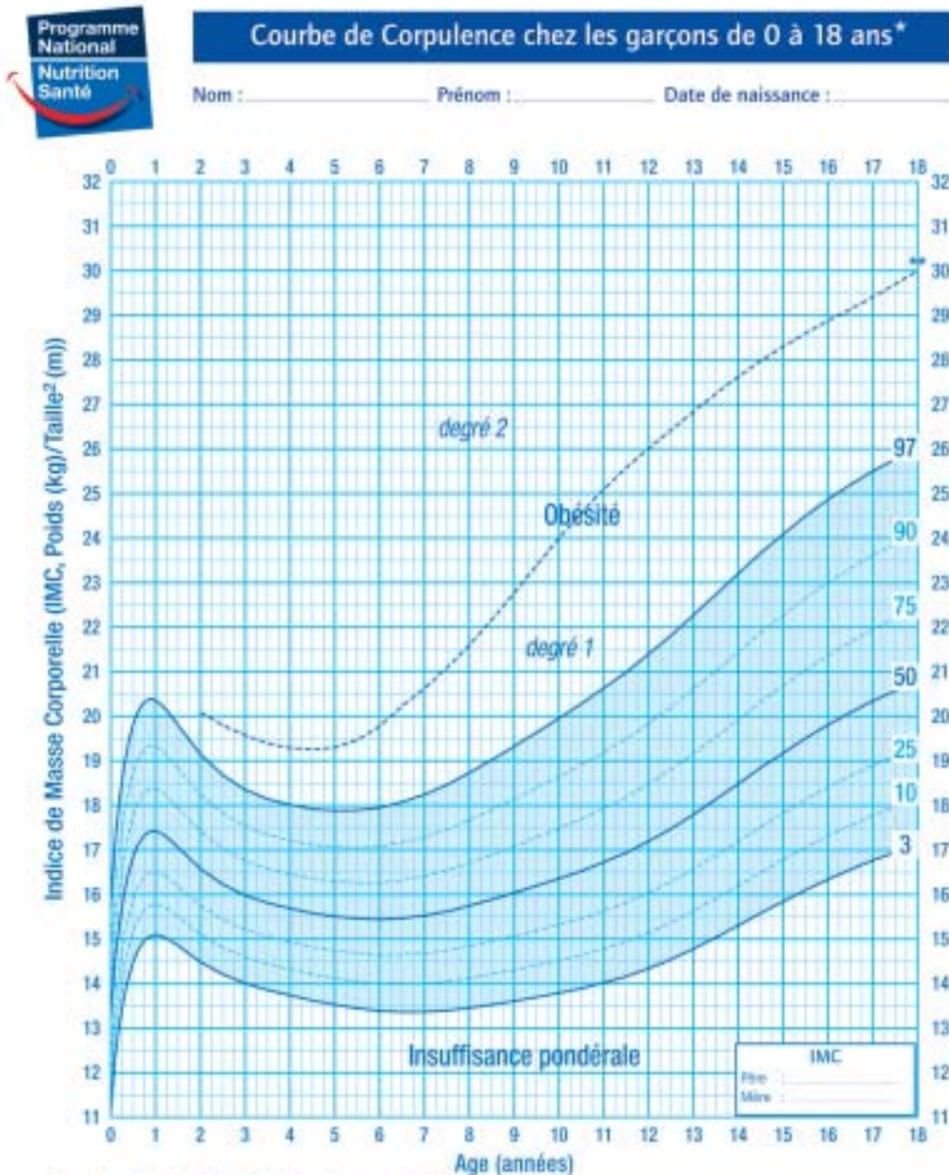
1- L'alimentation : le niveau des apports énergétiques, la composition en macro-nutriments de l'alimentation et les conduites alimentaires sont les trois principaux facteurs nutritionnels responsables de l'excès pondéral chez l'enfant.

De nombreuses études physiologiques et comportementales mettent en évidence le rôle de la densité énergétique élevée des aliments ainsi que la consommation alimentaire rapide ou répétée au cours de la journée dans le processus de stockage au niveau du tissu adipeux, et plus particulièrement en situation de faible niveau d'activité physique.

Malgré les difficultés d'interprétation des résultats d'études qui se sont intéressées à l'alimentation du nourrisson, l'allaitement maternel apparaît comme facteur protecteur contre l'obésité de l'enfant. La durée de l'allaitement prise en compte et l'exclusivité de cet allaitement semble s'associer à ce risque.

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'intérêt de l'allaitement maternel pour la prévention de l'obésité de l'enfant.

2- L'activité physique et la sédentarité : la réduction de l'activité physique favorise l'excès pondéral. Ceci semble particulièrement vrai à des moments critiques de la vie comme la période pré-pubertaire chez la jeune fille. Certaines études montrent que l'inactivité physique estimée indirectement par le nombre d'heures passées à regarder la télévision durant l'enfance est significativement associée à l'obésité signalant l'effet délétère de notre mode de vie contemporain sur l'évolution épidé-



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

* L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.santat.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètres) soit : $\frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$

- L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.
- Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :
 - lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
 - plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
 - un changement de "couleur" vers le haut est un signe d'alerte.

Contour graphique en permission, adaptée et collabore avec l'AFN (Association Française Nutrition) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

* Données de l'étude longitudinale française de la croissance du Centre International de Recherche (J. Mouchamp) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21

** Seul utilisé par l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000; 320:1-6



mique de l'obésité. Une activité physique modérée semble être un facteur protecteur. L'exercice physique augmente la dépense énergétique totale et de repos en favorisant le développement de la masse musculaire. Il agit aussi sur la distribution de la masse grasse, puisqu'il a un effet préférentiel sur le tissu adipeux abdominal (sous cutané et viscéral).

Les études menées chez l'enfant obèse montrent un effet marqué de l'activité physique régulière sur la composition corporelle et sur l'amélioration des anomalies métaboliques associées.

3- le niveau socio-économique : un niveau socio-économique élevé est un facteur de risque d'obésité dans les pays

pauvres tandis qu'un niveau bas est généralement un facteur de risque dans les pays développés. En France, les données les plus récentes montrent une prévalence de l'obésité plus importante chez les enfants et adolescents scolarisés dans les régions d'éducation prioritaire, et chez les enfants dont la mère a un niveau de scolarité faible ou moyen.

Selon les pays, l'influence du lieu de résidence, urbain ou rural, fait varier le risque d'obésité. En France, une étude nationale montre une prévalence plus élevée selon l'urbanisation des régions et surtout en agglomération parisienne.

4- l'origine ethnique : l'origine ethnique peut prédisposer à un

risque d'obésité chez l'enfant. Hormis la prédisposition biologique, une des pistes à explorer ce sont les divers modes de vie entre les différentes communautés ethniques qui cohabitent dans le même pays.

5- l'obésité parentale : une association significative entre l'IMC des parents et celui des enfants a été mise en évidence dans plusieurs études et ce dès l'âge de 3 ans jusqu'à l'âge adulte. Il semble également exister une corrélation entre l'IMC de la mère avant le début de la grossesse et l'IMC de l'enfant. Néanmoins dans ces études il est impossible de dissocier l'origine génétique d'une origine environnementale. Dans des études portant sur des

enfants adoptés, une corrélation a été observée entre l'IMC des enfants et celui des parents biologiques suggérant une prédominance de l'origine génétique. La corrélation avec les parents adoptifs existait tant que les enfants vivaient avec ces derniers et ne persistait pas à l'âge adulte.

6- le poids de naissance : les données de la littérature sont en faveur d'une association positive entre le poids de naissance et l'IMC dans l'enfance et à l'âge adulte.

Un petit poids de naissance, témoin d'un retard de croissance intra-utérin prédispose à une distribution de masse grasse différente et à un plus fort risque de complications cardio-vasculaires en l'absence d'un IMC supérieur.

7- le rebond d'adiposité précoce : au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique. Globalement, l'évolution normale de la masse grasse se traduit par une augmentation de l'IMC au cours de la première année de vie suivie d'une diminution jusqu'à l'âge de 6 ans, puis par un accroissement jusqu'à la fin de la croissance. Cette remontée de la courbe vers l'âge de six ans définit le rebond d'adiposité ; plus il est précoce plus le risque d'obésité à l'âge adulte est élevé.

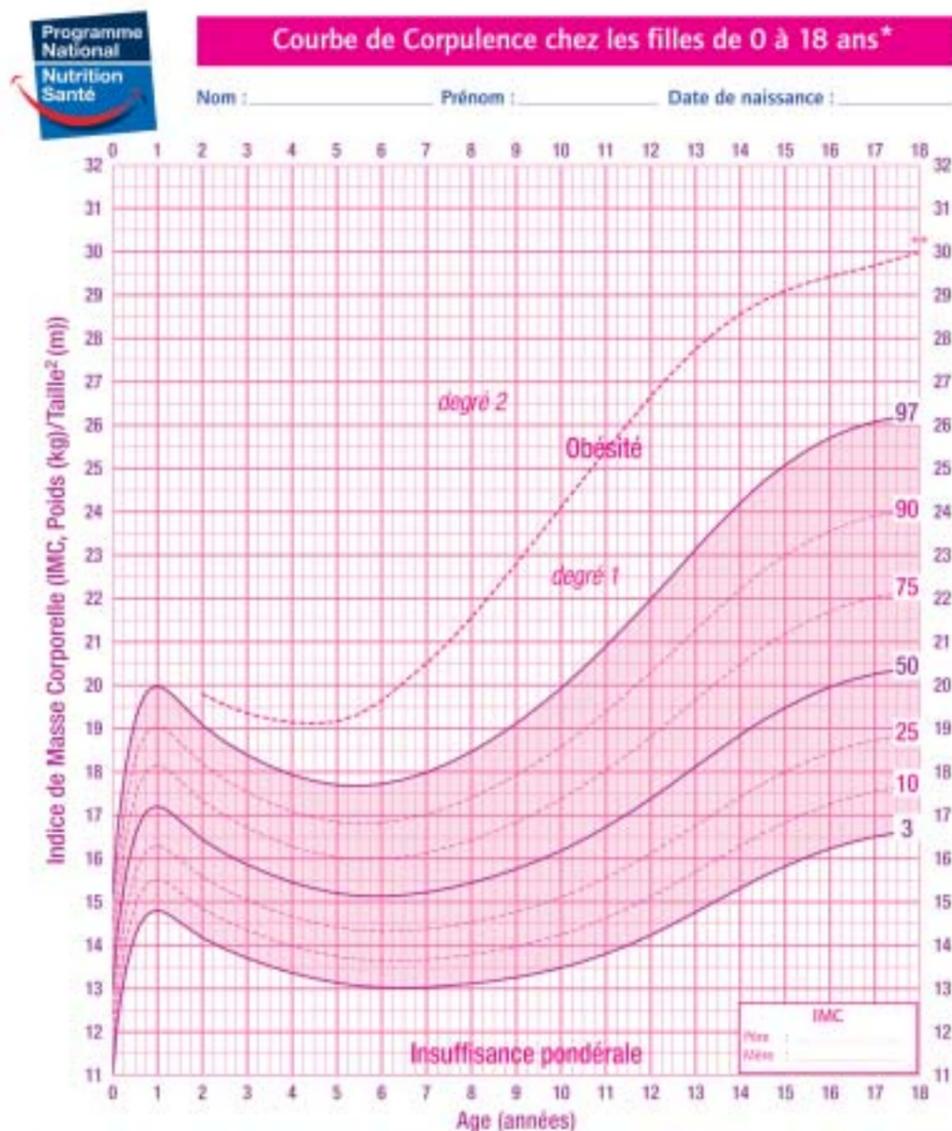
La valeur de l'IMC - avant et au moment du rebond - doit être prise en compte pour une évaluation plus fine du risque. Il est important de suivre la dynamique de la courbe de corpulence pour dépister une obésité en train de se constituer. Les enfants dont la courbe croise vers le haut les courbes de référence sont considérés à haut risque de développer une obésité.

