

Un dépistage précoce d'enfants avec un trouble autistique est-il possible et raisonnable?

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 6, 2002, S. 29–32)

Introduction

Il y a 60 ans Kanner¹⁾ publia son article sur les «Troubles autistiques du contact affectif». Il décrit chez ses jeunes patients l'incapacité d'établir des contacts sociaux et d'utiliser le langage normalement pour la communication, le besoin compulsif de tout maintenir en l'état, ainsi que leur fascination pour des objets. Le trouble doit être apparent avant l'âge de 2 ans. Sa description de l'autisme infantile reste valable dans ses grandes lignes jusqu'à ce jour.

Dans les tables de classification diagnostique actuelle (CIM-10, DSM-IV) le terme «d'incapacité» a été remplacé par «trouble». Cela reflète l'idée qu'à côté d'un noyau d'enfants qui paraissent presque totalement incapables de toute faculté de contact et de communication, existe un plus grand nombre d'enfants avec des troubles quantitatifs et qualitatifs de l'interaction sociale. La maladie exactement définie s'est mue en un spectre de troubles autistiques qui sont réunis sous le terme de troubles envahissants du développement (CIM-10, *tableau 1*) ou Pervasive Developmental Disorders PDD (DSM-IV).

Durant des décennies un grand nombre d'études ont montré que l'autisme infantile précoce classique (appelé aussi l'autisme de Kanner) est présent chez 4–5/10 000 enfants. La fréquence des autres formes d'autisme a été estimée à peu près équivalente, ce qui donne un total d'environ 1/1000. Les recherches de ces dernières années^{2) 3)} fournissent des valeurs nettement plus élevées, c'est à dire 0,2–0,5% pour l'autisme infantile précoce et 0,4–0,5% pour les autres troubles autistiques, notamment le syndrome d'Asperger. La prévalence totale se situerait donc à 0,6–1%. Tous les troubles du spectre autistique sont beaucoup plus fréquents chez le garçon que chez la fille.

Il n'est pour l'instant pas clair, si ces nouveaux chiffres représentent une réelle augmentation de la morbidité ou s'il faut plutôt les attribuer à une attention accrue, à des méthodes de dépistage améliorées et à des critères diagnostics modifiés.

Alors que Kanner était parti originellement du principe d'une cause biologique du trouble autistique, dans les années 50 et 60 des modèles psycho-dynamiques figuraient au premier plan. Ainsi Bettelheim

qualifiait les mères de ses enfants autistes de «refrigerator mothers» et voyait dans leur froideur affective l'origine de l'autisme infantile. Durant les 20 dernières années, un grand nombre de recherches ont confirmé le concept biologique original de Kanner. Des analyses familiales montrent que l'élément génétique joue un rôle important. Il ne s'agit cependant sûrement pas d'un trouble monogénique. En plus des facteurs génétiques, des troubles exogènes pré- ou postnataux du développement cérébral, p.ex. des neurotoxines ou des infections peuvent probablement provoquer des troubles autistiques.

A quel moment le diagnostic est-il généralement posé?

Des études provenant d'Angleterre⁴⁾ ainsi que les résultats d'enquêtes suisses indiquent que le diagnostic d'autisme infantile n'est souvent posé qu'à l'âge de 5½–6 ans. Souvent les parents ont, à ce moment-là, déjà été en contact avec 5 à 8 professionnels. Des résultats suédois montrent qu'un dépistage plus précoce est possible. Lors d'une journée organisée en 1999 par le Centre de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Zurich en collaboration avec l'Association de parents d'enfants autistes, il est très clairement apparu que la question du dépistage précoce revêt une grande importance pour les parents concernés. Ceux-ci rapportent que le long laps de temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic définitif a été très déstabilisant et lourd à supporter. Mais un dépistage précoce devrait aussi être recherché pour des raisons thérapeutiques. Beaucoup d'in-

Tableau 1: F 84 Troubles envahissants du développement

F 84.0	Autisme infantile
F 84.1	Autisme atypique
F 84.2	Syndrome de Rett
F 84.3	Autre trouble désintégratif de l'enfance
F 84.4	Trouble hyperkinétique associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
F 84.5	Syndrome d'Asperger
F 84.8	Autres troubles envahissants du développement
F 84.9	Trouble envahissant du développement, sans précision

dices laissent supposer qu'une aide intensive précoce favorise les facultés de développement des enfants autistes. Les pédiatres jouent un rôle primordial dans ce contexte.