Le caractère modifiable ou génétiquement programmé du rebond d'adiposité est actuellement en cours d'étude.

Morbidité et mortalité associées à l'obésité

La probabilité qu'un enfant obèse le reste à l'âge adulte varie de 20-50 % avant la puberté à 50-70 % après la puberté. La présence d'une obésité parentale majore ce risque chez le jeune enfant. Ce risque de persistance de l'obésité à l'âge adulte prédispose les enfants obèses aux complications de l'obésité à l'âge adulte.

La prévalence du syndrome métabolique chez des adultes obèses est de 10 % chez les adultes qui étaient non obèses dans l'enfance contre 28 % chez les adultes obèses dans l'enfance. Néanmoins, le retentissement à



court terme chez l'enfant peut être multiple :

- 1- Psychosocial chez certains enfants et adolescents.
- 2- Morphologique : adipomastie, gynécomastie, vergetures
- 3- Cardio-vasculaire : l'hypertension artérielle est significativement plus fréquente et la pression artérielle moyenne plus élevée chez les enfants obèses comparés aux enfants non obèses. Cette pression artérielle est positivement corrélée à l'IMC.
- 4- Métabolique : - Hyperinsulinisme et insulino - résistance. L'incidence du diabète a été multipliée par dix aux Etats Unis chez les sujets âgés de 10-19 ans entre 1982 et 1994. Cette prévalence n'est pas connue actuellement chez les enfants et adolescents obèses en France.

- Dyslipidémie : hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas.

5- Respiratoire : syndrome d'apnée du sommeil, asthme...

6- Ostéo-articulaire et trouble de la statique : genu valgum, épiphysiose de la tête fémorale...

Les études épidémiologiques montrent que l'obésité dans l'enfance est associée à une augmentation du risque de mortalité à l'âge adulte, surtout d'origine cardiovasculaire.

Stratégies de prise en charge

Sans prise en charge adaptée, la tendance spontanée est à l'aggravation progressive de l'obésité sur plusieurs années. Face à l'explosion épidémique de cette pathologie à haut

risque, les solutions proposées jusqu'à présent pour sa prise en charge, étant conventionnelles, souvent limitées dans le temps et reposant sur des acteurs isolés, ont été marquées par l'échec. La composante multifactorielle de l'obésité, les difficultés de sa prévention, le retard à son dépistage, la nécessité que s'impliquent de nombreux acteurs de proximité pour sa prise en charge et son suivi prolongé en rendent en partie complexe.

La collation de 10 heures en milieu scolaire : Un apport alimentaire inadéquat et superflu.

- Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie, Paris, France. A. Bocquet et al. / Archives de Pédiatrie 10 (2003) 945-947.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments « afssa » : avis relatif à la collation matinale à l'école (23 janvier 2004). www.afssa.fr

La stratégie thérapeutique doit prendre en compte l'aspect global de l'obésité de l'enfant, en agissant sur l'alimentation, non sur le mode de l'interdit mais sur celui de la promotion de comportements favorables à la santé et en insistant sur les bienfaits de l'activité physique.

Il est également indispensable de connaître le contexte familial et scolaire et d'évaluer les difficultés psychologiques consécutives ou non à l'obésité.

Il est possible de réduire, à court terme, l'exposition à certains facteurs de risque et de promouvoir certains facteurs de protection, laissant augurer une réduction de la morbidité et à plus long terme de la mortalité.

La prise en charge pluridisciplinaire de l'obésité de l'enfant utilise les compétences de plusieurs acteurs de santé : médecin de famille, pédiatre, médecin scolaire, médecin de PMI... et en étroite collaboration avec des équipes pédiatriques hospitalières spécialisées dans la prise en charge de l'obésité. Ces équipes doivent être sollicitées pour les situations complexes nécessitant une approche multidisciplinaire qui réunit médecins, psychologues, diététiciens, kinésithérapeutes, travailleurs sociaux et plateaux techniques. Elles le sont aussi pour mener des actions d'éducation et de formation tant pour les enfants et leurs familles que pour les acteurs de santé qui sont amenés à s'occuper de cette pathologie dans leur exercice quotidien.

Devant l'ampleur de ce problème majeur de santé publique, devant les échecs antérieurs de sa prise en charge, et la nécessité d'un système de soin transversal regroupant en partenariat tous les acteurs autour de l'enfant et de sa famille dans un projet cohérent, global, et de long terme ; une stratégie nouvelle est proposée pour la prise en charge de l'obésité pédiatrique : c'est le réseau de santé Ville - Hôpital.

Réseau Ville-Hôpital pour la prise en charge et la prévention de l'obésité en pédiatrie

C'est dans ce contexte, qu'en 2001, le Programme National Nutrition Santé « PNNS » s'est fixé 9 objectifs prioritaires, dont deux étaient centrés sur l'obésité : l'un est d'interrompre l'augmentation de sa prévalence

- Il faut bouger chaque jour...
- Aller à l'école à pied ou à vélo plutôt qu'en voiture ou en poussette
- Diminuer le temps passé devant un écran de télévision ou d'ordinateur...
- Faire une activité de loisirs tous les jours; à l'intérieur: danse, gymnastique... ou à l'extérieur: roller, vélo, marche...
- Profiter des occasions pour bouger plus: prendre l'escalier plutôt que l'ascenseur, sortir le chien, aller acheter le pain à pied...
- Le week-end et pendant les vacances: aller à la piscine, faire des promenades avec la famille
- S'inscrire dans un club de sport, l'enfant devrait choisir le sport qu'il aime.

chez les enfants, l'autre est de combattre la sédentarité qui représente un facteur de risque majeur.

Sur le plan régional, la mise en place de réseau de santé autour de l'obésité de l'enfant répond au besoin urgent de tenter de résoudre ce problème de santé publique.

L'obésité chez l'enfant est une pathologie chronique nécessitant des compétences pluridisciplinaires à plusieurs niveaux d'action avec une parfaite interaction et une pérennisation de sa prise en charge; par ailleurs le rôle de la prévention tant primaire que secondaire est primordial.

Cette stratégie de prise en charge est:

- Centrée sur l'enfant et sa famille
- Pilotée par le médecin traitant et soutenue par l'expert hospitalier
- Précoce et pluridisciplinaire

• Partenaires:

Tous les acteurs autour de l'enfant du monde de la santé et/ ou de l'éducation sont partenaires du réseau:

- La médecine ambulatoire: le médecin traitant, généraliste ou pédiatre est le correspondant principal de l'enfant et de sa famille.
- La médecine communautaire: médecins scolaires ou de la protection maternelle et infantile ont un rôle essentiel dans le dépistage, l'accompa-

gnement et la prévention.

- Les établissements de santé assurent l'expertise des obésités sévères et / ou compliquées.
- Les professionnels de l'enfance paramédicaux: diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes...
- Les structures jeunesse et sport, le milieu scolaire, les services sociaux...

Tous ces partenaires sont engagés dans une charte générale qui précise le cadre éthique et déontologique de l'intervention des professionnels et le respect du rôle de chaque acteur.

Tous ces partenaires sont engagés dans une charte générale qui précise le cadre éthique et déontologique de l'intervention des professionnels et le respect du rôle de chaque acteur.

Tous ces partenaires sont engagés dans une charte générale qui précise le cadre éthique et déontologique de l'intervention des professionnels et le respect du rôle de chaque acteur.

• Objectifs:

Impliquer tous les professionnels au contact des enfants et leurs parents dans un projet cohérent et coordonné de:

1. Prévention: la plus appropriée à l'âge de l'enfant (naissance, maternelle, primaire, collège...).
2. Dépistage: le plus précoce possible.
3. Prise en charge: couplée de l'enfant obèse et de ses parents, associant pluridisciplinarité, continuité et qualité de soins.
4. Formation et information sur l'obésité à l'intention des enfants, de leurs familles et des professionnels qui les entourent.

• Organisation:

L'enfant et sa famille sont au centre de l'organisation.

Il est recommandé un dépistage systématique le plus tôt possible de l'obésité mais aussi des fac-

teurs de risque (obésité familiale, rebond d'adiposité précoce, accélération de la croissance pondérale...) et qui nécessite une prise en charge précoce et adaptée par tous les professionnels du réseau.

Cette prise en charge doit être sous la responsabilité du médecin traitant. Elle suit des objectifs communs et partagés de:

- Stabilisation de l'IMC ou sa réduction dans les cas sévères;
- Modifications durables du comportement alimentaire individuel et des habitudes familiales.
- Diminution de la sédentarité et augmentation de l'activité physique régulière structurée et de loisirs.

Le suivi est régulier et est fait en ambulatoire pour la majorité des patients. Une expertise hospitalière n'est programmée que dans les obésités morbides et / ou compliquées.

Le suivi est régulier et est fait en ambulatoire pour la majorité des patients. Une expertise hospitalière n'est programmée que dans les obésités morbides et / ou compliquées.

• Système d'information:

Le réseau a pour objectif de rapprocher les acteurs de santé du secteur hospitalier et libéral dans le but d'organiser les soins autour du patient avec des partenaires multiples grâce à une transmission d'information de nature médicale et administrative d'une façon sécurisée et respectant les droits du patient.

Le cœur de ce système étant l'utilisation d'un dossier médical partagé entre les acteurs du réseau assurant globalité, cohérence et qualité de la prise en charge.

• Evaluation:

Il est prévu une évaluation externe périodique et une évaluation interne continue et évolutive.

Cette évaluation de la pertinence, de l'efficacité et de la cohérence du réseau est centrée sur:

- Le patient et sa famille: le service rendu au patient en terme

d'effet sur la santé et de satisfaction des usagers.

- Les partenaires médicaux: amélioration des pratiques, satisfaction...
- Le fonctionnement du réseau: les inclusions, la coordination...

Prévention

Il est urgent d'élaborer des politiques de prévention à l'intention de l'ensemble de la population consistant à promouvoir des modes de vie sains.

L'étiologie de l'obésité est multifactorielle; les nombreux facteurs impliqués étant étroitement liés au style de vie (abondance de produits à forte densité énergétique, sédentarité...), la coopération des autorités en matière de santé publique est nécessaire.

Les directives cliniques pour la prévention de l'obésité chez l'enfant doivent être adaptées et modifiées en fonction des particularités régionales, du milieu socio-culturel et essentiellement de la tranche d'âge.

Le milieu scolaire est un lieu privilégié d'information et d'éducation des enfants et des adolescents. Le programme éducatif doit viser à sensibiliser l'enfant et sa famille à la finalité de la nutrition dans sa dimension diététique, sociale et relationnelle et à la nécessité de lutter contre la sédentarité.

L'objectif des actions de prévention primaire est de stabiliser ou de diminuer la progression de la prévalence de l'obésité en stabilisant l'IMC moyen de la population. Des actions de sensibilisation et de prise de conscience sont nécessaires pour l'accomplissement de ces objectifs. Plusieurs actions de prévention primaire sont actuellement en cours en France.

Ces interventions resteront limitées dans leur impact si elles sont isolées, d'où la nécessité d'intégration dans un système de soin global et pluridisciplinaire comme le réseau de santé pour la prise en charge et la prévention de l'obésité en pédiatrie en Ile de France « REPOP Ile de France ». ■



- ANAES: recommandations pour la pratique clinique: prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent, Septembre 2003. www.anaes.fr
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Obésité: dépistage et prévention chez l'enfant. Paris: Editions INSERM, 2000, 325p.
- rubrique « Nutrition », les documents sur le PNNS et les outils pédiatriques sont téléchargeables sur le site.



hépatites, virales et autres, chez l'enfant : que faut-il absolument savoir ? quand appeler le spécialiste ?

par le Dr Florence Lacaille, praticien hospitalier,
fédération de pédiatrie, CHU Necker - APHP

Les hépatites à virus alphabétiques restent bien compliquées pour le clinicien non spécialiste : laquelle attrape-t-on en trekant au Ladakh, pourquoi recommande-t-on un vaccin combiné pour la Thaïlande, qui va déclencher une sclérose en plaques, et l'hépatite C est-elle aussi dangereuse que le Sida ? Certains commencent à recommander le vaccin contre l'hépatite A dans le calendrier de vaccinations des enfants ; de nombreux médecins, pédiatres ou non, sont restés sur l'annonce fracassante du ministre de la Santé de l'époque, un matin entre le radio-réveil et le café au lait, suspendant la vaccination anti-hépatite B systématique des collégiens ; et d'encore plus nombreux accueillent la découverte d'une sérologie positive pour l'hépatite C chez un enfant avec, envers les parents, la mine catastrophée de rigueur pour l'annonce des très mauvaises nouvelles. Limitons-nous à ce tout début d'alphabet, les autres lettres étant anecdotiques chez l'enfant. Disons aussi un mot de cette autre « hépatite » non pas infectieuse mais inflammatoire, qu'est l'hépatite auto-immune.

La première notion est celle du mode de transmission

- L'hépatite A ne se transmet que par voie digestive (les « mains sales ») ;
- l'hépatite B par voie sanguine (donc néo-natale), sexuelle, et intra-familiale

(horizontale) – noyau familial sous le même toit, c'est-à-dire sans doute une transmission parentérale passée inaperçue (que vont faire en Thaïlande ceux à qui on recommande la vaccination combinée ? marketing du laboratoire, ou risque d'accident de la voie publique et de transfusion...);

- l'hépatite C par voie parentérale - donc aussi de la mère à l'enfant, ce qui est le mode presque exclusif des enfants contaminés en France dans les 10 dernières années ; la sécurité transfusionnelle étant presque parfaite, nous allons commencer à voir les cas de transmission par piercing ; le virus C étant beaucoup moins contagieux que le B, on ne décrit pas de contamination intra-familiale.

Une deuxième notion est celle de l'évolution

L'hépatite A est toujours aiguë (parfois prolongée), les hépatites B et C sont généralement chroniques chez l'enfant – persistant plus de 6 mois, selon la définition, et en pratique beaucoup plus longtemps -, l'infection se pérennisant souvent jusqu'à l'âge adulte. Seules celles-ci vont occuper des créneaux de consultation pendant des années. Pas l'hépatite A, sauf en cas d'évolution suraiguë : si elle a évolué vers la nécessité d'une transplantation en urgence. Quoi qu'il en soit, il

est bien rare chez l'enfant qu'une infection récente B ou C, sans préjuger de son évolution ultérieure, soit responsable d'une symptomatologie très bruyante.

Troisième notion importante : les hépatites A et B peuvent évoluer de façon fulgurante

C'est-à-dire vers la destruction du foie dans les quelques semaines qui suivent le début de la maladie clinique.

C'est exceptionnel en cas d'hépatite A, mais c'est la seule complication à dépister en cas d'infection récente : 0,1 % des formes ictériques (qui ne concernent que 10 à 20 % des infections). Donc doser le temps de prothrombine au pic de l'ictère.

C'est par contre plus fréquent pour l'infection virale B : 1 % des infections ictériques, qui sont 20 à 50 % des infections – l'exception notable étant le nouveau-né, qui, quoique infecté de façon aiguë à la naissance par les échanges de sang avec sa mère, développe très exceptionnellement une infection aiguë grave : la raison en est la tolérance immunitaire du nouveau-né envers le virus, sans doute induite par le passage transplacentaire de l'antigène HBe, qui explique l'évolution quasi-constante de l'infection sur un mode chronique. Comme la transmission néonatale est de très loin le mode de contamination le

plus fréquent dans l'enfance, l'hépatite B fulminante est exceptionnelle en pédiatrie.

L'hépatite C n'évolue pas de façon fulminante.

L'hépatite A est une des très rares causes d'hépatite fulminante où l'on peut observer une récupération spontanée de la fonction hépatique : d'où l'extrême difficulté de décider à bon escient la transplantation en urgence. Ce dilemme n'existe pas pour l'hépatite B, dont l'évolution fulminante est invariablement fatale sans transplantation, celle-ci étant grevée du risque de rechute de l'infection sur le greffon.

L'évolution chronique d'une infection virale alphabétique hépatique peut-elle être cause de décompensation dans l'enfance ?

Oui, mais très rarement, si le virus est B.

Non (ou quasi-certainement non, car on trouvera d'exceptionnels cas cliniques rapportant le contraire) en cas d'infection C.

L'évolution étant lente, une (rare) cirrhose virale B n'est pas évidente avant l'adolescence – parfois dès 10 ans s'il existe une co-infection delta : le virus delta est un virus déficient qui ne peut que surinfecter une infection virale B, et qui se transmet de la même façon. Donc on surveille une infection chronique B comme une maladie potentiellement, mais lentement, fibrosante : examen clinique et échogra-

phie une à deux fois par an, interdiction d'alcool dès que l'âge s'y prête.

Faut-il évaluer le degré de fibrose par une biopsie? Celle-ci est plus utile, comme nous allons le voir, quand se discute un traitement. Sinon, elle ne change pas fondamentalement la stratégie de surveillance.

Celle-ci n'est pas très différente pour le virus C. Seule l'échographie se discute, car en cas d'infection B, elle dépiste sur-

tout les (rares) cancers. Or il n'y a pas d'hépatocarcinome sur hépatite chronique C dans l'enfance. La question du traitement étant toujours posée (par Internet, par les collègues adultes, peut-être par les parents...), se pose aussi celle de la biopsie dans l'infection C: il paraît raisonnable de la discuter passés 12-15 ans d'infection, plus tôt en cas de facteurs de risque associés. Bien entendu la stratégie de

surveillance est renforcée (échographie et biopsie plus systématiques et plus précoces) s'il existe d'autres facteurs de risque hépatiques: double infection B et C, ou VIH et hépatite virale, antécédent de chimiothérapie, médicaments hépatotoxiques indispensables (méthotrexate, etc)...

Faut-il craindre un cancer du foie ?

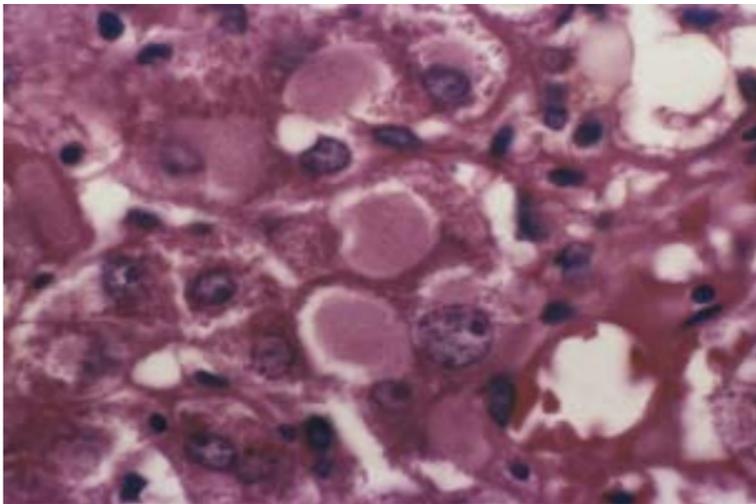
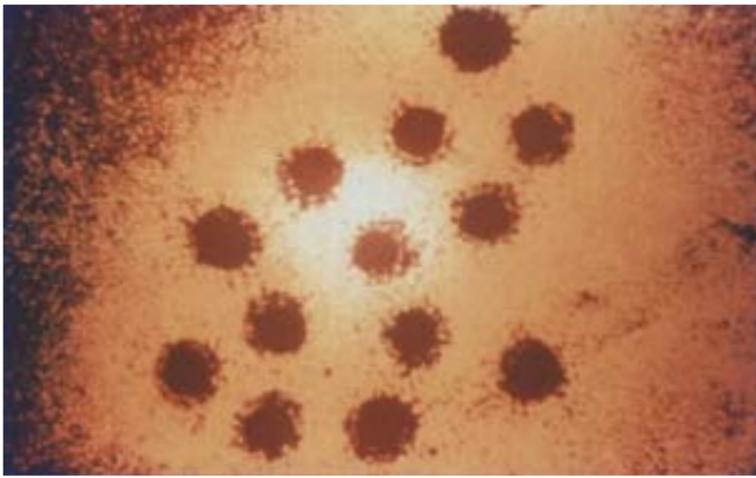
Le virus B a un potentiel carcinogène direct, que n'a pas le virus C. Même si l'hépatocarcinome est rare dans l'enfance, il n'est pas exceptionnel, même sans cirrhose, et doit être dépisté. Les parents doivent en être informés, sans psychose, pour les fidéliser à la surveillance. Les examens et leur rythme sont discutés même chez les adultes... Disons que l'échographie hépatique et l'alphafoetoprotéine doivent être contrôlées une à deux fois par an.

Comment évolue une hépatite chronique ?

Dans tous les cas, il ne sert à rien de priver l'enfant de chocolat ni de frites. Le seul aliment mauvais pour le foie, c'est l'alcool; et ce n'est pas une boutade de dire que le rôle principal du pédiatre, parlant d'hépatites chroniques virales, est la prévention de l'alcoolisation. La question ne se pose pas en cas d'hépatite aiguë, car l'enfant est nauséux et anorexique; qu'il mange ce qu'il veut bien... Aucun « protecteur hépatique » ne sert à rien (à part à enfoncer le trou de la Sécu).