Comment reconnaît-on les enfants autistes?

Chez les enfants avec un autisme infantile précoce classique on observe deux formes d'évolution. La majorité des enfants montre des particularités déjà durant la première année de vie, particularités qui se préciseront au courant de la deuxième année. Environ un tiers des enfants semble se développer tout à fait normalement jusqu'à l'âge de 12 à 18 mois, avant que n'intervienne un arrêt, voir même une perte des facultés de communication. Un développement normal durant plus que deux ans avec une apparition tardive des symptômes autistiques est très rare (trouble desintégré de l'enfance). Des formes atypiques d'autisme et surtout du syndrome d'Asperger, où les troubles du comportement n'apparaissent clairement que plus tard, se découvrent occasionnellement même après la scolarisation.

Le développement de l'enfant pendant la première année de vie est étroitement lié au domaine de la perception et de l'interaction sociale. Ceux-ci sont génétiquement programmés et jouent un rôle important dans la régulation d'états d'excitation. Dans le domaine acoustique, le bébé montre une nette préférence pour la voix humaine, particulièrement pour celle de sa mère. Il reconnaît les sons de la langue maternelle et réagit aux modulations de la voix de sa

maman («motherese»). Avec l'amélioration de l'acuité visuelle, le bébé dirige son attention surtout sur la face et particulièrement sur les yeux de son vis-à-vis. Dans le domaine tactile-kinesthésique la régulation des états d'excitation par le bercement (sensibilité profonde) ou les caresses (sensibilité superficielle) joue un rôle central. Lorsqu'on demande à des parents d'enfants autistes ce qui les a frappés en premier, ils mentionnent des comportements liés à ces domaines, tels l'absence de réactions de l'enfant à la voix humaine et surtout à son nom, l'absence ou le caractère particulier du contact visuel, des réactions inhabituelles au contact physique.

Un diagnostic fiable de l'autisme infantile pendant la première année de vie n'est pourtant que rarement possible. Par ailleurs, un nombre non négligeable d'enfants autistes se développent de façon tout à fait normale durant la première année de vie. Pendant la deuxième année apparaissent des interactions sociales plus complexes qui deviendront les piliers d'un diagnostic sûr.

La base de ce comportement est l'attention conjointe de l'enfant et d'une deuxième personne, généralement la mère, dirigée sur un objet (joint-attention). L'enfant suit p.ex. du regard le regard de sa maman ou montre un objet, non seulement parce qu'il le veut, mais parce qu'il veut attirer l'attention de sa maman sur l'objet. L'enfant commence aussi à observer le visage de son vis-à-vis et y cherche des informations, pour savoir s'il s'agit de «jeu ou sérieux» (regard référentiel). Ces comportements apparaissent chez l'enfant normal vers la

fin de la première année et sont bien établis chez la majorité des enfants avec 15 mois environ. Dans les questionnaires de dépistage comme le CHAT (voir annexe) ces comportements sont spécifiquement recherchés à l'âge de 18 mois; ils peuvent aussi être observés pendant l'examen. S'ils sont absents, on suspectera très sérieusement un autisme. Une appréciation fiable est difficile lorsque, en raison d'un retard du développement généralisé, un enfant n'a atteint qu'un stade de développement de moins d'une année et que les comportements spécifiques ne peuvent pas encore être attendus.

Pendant la 2^e année de vie, les enfants développent particulièrement le jeu. Ils observent et imitent avec précision, jouent des activités quotidiennes comme téléphoner, cuisiner ou conduire. Ils utilisent de plus en plus la parole pour communiquer. Ces comportements font défaut chez l'enfant autiste, mais aussi chez l'enfant avec un important retard du développement général.

A l'âge de 18–24 mois il devrait être possible pour le pédiatre, de dépister les enfants suspects d'être autistes et de les référer à un centre spécialisé pour investigation et évaluation. Mis à part le CHAT déjà mentionné, différents centres de conseil pour l'autisme en Suisse ont développé des questionnaires pour le dépistage précoce (adresses dans l'annexe). Les expériences faites jusqu'ici avec le CHAT[®] montrent une valeur prédictive très élevée, c'est-à-dire qu'en cas de dépistage positif, le diagnostic d'autisme sera très probable.