– L'hépatite A (sauf fulminante...) guérit et il ne faut plus s'en préoccuper.

– La plupart des enfants contaminés par le virus B l'ont été très tôt, à la naissance ou par voie horizontale dans les premiers mois, et sont initialement tolérants vis-à-vis du virus. Celui-ci, qui n'est pas cytotoxique sur les hépatocytes, se multiplie librement, ce dont témoigne le taux d'ADN viral circulant très élevé, et n'entraîne pas de réaction immune, d'où l'absence d'infiltrat inflammatoire à la biopsie et les transaminases normales. Les risques sont la contamination horizontale (non négligeable et nécessitant la vaccination immédiate, éventuellement après sérologie de dépistage, de tous les membres de la famille) et l'hépatocarcinome sur foie non cirrhotique (très rare). Un jour (de la petite enfance à jamais), survient la rupture de tolérance, le « réveil » de la réaction immune contre le virus, l'attaque par les lymphocytes des hépatocytes infectés, l'infiltrat inflammatoire à la biopsie, l'augmentation des transaminases (car les hépatocytes infectés sont détruits et relarguent leurs enzymes), et la diminution de la virémie car le virus se multiplie moins librement. Alors se constituent les lésions nécrotico-inflammatoires, et leurs séquelles fibreuses. Puis la multiplication virale est contrôlée, et on observe la disparition des marqueurs de réplication, que sont l'antigène HBe (antigène d'enveloppe du virus B) et l'ADN viral circulant; les anticorps contre l'antigène HBe apparaissent: c'est la séroconver-



1. Hépatite A : particules virales dans les selles, vues en microscopie électronique.

2. Hépatite B : hépatocytes « en verre dépoli », typiques de l'infection par le virus de l'hépatite B.

3. hépatite auto-immune : nécrose importante et infiltrat inflammatoire majeur, chez une petite fille présentant un ictère et une altération de l'état général dus à une hépatite auto-immune avec anticorps anti-muscle lisse ; avec 6 ans de recul, elle va très bien avec de toutes petites doses d'immunosuppresseurs.

sion HBe. Cette phase de l'infection est appelée « quiescente » ou « non répliquative ». Mais le virus B étant un virus à ADN, portant une activité transcriptase inverse, il s'est intégré dans le génome hépatocytaire à la phase précoce de l'infection : ceci explique la production persistante de virions défectifs, constitués seulement d'antigène HBs (protéines de surface du virus) après la séroconversion. Ils peuvent persister indéfiniment, ou disparaître après des années. L'évolution au long cours de la maladie hépatique est déterminée par l'intensité des lésions constituées pendant la phase répliquative, et leur remaniement ultérieur. Si la phase nécrotico-inflammatoire est brève (moins quelques années), le risque de lésions sévères à potentiel cirrhogène est faible. Quoi qu'il en soit, la surveillance doit se poursuivre après la séroconversion HBe, sans doute même après la disparition de l'antigène HBs, si elle survient – mais cela dépend alors généralement de nos confrères d'adultes !

– Le virus de l'hépatite C quant à lui persiste dans au moins 80 % des cas après la contamination (évolution chronique). Sans doute la moitié des patients vont-ils après un délai plus ou moins long (3, 10, 20 ans?) éliminer spontanément et définitivement le virus : c'est ce que prouvent les études réalisées 10-20 ans après une hépatite « non A- non B ». Un enfant sur 3 ou 4 contaminé par sa mère élimine le virus dans les 3-4 premières années. Les enfants porteurs du virus sont dans leur immense majorité asymptomatiques ; une petite proportion peut avoir des lésions de fibrose à l'histologie. A long terme il est décrit, chez les adultes, après 15-25 ans d'évolution, 20 % de cirrhose : les facteurs de risque sont la contamination à l'âge adulte, le sexe masculin, l'alcool, les maladies associées (en particulier celle qui a justifié la transfusion). Dans

la majorité des infections pédiatriques, l'hépatite C est donc une maladie bénigne.

Existe-t-il des traitements ?

Les hépatites B et C sont très généralement bénignes, et le rapport bénéfice (prévention d'un danger potentiel dans un avenir plutôt lointain) – risque, est à considérer. L'interféron alpha, médicament de base, n'est en effet pas anodin : myélotoxicité, syndrome grippal, effets psychiatriques (attention à la période de l'adolescence !), effet sur la croissance, administration par injections sous-cutanées. Pour une hépatite chronique B, les facteurs pronostiques d'une bonne réponse (arrêt de la multiplication virale et séroconversion HBe) sont : pas de contamination néonatale, transaminases augmentées (> 200 UI), ADN viral pas trop haut (< 200 pg) ; toutes circonstances rares en pédiatrie ! L'autre médicament de l'hépatite B, la lamivudine, est facile à administrer (sirop ou comprimés), très bien toléré, mais a deux inconvénients majeurs : il n'est le plus souvent que virostatique (quand l'arrête-t-on?), et il induit la sélection de mutants résistants (20-30 % après 1 an, 60-70 % après 3 ans). On ne l'utilise donc que dans des cas très particuliers. En pratique, rares sont les enfants que l'on veut et que l'on peut traiter. Il est donc justifié, avant d'indiquer un traitement, de faire une biopsie hépatique.

Pour une hépatite chronique C, les seules données disponibles sont des études chez les adultes, qui recommandent une bithérapie interféron-ribavirine, pendant 6 à 12 mois. Sans doute cela vaut-il d'être discuté pour un génotype (un des sous-types de virus) 2 ou 3, pour lesquels les chances d'éradication après 6 mois sont de 80 %. Pour un génotype 1 ou 4, elles sont d'à peine 50 %, avec un an de traitement : il faut tourner 7 fois son stylo

dans sa main avant de prescrire un tel traitement, en tout cas certainement avec les résultats d'une biopsie.

Prévenir, c'est guérir...

Le vaccin contre l'hépatite A est disponible, très bien toléré, non remboursé (mais l'abonnement du téléphone portable et les chaussures de tennis phosphorescentes non plus), et s'administre en deux injections à 6-12 mois d'intervalle (forme adulte ou enfant en fonction du gabarit). Il n'y a sans doute pas besoin de rappels. En cas de contagion, il peut être efficace pour prévenir une épidémie familiale, s'il est administré assez tôt (moins de 10 au mieux, en tout cas moins de 20 jours).

Le vaccin contre l'hépatite B est extrêmement efficace et parfaitement toléré dans le monde entier, en dehors de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (d'où est sortie sa responsabilité dans le déclenchement de la sclérose en plaques). Même les avocats américains n'ont pas réussi à démontrer qu'il pouvait rendre malade... Il est composé de protéines de surface du virus (antigène HBs). Il s'administre en deux injections à 1 mois d'intervalle, la 3^e à 6-12 mois (primo-vaccination). En dehors de facteurs de risque (famille d'un porteur chronique, immuno-déprimé, personnel de santé), il n'y a pas besoin de rappel : sinon, il faut, soit contrôler la sérologie (anticorps protecteurs anti-HBs > 10 UI), soit refaire une injection tous les 5-10 ans. Et ce n'est pas demain qu'on aura un vaccin contre l'hépatite C, le virus posant sur le plan virologique des problèmes voisins du VIH, car mutant très rapidement.

Qu'est-ce qu'une hépatite auto-immune ?

Aucun virus n'est en cause, mais une réaction anormale de l'organisme contre ses

propres hépatocytes : c'est le même mécanisme pour le diabète insulino-dépendant, le vitiligo, la thyroïdite de Basedow ou de Hashimoto, la polyarthrite... Il est du reste fréquent de trouver l'une de ces maladies, soit chez l'enfant, soit dans sa famille.

Les symptômes sont variables, soit chez un jeune enfant, garçon ou fille, soit chez une adolescente : découverte fortuite d'une augmentation des transaminases, hépatite grave ou fulminante (ictère et coagulopathie), cirrhose. Comme on l'a dit plus haut, ces deux dernières circonstances sont exceptionnellement dues à une hépatite virale chez l'enfant. La biologie montre une hypergammaglobulinémie souvent très importante (25-40 g/l), et des auto-anticorps, soit anti-muscle lisse ± anti-nucléaires, soit anti-mitochondries de foie et de rein (LKM). L'histologie montre une infiltration inflammatoire des espaces-porte, détruisant plus ou moins le lobule. Le traitement immunosuppresseur, par prednisone et azathioprine, est très efficace, et le pronostic généralement bon. Le risque est celui d'une rechute à l'arrêt du traitement (pas avant 2 ans, et après une biopsie hépatique de contrôle), qui peut justifier la poursuite à vie d'une immunosuppression à petite dose.

En conclusion

En dehors des rares hépatites fulminantes, qu'il est urgent de diagnostiquer et de transférer en milieu spécialisé, les hépatites virales sont généralement asymptomatiques chez l'enfant. Mais bien des inquiétudes seront éliminées par la vaccination ! Devant une symptomatologie hépatique sévère, il faut savoir penser à d'autres maladies, comme l'hépatite auto-immune ou des maladies métaboliques ou génétiques comme la maladie de Wilson (surcharge en cuivre, chez un enfant de plus de 3-4 ans). ■



La maladie de Crohn en 2004

par le Dr Frank M. Ruemmele, praticien hospitalier,
service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques,
CHU Necker - APHP

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique de la muqueuse intestinale caractérisée par une inflammation transmurale de la paroi intestinale potentiellement intéressant toute les parties de l'axe digestif. Les formes pédiatriques de la MC représentent 10 à 15 % de l'ensemble des MC. Elles peuvent se révéler avant l'âge de 10 ans et exceptionnellement dans les 2 premières années de vie. La MC est plus fréquente dans les pays du Nord en milieu urbain et dans les zones où le niveau socio-économique est relativement élevé (1). En France, son incidence a été estimée à 2 cas par année pour 100 000 enfants de moins de 17 ans. Des nouvelles approches de recherche fondamentale ont permis d'identifier les premiers mécanismes moléculaires et génétiques impliqués dans la pathogénie de la maladie de Crohn. Les données actuelles accréditent de plus en plus l'hypothèse de la MC comme une conséquence d'une réaction inappropriée et exagérée du système immunitaire de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'antigènes intraluminaux d'origine microbienne. Cette activation immunitaire anormale est en partie génétiquement déterminée.

Bases génétique de la MC

Des données toutes récentes indiquent l'existence de gènes de susceptibilité à la MC situé sur le chromosome 16 (2,3). Le gène sur chromosome 16 a été nommé CARD15 et il est l'analogue du gène du facteur R identifié chez les plantes et qui protège contre des infections. CARD15 fait partie d'une famille de protides intracellulaires, la famille des NOD qui est impliquée dans la reconnaissance des structures bactériennes et joue ainsi un rôle clé dans le système immunitaire

inné (4). Ces résultats confirment l'hypothèse d'une réaction immunitaire pathologique chez les patients ayant une MC. Le séquençage de CARD15 chez les patients ayant une MC a permis d'identifier l'insertion d'une cytosine en position 3020 dans l'exon 11 il s'agit d'un codon-stop. De plus, 2 mutations non-sens ont été identifiées chez des patients ayant une MC et présentant une mutation de CARD15 (2,3). La présence d'une mutation de CARD15 augmente le risque relatif de développer une MC, d'un facteur 3. Avec deux mutations de CARD15, le risque relatif est multiplié par trente-huit. Chez les patients hétérozygotes composés (avec deux mutations différentes de CARD15), le risque de développer une MC est augmenté de quarante-quatre fois (3).

Les mécanismes moléculaires exacts, par lesquels une molécule CARD15 non fonctionnelle, contribue à l'inflammation chronique de l'intestin, ne sont pas encore élucidés. Des premiers résultats de recherche fondamentale indiquent un déficit particulier de défense anti-bactérienne chez les patients ayant une molécule CARD15 non-fonctionnelle.

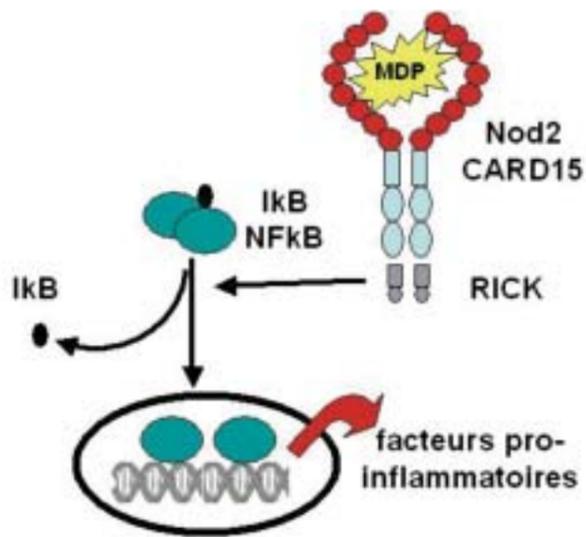
Mécanismes d'inflammation de la MC

Le système immunitaire de la muqueuse intestinale est exposé à une multitude d'antigènes d'origine alimentaire ou microbienne. En conséquent, la muqueuse intestinale a développé différentes stratégies afin de prévenir et/ou contrôler une réaction inflammatoire liée à cette charge antigénique. En d'autres termes, le système immunitaire de la muqueuse intestinale est physiologiquement dans un état d'activation réduit malgré cette charge antigénique massive et permanente. Actuellement, les don-

nées concernant la réponse inflammatoire au cours de la MC ont été acquises en partie à partir des modèles animaux. La diversité des modèles animaux de MITD indique que différents mécanismes moléculaires interfèrent dans le développement d'une réaction inflammatoire chronique. La colite induite par l'administration de TNBS chez les souris SJL/J, qui entraîne une inflammation transmurale avec formation de granulomes (comme chez les patients atteints de maladie de Crohn), correspond à un profil d'inflammation de type Th1 (5). Au niveau de la muqueuse inflammatoire de ces souris, les taux de cytokines interleukine (IL)-12, interféron (IFN)g et TNF α sont très élevés. Des analyses chez les patients ayant une MITD confirment cette dichotomie entre réactions immunitaires de type Th1 chez les patients ayant une MC versus une réaction de type Th2 chez les patients atteints de RCH (6). Des macrophages isolés des lésions inflammatoires des patients atteints d'une MC sécrètent des taux extrêmement élevés d'IL-12, comparés aux macrophages de patients contrôles ou de patients ayant une RCH. Ces résultats ont été tout récemment confirmés par une étude menée par Neurath et al. (7) qui ont observé un niveau élevé d'activation de STAT4 et une importante production de facteurs de transcription T-bet par les lymphocytes des patients ayant une MC. L'activation de ces facteurs de transcription dirige les cellules vers une réaction de type Th1. De plus, les lymphocytes des patients ayant une MC expriment à un niveau élevé, la chaîne IL12 R₂ du récepteur IL12. Sur la base de ces observations et de ces données, il est logique d'attribuer un rôle essentiel à l'IL-12 dans la génération d'une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale. D'ailleurs, l'utilisa-

tion d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-12, chez des souris présentant une colite expérimentale, bloque complètement la réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale. Une étude utilisant des anticorps anti IL-12 a débuté chez des patients atteints de MC. Contrairement aux données relativement claires sur le rôle de IL-12 dans l'initiation de l'inflammation, les résultats analysant le rôle de l'IFN γ sont moins bien compris. Par exemple, des souris « knock out » pour l'IFN γ ou son récepteur peuvent développer une colite de type Th1. Une étude clinique utilisant un anticorps neutralisant dirigé contre l'IFN γ est actuellement en cours.

L'initiation d'une réponse immunitaire de type Th1 est sous le contrôle de plusieurs facteurs. L'IL-10 joue un rôle clé dans l'inhibition d'une polarisation vers un type Th1. Cette cytokine appartenant aux cellules de type Th2 est un inhibiteur très puissant de la production de l'IL-12, par les cellules de type Th1 ou les macrophages. Ceci consiste un mécanisme essentiel dans la pathogénie des MC comme cela est démontré par les modèles de souris KO pour l'IL-10. Ces souris développent spontanément une colite en condition non axénique (8). De plus, l'administration exogène d'IL-10 protège complètement ces souris du développement d'une colite. En revanche, une fois que l'inflammation de la muqueuse est établie, l'administration d'IL-10 n'a pratiquement plus d'effet. D'ailleurs, les résultats initialement très encourageants chez les patients traités par IL-10 ne se sont pas confirmés dans une étude clinique de phase 2. Néanmoins, l'effet de l'administration d'IL-10 sur la muqueuse colique, reste extrêmement intéressant. A cet



Le MDP (muramyl-dipeptide) est reconnu par CARD15, qui par la suite induit une réaction inflammatoire à travers de NFκB. Chez les patients avec une mutation du gène nod2/CARD15, ce mécanisme pro-inflammatoire est défectueux, car CARD15 ne répond plus à une stimulation par MDP. Ce défaut semble de diminuer la défense anti-bactérienne au niveau de la barrière intestinale.

égard, Steidler et al. (9) ont tout récemment démontré des taux extrêmement élevés d'IL-10 au niveau de la muqueuse colique après administration de bactéries de type *Lactococcus* génétiquement modifiées pour produire de grandes

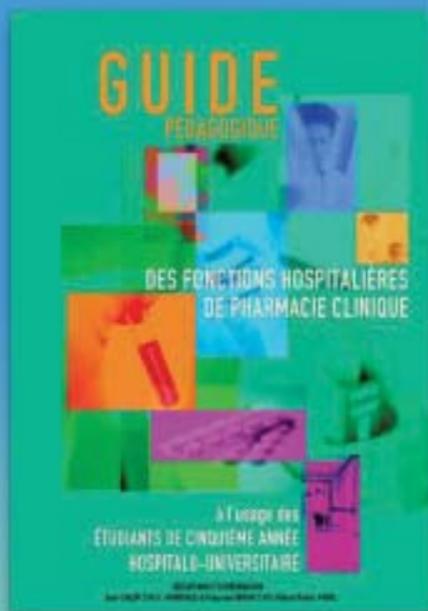
quantités d'IL-10. Une autre façon d'augmenter la production d'IL-10 au niveau de la muqueuse intestinale inflammatoire a été tout récemment proposée en utilisant des cellules T régulatrices génétiquement modifiées.

Mécanismes de la régulation immunitaire

1) Cellules T régulatrices. Comme cela a été souligné précédemment, la muqueuse intestinale est exposée en permanence à un nombre important d'antigènes alimentaires ou bactériens pouvant potentiellement déclencher une réaction inflammatoire. Dans ces conditions, le système immunitaire associé à l'intestin (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT) est capable de développer un certain nombre de stratégies pour prévenir un processus inflammatoire. L'une d'entre elles est connue sous le nom de « tolérance orale ». Les bases moléculaires de la tolérance orale reposent sur la délétion clonale des cellules T effectrices ou sur l'induction de cellules T suppressives de type Th3 produisant des quantités importantes de TGF-β. Une des questions importantes concernant les MITD est l'existence ou non d'un défaut d'acquisition de tolérance orale. Actuellement, cette importante question n'a pas de réponse claire en raison de difficultés à mettre au point des modèles expérimentaux de même qu'aux

manques de données fonctionnelles chez les patients atteints de MITD. Cependant, une étude importante de Duchmann et al. (10) suggère une rupture de la tolérance orale chez les patients atteints de MC. Les cellules T isolées de la muqueuse intestinale ne réagissent ni par prolifération, ni par activation lorsqu'elles sont stimulées par la flore intestinale des patients. Cependant, chez les patients atteints de MC, il existe une activation significative des lymphocytes T de la *lamina propria* induite par leur propre flore bactérienne (10). Cette réaction inflammatoire peut être due à une activation pathologique des cellules T effectrices ou bien secondaire à un déficit des cellules T régulatrices. Actuellement, il n'y a pas d'argument en faveur de l'implication des cellules T régulatrices dans la pathogénie des MITD.

L'analyse de colites expérimentales induites par le transfert de cellules CD45^{RB} à des souris SCID ou Rag-2 déficientes a montré que le co-transfert avec des cellules CD45^{low} permet de prévenir le développement d'une colite (11). Les cellules T régulatrices qui diminuent ou bloquent l'activation des cel-



Réalisée avec le soutien de Bristol-Myers Squibb, une version actualisée du guide pédagogique à l'usage des étudiants en 5^e année de pharmacie est diffusée par les éditions du Groupe Liaisons. En prime, une version de poche s'adresse aux médecins hospitaliers qui les encadrent.

C'est le Professeur Jean Calop (CHU de Grenoble) qui a coordonné la nouvelle édition de ce guide pédagogique à l'usage des étudiants en 5^e année de pharmacie. Il a été épaulé par le Dr Denis Richard, pharmacien du centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers qui a également contribué à cette mise à jour. La dernière édition datait de cinq ans, et cette réactualisation sous l'égide du Moniteur Hospitalier et du Moniteur Internat est donc la bienvenue. « Il s'agit d'un guide de fonctions (une quinzaine au total) qui intègre tout ce qu'un étudiant peut être amené à faire dans une unité de soins ou un service pharmaceutique » résume le Pr Calop. Circuit du médicament, actualités réglementaires... « nous avons procédé à une mise à jour juridique d'ensemble assortie de commentaires et intégrée aux différentes fonctions décrites dans le guide » précise-t-il encore. Ce guide répond à un besoin puisque l'on entend parfois des étudiants dire qu'ils sont perdus en

arrivant à l'hôpital. Mais les auteurs ont eu aussi la bonne idée de le doubler d'une version allégée, éditée en format poche, qui s'adresse, elle, aux médecins hospitaliers qui encadrent ou reçoivent les étudiants en pharmacie. Ainsi les uns et les autres, qui sont amenés à passer la moitié de leurs temps ensemble lors de cette cinquième année, disposent chacun du vademecum approprié à une bonne formation hospitalo-universitaire.