En même temps il est par contre aussi apparu que la sensibilité du CHAT est insuffisante, c'est-à-dire que trop de cas de troubles autistique ne sont pas dépistés. Il ne peut donc pas être appliqué comme unique méthode de dépistage à large échelle. Si par contre des parents signalent des troubles du comportement ou si certains items développementaux manquent, il peut être utilisé pour une première évaluation. Il est conseillé de répéter l'examen après un mois s'il s'avère positif.

Si les particularités persistent, l'enfant devrait être adressé à un spécialiste. Si le deuxième examen s'avère négatif, le pédiatre devrait réexaminer l'enfant à nouveau à l'âge de deux ans pour pouvoir se faire une image plus sûre de son développement. Chaque régression, en particulier chaque perte d'une capacité communicative déjà acquise, est très suspecte d'un trouble autistique et devrait être investiguée. Un dépistage à la recherche d'un trouble autistique devrait aussi être entrepris, lorsqu'un enfant de 16–18 mois n'utilise aucun mot. La majorité des enfants touchés sont des garçons. Les parents inquiets de l'absence de parole chez leur fils sont souvent consolés avec l'apparition plus tardive du langage parlé chez les garçons, et ainsi parfois un trouble autistique nous échappe.

Plusieurs études ont montré que le diagnostic de trouble autistique reste très stable. Il peut y avoir des changements de diagnostic à l'intérieur du spectre autistique, mais les enfants qui ont été diagnostiqués autistes à l'âge de 2–3 ans, montrent des années plus tard, dans presque tous les

cas, toujours des traits typiquement autistiques⁷⁾.

Importance thérapeutique d'un diagnostic précoce

Mis à part le soulagement que le diagnostic précoce représente pour les parents, les recherches de ces dernières années nous montrent par de nombreux indices que le développement d'enfants autistes peut être favorablement influencé par une prise en charge intensive et précoce. Les données les plus précises nous viennent de l'approche comportementale qui se base sur les travaux du pionnier Ivan Lovaas de l'University of California à Los Angeles⁸⁾. Cette dernière décennie, en plusieurs endroits des USA ont été ouverts des centres thérapeutiques analogues. Les résultats de ce travail sont très encourageants et ont montré qu'un nombre considérable d'enfants autistes peuvent montrer de grands progrès, voire même, dans le cas idéal, une intégration scolaire normale. En dehors de l'approche comportementale, s'appliquent aussi d'autres modèles thérapeutiques intensifs (Floor-Time, Option, Mifne).

Pour l'instant il n'existe en Suisse aucune offre comparable apportant une aide précoce intensive. Malgré cela, des familles avec un enfant autiste se sont mises à la recherche de telles possibilités thérapeutiques. L'information plus large par internet joue un rôle important. Ces familles sont soit parties à l'étranger, soit elles ont appliqué des programmes de traitement avec l'aide de spécialistes étrangers.

Des efforts sont actuellement entrepris en Suisse pour améliorer l'offre pour les parents concernés. Nous avons pu soulager des parents en incluant des étudiants en psychologie dans nos programmes thérapeutiques. D'autre part nous avons la possibilité d'envoyer des professionnels pour un stage de formation prolongé dans un centre Lovaas aux Etats Unis. Ces personnes devraient ensuite être en mesure d'évaluer un enfant autiste, de mettre au point un programme d'aide individuel et d'accompagner son application.

Résumé

Il est possible dans beaucoup de cas, de poser chez de jeunes enfants autistes un diagnostic fiable à l'âge de 3 ans. Le dépistage préalable par un médecin de premier recours, p.ex. un pédiatre, est d'une importance capitale. Il doit pour cela d'une part prendre au sérieux les soucis exprimés par les parents, d'autre part évaluer avec des checklists appropriées les aspects importants du développement social de l'enfant entre 18 et 24 mois. Un examen plus approfondi pourra être délégué à un centre spécialisé.

Le diagnostic précoce n'est pas seulement un soulagement pour les parents, mais permet aussi une aide ciblée aux enfants concernés, améliorant ainsi sensiblement leur potentiel de développement.

Références

- 1) Kanner L.: Autistic disturbance of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2; 217–250.
- 2) Chakrabarti S., Fombonne E.: Pervasive developmental disorders in preschool children. *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285; 3093–3099.

- 3) Fombonne E., Simmons H., Ford T., Meltzer H., Goodman R.: Prevalence of pervasive developmental disorders in the british nationwide survey of child mental health. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2001: 40: 820–827.
- 4) Howlin P., Moore A.: Diagnosis in autism: A survey of over 1200 patients in the UK. *Autism*, 1997: 135–162.
- 5) Baron-Cohen S., Allen J. & Gillberg C.: Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*, 1992: 138: 839–843.
- 6) Baird G., Charman T., Baron-Cohen S., Cox A., Swettenham J., Wheelwright S. & Drew A.: A screening instrument for autism at 18 month of age: A six-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2000: 39: 694–702.
- 7) Lord C.: Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1995: 36: 1365–1382.
- 8) Lovaas O.I.: Behavioural treatment and normal education and intellectual functioning in *young autistic children*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1987: 155: 3–9.

ASIPA – Associazione Svizzero-Italiana per i Problemi dell'Autismo

- ASIPA
Via Zorzi 2a
Quartiere Sagittario
Blocco 7
Casella Postale 540
6512 Giubiasco
Tél. et fax 091 850 15 81
E-mail: asipa.autismo.ch@bluewin.ch

Source:

<http://www.autismus.ch/kontakt/content.htm>

Adresses de contact:

Autismus Schweiz Elternverein

- Autismus Schweiz
Geschäftsstelle
Rue de Lausanne 91
CH-1700 Fribourg
Tél. 026 321 36 10
Fax 026 321 36 15
E-mail: sekretariat@autism.ch
- Autismus Schweiz
Informations- und Dokumentationsstelle
Rue de Lausanne 91
CH-1700 Fribourg
Tél. 026 321 36 11
Fax 026 321 36 15
E-mail: infodoc@autism.ch

Autismus Deutsche Schweiz

- Autismus Deutsche Schweiz
Sekretariat
Brigitt Germann
Fischerhöflirain 8
8854 Siebnen
Tel./Fax 055 440 60 25
E-mail: info@autismus.ch
Internet: www.autismus.ch

Autisme Suisse Romande

- Autisme Suisse Romande
2, Avenue de Rumine
1005 Lausanne
Tél. 021 341 93 21
Fax 021 341 90 79
E-mail: autisme.sf.se@bluewin.ch
Internet: www.autisme-suisse.ch

Ronnie Gundelfinger, Zurich

Adresse de l'auteur:

Dr Ronnie Gundelfinger
Zentrum für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Universität Zürich
Neumünsterallee 3
8032 Zürich
e-mail: ronnie.gundelfinger@kjpzdzh.ch

Questionnaire de dépistage des troubles autistiques chez le jeune enfant

Checklist for autism in toddlers (CHAT)*

Évaluation proposée à 18 mois

Nom de l'enfant: Date de naissance: Age:

Partie A: Questions aux parents:

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1. Votre enfant aime-t-il être balancé ou sauter sur vos genoux? | OUI | NON |
| 2. Votre enfant s'intéresse-t-il aux autres enfants? | oui | non |
| 3. Votre enfant aime-t-il grimper sur les choses, comme les escaliers? | OUI | NON |
| 4. Votre enfant aime-t-il jouer à cache-cache, à faire coucou? | oui | non |
| 5. Votre enfant joue-t-il à faire semblant, par exemple à faire une tasse de thé, avec une dinette? | oui | non |
| 6. Votre enfant pointe-t-il avec son index les objets qu'il veut obtenir? | OUI | NON |
| 7. Votre enfant pointe-t-il avec son index pour partager un intérêt pour quelque chose? | oui | non |
| 8. Votre enfant joue-t-il avec des jouets sans juste les mettre à la bouche ou les faire tomber? | OUI | NON |
| 9. Votre enfant vous apporte-t-il des objets pour vous montrer quelque chose? | oui | non |

Partie B: Observation du pédiatre:

- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|
| I. Durant la séance l'enfant a-t-il eu un contact visuel avec vous? | OUI | NON |
| II. Obtenez l'attention de l'enfant, ensuite montrez du doigt un objet dans la pièce en disant:
«Oh, regarde! c'est un (nom de l'objet)», en regardant son visage. L'enfant regarde-t-il ce que vous montrez? | OUI ¹ | NON |
| III. Obtenez l'attention de l'enfant, ensuite donnez-lui une dinette et demandez-lui de préparer une tasse de thé.
L'enfant fait-il semblant de servir le thé, de le boire, etc.? | OUI ² | NON |
| IV. Dites à l'enfant «Où est la lumière?» ou «montre-moi la lumière». L'enfant montre-t-il la lumière du doigt? | OUI ³ | NON |
| V. L'enfant peut-il construire une tour en plots (combien de plots?) ? | OUI | NON |