A la genèse de ce travail, on trouve une collaboration initiée par Bristol-Myers Squibb avec l'Association Nationale des Enseignants en Pharmacie Clinique (ANEPC), présidée par le Pr Chopineau de Clermont-



lules T effectrices sont supposées protéger ces souris SCID ou Rag-2 déficientes d'une colite. Cette hypothèse peut être confirmée par le fait que le transfert isolé des cellules T régulatrices de type CD4-CD25⁺ au lieu de CD45 RB^{low} assure le même effet préventif. La principale cytokine anti-inflammatoire dans ce modèle de colite est le TGF- β . L'administration simultanée d'un anticorps neutralisant le TGF- β supprime totalement l'effet préventif des cellules CD4-CD25⁺ dans ce modèle de colite expérimentale. Cependant, le rôle précis du TGF- β en tant que cytokine régulatrice dans les MITD doit être confirmé puisque les cellules T régulatrices CD25⁺ de souris déficientes en TGF- β 1 gardent une activité suppressive *in vitro*. Les essais cliniques avec du TGF- β 1 sont actuellement en cours. Cependant les effets bénéfiques d'une diète riche en TGF- β utilisé en nutrition entérale dans la MC ne peuvent être que partiellement attribués à cette cytokine (12).

2) Tumor necrosis factor (TNF)

Des stratégies thérapeutiques sont actuellement dirigées contre le TNF- α en tant qu'initiateur et effecteur de la réaction inflammatoire. Au début des années 90, le TNF- α a été identifié comme un des effecteurs majeur de l'inflammation dans des modèles animaux de colite Crohn-like ou chez des patients atteints de MC. Les cellules mononuclées isolées de la muqueuse intestinale de patients atteints de MC produisent des quantités nettement supérieures de TNF- α par rapport à celles de patients atteints de RCH ou chez des sujets contrôles (13). Des quantités importantes de TNF- α sont mises en évidence dans les selles d'enfants atteints de MC et constitue une méthode biologique non invasive d'évaluation de l'inflammation intestinale. Ainsi, il était naturel de développer des stratégies thérapeutiques pour neutraliser ou diminuer l'effet de concentrations tissulaires élevées de TNF- α . A cet égard, le premier essai clinique contrôlé utilisant un anticorps murin humanisé anti-TNF- α (infliximab) a montré une capacité spectaculaire à induire une rémission clinique chez des patients présentant une MC résistante (14). Actuellement, il existe un grand nombre d'essais cliniques démontrant l'effet bénéfique de l'administration d'Infliximab chez des patients présentant

une MC résistante, et/ou fistulizante. Il a été démontré que l'administration d'Infliximab permet, non seulement une amélioration clinique, mais également histologique. L'Infliximab n'est pas le seul anticorps anti-TNF actuellement utilisé en clinique. Récemment, un anticorps humanisé (CDP 571, Humicade®) est disponible. Humicade est aussi efficace que l'Infliximab. Son avantage réside dans une meilleure humanisation (5 % de protéine de souris contre 25 % pour l'Infliximab) le rendant ainsi moins immunogène. Des nouveaux anticorps anti-TNF complètement humanisés sont actuellement en cours d'étude. Une autre approche pour supprimer l'effet biologique du TNF- α est l'administration d'une protéine de fusion faite du récepteur au TNF (p55 (Onercept) ou p75 (Etanercept)) couplé au domaine Fc de l'immunoglobuline G1. Curieusement, la protéine de fusion Etanercept (Enbrel®) est moins efficace que l'Infliximab ou le CDP 571 dans le traitement des MC alors que son efficacité est remarquable dans l'arthrite rhumatoïde. Il en est de même d'Onercept qui se révèle peu prometteur pour la MC. Une approche tout à fait différente des stratégies thérapeutiques classiques anti-TNF- α consiste en l'inhibition de la synthèse même du TNF- α . Ainsi, la thalidomide est un agent anti-TNF qui dégrade son ARN messenger. De plus, la thalidomide bloque sélectivement la biosynthèse de l'IL-12. En effet, actuellement deux essais pilotes non contrôlés ont démontré l'efficacité thérapeutique de la thalidomide. Cependant, l'utilisation clinique de la thalidomide reste limitée en raison de ses effets tératogènes bien connus. Récemment donc, la compréhension des mécanismes moléculaires des thérapeutiques anti-TNF s'est clarifiée. L'Infliximab de même que le CDP 571 ont des mécanismes d'action voisins. Compte tenu du fait que leur effet thérapeutique dure de l'ordre de 8 semaines, il est peu probable que cet effet soit strictement lié à la neutralisation de l'effet biologique du TNF. Des analyses *ex vivo* et *in vitro*, on permit d'identifier un effet pro-apoptotique de l'Infliximab des lymphocytes T activés et des macrophages de la muqueuse intestinale (15). En effet, l'élimination sélective de sous-populations de lymphocytes T et/ou

de macrophages pourrait logiquement expliquer l'effet prolongé de l'administration d'une dose unique d'anti-TNF. Pour aller dans le sens de cette hypothèse, l'Etanercept qui n'a pas des effets aussi importants dans la MC, est incapable de neutraliser le TNF- α fixé à la membrane cellulaire. Par conséquent, l'Etanercept est incapable d'induire l'apoptose de la cellule présentant du TNF membranaire.

Conclusion

L'étude des mécanismes moléculaires de l'inflammation dans les MITD a permis de développer de nouvelles

stratégies thérapeutiques. Mais à l'heure actuelle, cette approche thérapeutique (traitement biologique) dirigé spécifiquement contre des cytokines ou des molécules biologiques reste un traitement symptomatique. Les données génétiques impliquant actuellement CARD15 et la défense anti-microbienne ouvrent des voies de recherche essentielles dont on peut attendre d'importantes retombées thérapeutiques comme la thérapie génique. Par contre, cette approche thérapeutique est seulement envisageable en cas de défaut génétique touchant des cellules hématopoïétiques. ■

Bibliographie

1. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988; 29: 990-6.
2. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 599-603.
3. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 603-6.
4. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Naip and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol*. 2003; 5: 581-92.
5. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med*. 1995; 182: 1281-90.
6. Romagnani S; Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5: 285-94.
7. Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med*. 2002; 195: 1129-43.
8. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993; 75: 263-74.
9. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science*. 2000; 289: 1352-5.
10. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) *Clin Exp Immunol*. 1995; 102: 448-55.
11. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4⁺ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol*. 1993; 5: 1461-71.
12. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, Donnet-Hughes A, MacDonald TT, Walker-Smith JA. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 281-9.
13. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994; 106: 1455-66.
14. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1029-35.
15. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Pepelensbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1774-85.



Les cholestases néonatales : du pédiatre de maternité au service d'hépatologie pédiatrique

par le Pr Emmanuel Jacquemin,
service d'hépatologie pédiatrique, CHU Bicêtre - APHP

Les cholestases de l'enfant, qui se présentent le plus souvent dans la période néonatale, constituent la principale cause d'hospitalisation dans un service d'hépatologie pédiatrique et représentent 80 % des indications de transplantation hépatique chez l'enfant. La transplantation hépatique a bouleversé le pronostic des cholestases de l'enfant avec un taux global de survie à 10 ans de 80 %. Par ailleurs, les gènes responsables des principales cholestases génétiques ont été récemment identifiés ce qui rend en théorie possible un diagnostic antenatal et devrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie de ces cholestases et de développer dans l'avenir d'autres traitements que la transplantation hépatique. Le nouveau-né est particulièrement exposé à développer une cholestase en raison de l'immaturation des mécanismes de la sécrétion biliaire [1]. Les cholestases du nouveau-né sont particulières par leur incidence relativement élevée (1/2500 naissances), la grande variété de leurs causes et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles [2]. L'objectif principal, devant un nouveau-né présentant un ictère cholestasique, est d'en identifier très rapidement la cause (Figure 1). En particulier, il est extrêmement important de faire le diagnostic précoce d'atrésie des voies biliaires, principale cause de cholestase à cet âge, dont le pronostic dépend beaucoup de la précocité de l'intervention chirurgicale correctrice [3, 4].

Diagnostic de cholestase [2]

L'existence d'une cholestase doit être suspectée systématiquement chez un nouveau-né ictérique chez qui l'ictère persiste ou apparaît après 10-15 jours de vie. L'ictère cholestasique s'accompagne d'une

décoloration prolongée partielle ou complète des selles (Figure 2), d'urines foncées colorant les couches, et le plus souvent d'une hépatomégalie. En présence d'un ictère néonatal, la décoloration des selles doit être recherchée dès les premiers jours de vie par le pédiatre de maternité. Le prurit n'existe pas chez le nouveau-né cholestasique et n'apparaît jamais avant l'âge de 4-5 mois. La bilirubinémie est augmentée avec une prédominance de bilirubine conjuguée et est le plus souvent associée à une augmentation des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et des acides biliaires dans le sang. Lorsqu'il existe une décoloration complète des selles et une hépatomégalie ferme, ou s'il existe un syndrome de polysplénie, le diagnostic d'atrésie des voies biliaires est très probable sur les seules données cliniques.

Les traits cliniques des ictères cholestasiques du nouveau-né les distinguent nettement des ictères à bilirubine non conjuguée (urines claires, selles colorées, pas d'hépatomégalie) qui peuvent être prolongés au-delà de la première semaine de vie et dont l'étiologie est très différente. Le risque, chez un enfant nourri au sein, est de porter par excès le diagnostic d'ictère au lait de mère chez un enfant atteint d'atrésie des voies biliaires. Il est également important de distinguer les ictères cholestasiques (ou le temps de Quick est normal après injection parentérale de vitamine K) des ictères par insuffisance hépato-cellulaire révélant une galactosémie ou plus rarement une tyrosinémie, une intolérance héréditaire au fructose ou une hépatite virale aiguë.

Tout nouveau-né suspect de cholestase doit recevoir, dès que possible, une injection parentérale de 10 mg de vitamine K pour prévenir les com-

plications hémorragiques. Il doit ensuite être orienté sans attendre vers un centre hospitalier ou une équipe médico-chirurgicale expérimentée conduira les investigations étiologiques et pourra prendre en charge l'enfant de manière à lui donner les meilleures chances de survie à long terme. En cas d'atrésie des voies biliaires, il faut que l'enfant soit confié à une équipe chirurgicale habituée à opérer plus de 5 nouveaux cas d'enfants atteints d'atrésie des voies biliaires par an [4].

Les modalités pratiques de la conduite diagnostique sont détaillées dans la référence 2. La crainte de méconnaître une atrésie des voies biliaires doit être constamment présente à l'esprit. Les conditions du diagnostic étiologique se fondent sur des éléments cliniques, biologiques et radiologiques simples dont les résultats doivent être obtenus en quelques jours. Il est cependant des cas où la cause n'est pas rapidement identifiée. Une biopsie hépatique à l'aiguille doit être alors rapidement faite et interprétée par un pathologiste ayant l'expérience des maladies du foie de l'enfant. L'exa-

men recherchera avant tout des signes d'obstacles sur les voies biliaires (fibrose porte, prolifération de voies biliaires et bouchon de bile dans les voies biliaires) et l'existence de tels signes doit conduire à discuter rapidement une opacification des voies biliaires (cholangiographie transpariétale, endoscopie rétrograde ou lors d'une laparotomie exploratrice) qui permettra de faire la preuve de l'atrésie des voies biliaires. L'opacification des voies biliaires peut aussi être faite d'emblée sans biopsie hépatique quand il existe une forte suspicion d'atrésie des voies biliaires (décoloration complète, précoce et durable des selles, hépatomégalie ferme voire dure, échographie montrant un aspect hyperéchogène triangulaire du hile hépatique, une vésicule biliaire atrophique, ou un syndrome de polysplénie).

Etiologie et physiopathologie

La cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution

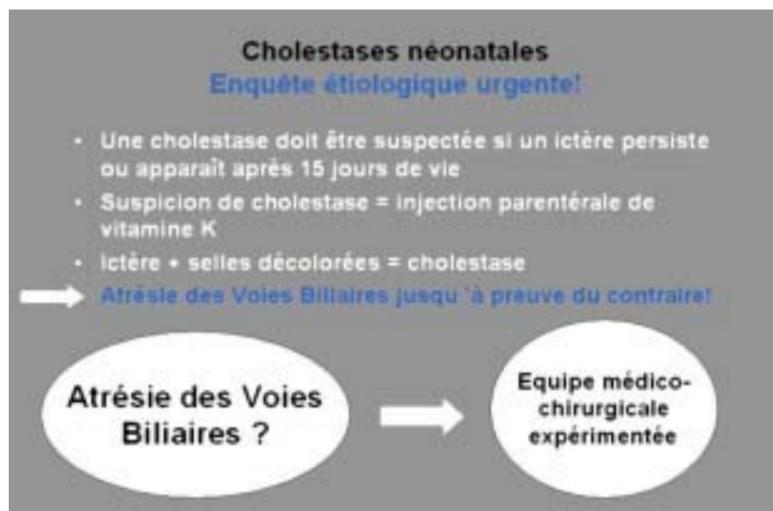


Figure 1. Les cholestases néonatales : une enquête étiologique urgente. La crainte de méconnaître une atrésie des voies biliaires doit être constamment présente à l'esprit.

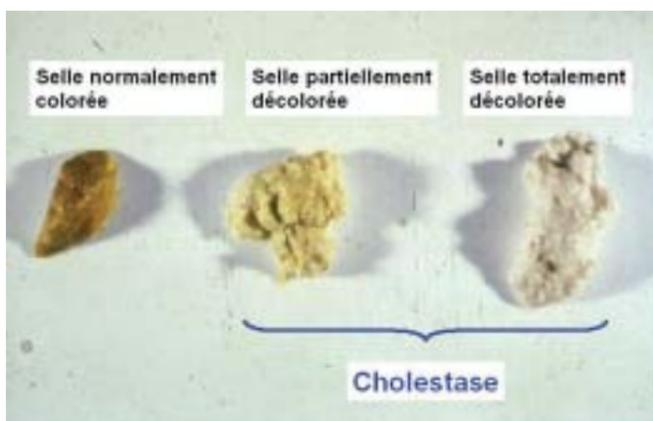


Figure 2. Selles de trois nouveau-nés nourris exclusivement au lait maternel ou maternisé. La décoloration partielle ou totale des selles signe la cholestase et doit faire envisager systématiquement le diagnostic d'atrésie des voies biliaires. Chez un nouveau-né ictérique, une décoloration des selles doit être systématiquement recherchée dès le séjour à la maternité.

ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. La cholestase peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extrahépatiques, extra et intrahépatiques, à des anomalies métaboliques d'origine hépatocytaire ou à des facteurs externes comme une infection bactérienne ou une nutrition parentérale. Les atteintes exclusives des voies biliaires extrahépatiques ne représentent qu'une petite proportion (5 %) des causes de cholestase néonatale. Les causes de cholestase néonatale sont rapportées dans la référence 2 et les principales sont rapportées dans la figure 3 et détaillées dans les paragraphes suivants.

1. L'atrésie des voies biliaires [4]

C'est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale (1 cas sur 10 000 naissances) et représente à elle seule 50 % des causes de cholestase néonatale. Elle est la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant. Elle est le résultat d'une oblitération acquise, de cause inconnue, ante ou immédiatement post-natale, des voies biliaires qui touche l'ensemble des voies biliaires dans 80 % des cas. Une origine génétique peut être évoquée en cas d'association avec un syndrome de polysplénie (10 % des cas) [5]. La découverte d'une image kystique liquidienne sous-hépatique sur une échographie anté-natale est fortement évocatrice d'atrésie des voies biliaires et nécessite un dépistage néonatal de la cholestase. Une intervention correctrice (intervention de Kasai) anastomosant une anse intestinale (hépatoportoentérostomie) ou la vésicule biliaire (hépatoportocholecystostomie) au hile du foie permet un rétablissement

du flux biliaire. Si cette intervention chirurgicale est faite avant l'âge de 30 jours on peut espérer que 50 % des enfants opérés seront en vie avec leur foie natif à l'âge de 5 ans. Avec le temps, les chances de succès de l'intervention diminuent rapidement pour s'annuler quasiment après l'âge de 4 mois. En cas d'échec de l'intervention, l'évolution se fait vers la décompensation de la cirrhose et nécessite une transplantation hépatique, le plus souvent entre un et deux ans. Tous les efforts doivent donc tendre à faire le diagnostic d'atrésie des voies biliaires avant l'âge d'un mois pour tenter de réduire le nombre d'enfants qui nécessiteront une transplantation hépatique dans les premières années de vie. Cependant, même en cas de rétablissement du flux biliaire une cirrhose existe dans presque tous les cas en

raison de l'atteinte associée des voies biliaires intrahépatiques. Ces enfants sont exposés aux complications générales des cirrhoses, à la réapparition secondaire d'un ictère, à des cholangites bactériennes, à une nécrose ischémique du foie et une transplantation hépatique est souvent nécessaire dans la seconde enfance ou à l'adolescence. Environ 10 % des enfants ayant bénéficié de l'intervention de Kasai sont en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans.

2. Le Syndrome d'Alagille [6]

Ce syndrome représente 10 à 15 % des causes de cholestase néonatale (1 cas sur 100 000 naissances). Il est caractérisé par l'association de cinq critères majeurs : un faciès particulier (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), un embryotoxon postérieur, des anomalies vertébrales à type de vertèbre en aile de papillon, une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire et une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires interlobulaires. Le diagnostic est posé sur l'association d'au moins trois des cinq critères. La paucité des voies biliaires est définie par l'absence de voie biliaire visible dans plus de 50 % des espaces portes sur une biopsie de foie contenant au moins 10 espaces portes complets. L'évolution vers la cirrhose n'est pas constante et peut apparaître à partir de l'adolescence. Une

transplantation hépatique plus précoce peut aussi être indiquée en cas d'ictère persistant depuis la naissance associé à des xanthomes et un prurit sévère. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Des mutations du gène Jagged 1 situé sur le chromosome 20 ont été identifiées chez 70 % des patients. Ce gène code une protéine qui lie un récepteur transmembranaire (Notch) impliqué dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement. Un diagnostic moléculaire antenatal est maintenant disponible, mais dans 2/3 des cas les mutations sont sporadiques.

3. Le déficit en alpha-1-antitrypsine [7]

Cette maladie qui représente 5 à 10 % des causes de cholestase néonatale, est transmise sur un mode autosomique récessif. Seul le phénotype PIZ est associé à une maladie du foie. En France, la fréquence des homozygotes ZZ est estimée à 1 cas sur 10 000 naissances. Seulement 15 à 20 % des enfants ZZ vont présenter une cholestase néonatale et environ 30 % d'entre eux vont développer une cirrhose qui sera une indication à la transplantation hépatique. Il n'existe pas de manifestations pulmonaires de la maladie à l'âge pédiatrique. Le diagnostic est le plus souvent suggéré par l'absence de pic d'alpha 1-globuline sur l'électrophorèse des protéines sériques et confirmé par le dosage pondé-

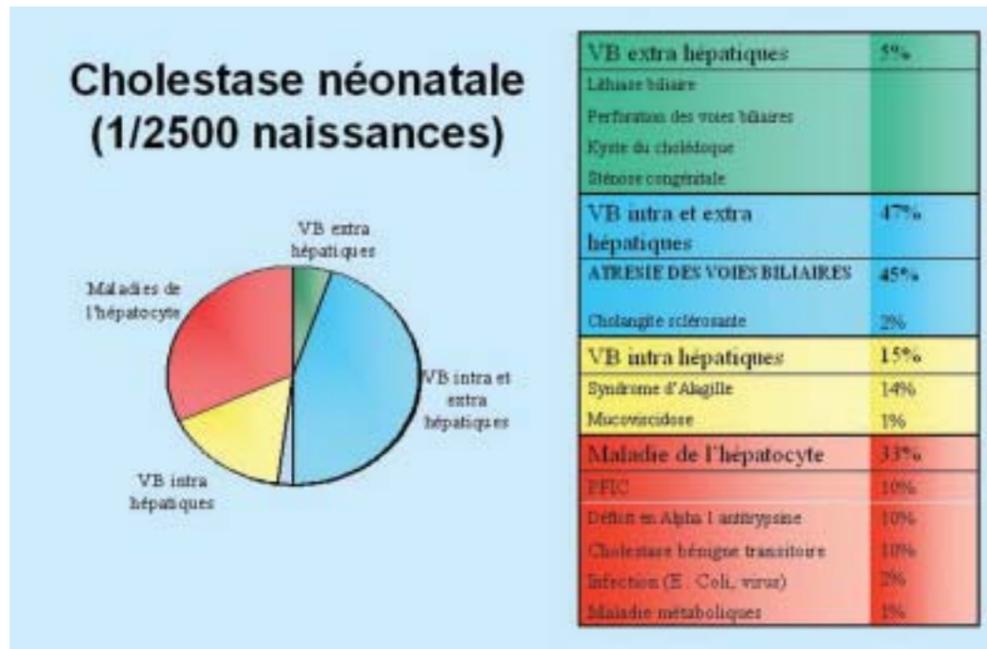


Figure 3. Etiologie des cholestases du nouveau-né. VB, voies biliaires ; PFIC, cholestase intrahépatique progressive familiale.

ral d'alpha 1-antitrypsine et l'étude du phénotype et du génotype. Le gène est situé sur le chromosome 14 et la différence essentielle entre la protéine normale et la protéine mutée est une substitution acide glutamique-lysine en position 342 de la séquence d'acides aminés. Un diagnostic prénatal de la maladie est disponible. L'atteinte hépatique pourrait être due à une absence de dégradation de l'alpha 1-antitrypsine dans le reticulum endoplasmique.

4) Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC1-3) [8, 9]

Les maladies du foie regroupées sous cette appellation correspondent à un groupe hétérogène d'entités (Maladie de Byler) qui représentent 10 % des causes de cholestase néonatale (1 cas sur 100 000 naissances) et qui ont été récemment démembrées. Il s'agit d'une cholestase de transmission autosomique récessive, d'origine hépatocellulaire et évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire souvent avant l'adolescence. Dans les 2 premiers types (PFIC1, PFIC2), la cholestase est caractérisée par un début souvent néonatal, un prurit féroce, et une activité sérique toujours normale de la GGT. La PFIC1 est due à une mutation du gène FIC1, situé sur le chromosome 18, dont la fonction n'est pas précisément connue. La PFIC2 est due à une mutation du gène BSEP, situé sur le chromosome 2, qui code le transporteur canaliculaire impliqué dans la sécrétion biliaire des acides biliaires. Par opposition aux 2 premières, la PFIC3 débute plus tard dans la vie et est souvent compliquée par l'apparition d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire plus tardive. Elle est caractérisée par un prurit inconstant et modéré, une activité sérique élevée de la GGT et une prolifération ductulaire malgré des voies biliaires normales. Les patients ont des mutations du gène MDR3, situé sur le chromosome 7, qui code le transporteur canaliculaire responsable de la sécrétion biliaire des phospholipides. Un diagnostic moléculaire antenatal des PFIC est possible. Le traitement de référence reste la transplantation hépatique mais certains enfants atteints de PFIC peuvent bénéficier d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique ou d'une

dérivation biliaire externe. Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires [10-12] sont aussi des maladies de transmission autosomique récessive qui étaient confondues avec les PFIC et représentent maintenant des entités bien caractérisées sur le plan clinique et moléculaire. Elles relèvent d'un traitement par l'acide cholique.

5) La cholestase néonatale transitoire (ou bénigne) [13]

Elle représente 5 à 10 % des causes. Son évolution est spontanément favorable et son origine est probablement multifactorielle. Elle pourrait avoir un mécanisme initial résultant de la conjonction d'une souffrance foetale aiguë ou chronique entraînant une ischémie ou une hypoxie hépatique et de l'immaturation de la sécrétion biliaire en cas de prématurité. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de cholestase néonatale et si le contexte est évocateur.

Traitement

Un traitement symptomatique est toujours nécessaire. Tout enfant suspect de cholestase doit recevoir, dès que possible, une injection parentérale de 10 mg de vitamine K pour prévenir les complications hémorragiques. Une prise en charge nutritionnelle est indispensable et des vitamines liposolubles A, D, E et K sont données par voie intramusculaire si l'ictère persiste. Un traitement par la rifampicine permet souvent de contrôler le prurit. Une alimentation hypercalorique enrichie en triglycérides à chaîne moyenne et dextrine maltose doit rapidement être proposée, éventuellement complétée par une alimentation entérale continue nocturne (sonde nasogastrique) en cas de croissance insuffisante. Dans les cas extrêmes de dénutrition, en particulier chez les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires décompensée, il peut être nécessaire de débiter une nutrition parentérale en attendant la transplantation hépatique.

Le traitement spécifique des principales causes de cholestase néonatale a déjà été abordé dans les paragraphes précédents. En ce qui concerne les causes les plus rares : une dilatation des voies biliaires en échographie conduit à une

cholécystographie transhépatique éventuellement associée à une intervention chirurgicale en cas de kyste du cholédoque. Une lithiase peut être traitée par le simple lavage des voies biliaires au cours de la cholangiographie; un traitement spécifique doit aussi être utilisé pour la toxoplasmose congénitale, la syphilis congénitale, une insuffisance surrénale, une infection urinaire; il est possible qu'un traitement par l'acide ursodésoxycholique puisse avoir un effet bénéfique en cas de cholangite sclérosante ou de mucoviscidose. Dans l'avenir la thérapie cellulaire, génique ou pharmacologique ciblée pourra peut être représenter une alternative à la transplantation hépatique pour certaines cholestases [9].

La surveillance ultérieure comporte : la vaccination contre les virus des hépatites A et B,

l'organisation de la transplantation hépatique pour les enfants atteints d'une maladie menaçant d'une évolution vers une cirrhose ou une insuffisance hépatocellulaire (atrésie des voies biliaires, cholestases intrahépatiques progressives familiales, cholangite sclérosante, déficit en alpha-1-antitrypsine); l'identification des maladies pour lesquelles la transplantation hépatique est contre-indiquée (Niemann-Pick type C, maladie des peroxysomes) ou doit être discutée avec précaution (déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale); la mise en place des conditions d'un conseil génétique et d'un éventuel diagnostic anté-natal en cas de grossesse lorsqu'il est disponible; le contrôle de la guérison sans séquelle hépatique des cholestases néonatales transitoires, des foetopathies, des kystes du cholédoque et des lithiases biliaires. ■

Bibliographie

- Jacquemin E. Développement et physiopathologie de la sécrétion biliaire. Arch Fr Pédiatr 1992; 49: 741-48.
- Jacquemin E, Bernard O. Diagnostic des cholestases du nouveau-né. Mt Pédiatrie 1998; 1: 357-64.
- Bernard O. Plaidoyer pour le diagnostic précoce de l'atrésie des voies biliaires. Arch Pédiatr 1995; 2: 937-9.
- Chardot C. Treatment for biliary atresia in 2003. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 407-8.
- Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, Hadchouel M. CFC1 gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 326-7.
- Crosnier C, Driancourt C, Raynaud C, Dhorne-Pollet S, Pollet N, Bernard O et al. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. Gastroenterology 1999; 116: 1141-8.
- Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. α 1-antitrypsin deficiency: From genotype to childhood disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27: 65-74.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic basis and treatment. In Pediatric liver. Clinics in liver disease 2000; 4: 753-63.
- Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, Raynaud N, Dumont M, Bernard O, Hadchouel M, Jacquemin E. Genetic cholestatic liver diseases: the example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. Acta Gastroenterologica Belgica; in press.
- Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 β -Hydroxy-C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. J Pediatr 1994; 125: 379-84.
- Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, Nazer H, Cresteil D, Heubi JE, Setchell KD, Russell DW. Molecular genetics of 3 beta-hydroxy-delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1833-41.
- Gonzales E, Cresteil D, Baussan C, Gerhardt MF, Dabadie A, Jacquemin E. Gene analysis in delta4-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. J Hepatol 2004; 40: 715-9.
- Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: Origin and outcome. J Pediatr 1998; 133: 563-7.

Suite de la page 30

teurs de BMR (détection, signalisation, transfert, information au patient), les précautions d'isolement technique et géographique, les mesures complémentaires (dépistage, traitement des réservoirs humains).

- La réduction de la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur les BMR.

A l'extérieur de l'hôpital : la diffusion des BMR de l'hôpital vers la communauté est une situation objectivée par de nombreux travaux. Cette situation justifie des relations renforcées entre la ville et l'hôpital du point de vue de la prévention de la diffusion des BMR, et de la promotion du bon usage des antibiotiques.

Conclusion

En ville comme à l'hôpital, la consommation des antibiotiques est en France l'une des plus élevées en Europe : les données 2002 du programme ESAC (Surveillance Européenne de la Consommation d'Antibiotiques) confirment cette situation, malgré l'observation de la récente baisse de consommation. Après les premiers effets observés de la campagne de 2002, de nombreux objectifs ont été définis : renforcer la formation initiale (et continue) des médecins ; améliorer l'accès à l'information (la DGS prévoit un site Internet consacré aux antibiotiques, pour une présen-

tation synthétique des différentes informations diffusées) ; développer des actions (de conseil et de suivi) à l'hôpital et dans le cadre de réseaux ville-hôpital ; assurer dans les hôpitaux l'informatisation du suivi des médicaments ; évaluer l'efficacité des mesures de régulation de l'utilisation des antibiotiques par le développement des méthodes de surveillance et de suivi des consommations, et de l'évolution de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (cependant, la circulaire DHOS/DGS 272-02 n'est toujours pas pleinement opérationnelle...) ; identifier les populations et les pathologies selon les volumes d'antibiotiques prescrits...

L'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie passe par une réduction des volumes de prescriptions, et par l'optimisation des traitements. Cet impératif est justifié par l'émergence de résistances bactériennes, dont certaines ont pu générer des situations d'impasse thérapeutique, d'autant plus préoccupantes que les perspectives de nouveaux antibiotiques dans les prochaines années sont limitées. La nature de l'enjeu collectif est la préservation de l'activité des antibiotiques. La promotion des actions visant au bon usage des antibiotiques doit, au delà de l'obtention du respect de règles de prescription, susciter l'évolution des mentalités, seule capable de maintenir la vigilance nécessaire à la pérennisation des résultats obtenus. ■

Bibliographie

1. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001 ; 357 : 1851-3.
2. Monnet DL, Sorensen TL. The patient, their doctor, the regulator and the profit maker : conflicts and possible solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2001 ; 7 Suppl 6 : 27-30.
3. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 ; 13 : 50-5.
4. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*. 1999 ; 281 : 67-71.
5. BEH n° 37 (16 septembre 2003) Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en 2001. Accessible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2003/37/beh_37_2003.pdf
6. European antimicrobial resistance surveillance system. Annual report EARSS 2002. Accessible sur : <http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/DOC/rep2002/annual-report-2002.pdf>
7. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002 ; 8 : 278-82.
8. McGowan JE, Jr. Is antimicrobial resistance in hospitals microorganisms related to antibiotic use?. *Bull NY Acad Med*. 1987 ; 63 : 253-68.
9. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, et al. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data : application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect*. 2001 ; 7 Suppl 5 : 29-36.
10. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997 ; 337 : 441-6.
11. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 ; 96 : 1152-6.
12. Société de Pathologie Infectieuse de langue Française et Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Le bon usage des antibiotiques : une priorité politique. Comment devenir référent en infectiologie ? : critères de l'APPIT. *Infections en Ligne* 2002 ; 2 : 9-12. Accessible sur : <http://www.infectiologie.com/public/documents/editions/2002/referent-atb.PDF>

BULLETIN D'ABONNEMENT

OUI

je désire souscrire un abonnement annuel (4 numéros) à Officiel Santé.

Veuillez trouver ci-joint mon règlement pour la somme totale de 18,29 € à l'ordre de P.E.C.

 Chèque bancaire Chèque postal

NOM PRENOM

ADRESSE

CODE POSTAL VILLE

Bulletin à compléter et à retourner à :**P.E.C. - Service Abonnements, 14, bd du Commandeur, 13009 Marseille**

REMERCIEMENTS AUX PARTENAIRES D'OFFICIEL SANTÉ

LABORATOIRES AMGEN
LABORATOIRES BAYER DIAGNOSTICS
LABORATOIRES BIOCOCODEX
LABORATOIRES BMS UPSA
LABO CHIMIE FRANCE
CORPORATE SPORT ORGANISATION
LABORATOIRES ELUPSET
LABORATOIRES GILBERT

GLOSTER SANTE EUROPE
GOJO FRANCE
MEAD JOHNSON NUTRITIONALS
LABORATOIRES NOVALAC
LABORATOIRES PAUL HARTMANN
RESIDENCE INN
LABORATOIRES ROCHE NICHOLAS
SGA HYGIENE PRODUCTS