Les études mettent en évidence l'importance de certains items-clé pour le diagnostic. Si un enfant ne satisfait pas aux items A7 et B IV, B II ainsi que A 5 et B III, le risque d'autisme est très grand. Un risque moyen doit être considéré, si A 7 et B IV sont suspects, généralement en association à un ou deux autres items-clé.

¹ Pour répondre oui, assurez-vous que l'enfant n'a pas seulement regardé votre main, mais vraiment l'objet que vous lui avez montré.

² Répondez oui, si l'enfant a participé à un jeu de «faire semblant».

³ Si l'enfant ne comprend pas les mots lumière ou lampe, demandez «Où est le nounours?» (ou un autre objet inatteignable). Pour répondre oui, l'enfant ne doit pas seulement avoir indiqué l'objet, mais doit aussi vous avoir regardé dans les yeux.

* Référence: Baron-Cohen and al., 1992.

Traduction française adaptée d'après: C. Rodrigues-Dagaëff, L. Junier, V. Dessieux, L. Holzer, C. Müller-Nix, F. Ansermet: Troubles autistiques: Dépistage et intervention précoces; RMSR 1999; 119: 111-115.

Autisme chez les enfants et tube digestif: Un régime est-il indiqué?

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 6, 2002, S. 34–35)

Une capacité d'interaction et de communication limitée ou déficiente, ainsi une capacité d'imagination altérée sont les signes caractéristiques des syndromes autistiques chez les enfants¹⁾. Durant la dernière décennie, la prévalence et l'incidence des maladies autistiques chez les enfants ont fortement augmenté: un rapport avec la vaccination ROR a été postulé, mais n'a jamais pu être scientifiquement prouvé²⁾³⁾. L'étiologie et la pathogenèse de cette maladie ne sont actuellement pas clarifiées, et il n'existe actuellement pas de guérison.

Des expériences personnelles issues d'une consultation de gastro-entérologie spécialisée pour enfants autistiques au Royal Free Hospital à Londres, Royaume Uni, montrent que beaucoup d'enfants autistiques souffrent de troubles digestifs sous forme de diarrhée, constipation et douleurs abdominales. De nombreux parents d'enfants atteints pourront le confirmer. Cette corrélation a été également décrite dans la littérature:

- Melmed et al. ont documenté des problèmes gastro-intestinaux symptomatiques chez 46% des enfants autistiques¹⁰⁾. Il est cependant incertain, si la pathologie gastro-intestinale est une cause partielle de l'autisme ou si elle en est éventuellement une conséquence.
- Wakefield et al. étaient les premiers à soulever en 1998 la thèse, selon laquelle il existe une association entre les maladies intestinales chroniques inflammatoires et l'autisme⁴⁾. D'autres études ont décrit chez

des enfants autistiques une discrète colite lymphocytaire qui semblait atteindre en particulier l'épithélium de la muqueuse. Une dysfonction épithéliale intestinale chez les enfants autistiques a été supposée.

- Récemment, Murch et al. ont pu identifier une nouvelle forme d'entéropathie chez les enfants autistiques. Celle-ci est associée à une augmentation des lymphocytes de la muqueuse, à une prolifération cellulaire des cryptes et à une déposition intra-épithéliale d'IgG. Ces trouvailles peuvent suggérer une genèse auto-immune de la lésion^{6) 7) 8)}.
- Une étude épidémiologique de Jick et al. s'était fixé comme but d'identifier le moment auquel apparaissait la maladie gastro-intestinale. On n'a pas trouvé d'indices documentant que, en comparaison avec des enfants sains, des troubles gastro-intestinaux spécifiques apparaissent chez des enfants autistiques avant que le diagnostic n'ait été posé⁹⁾. La portée de cette étude est cependant limitée puisque la méthodologie de l'étude (répertoire de données) n'était pas assez sensible pour saisir d'une manière fiable les problèmes gastro-intestinaux de ces enfants. De plus, n'ont été examinés que des enfants, chez qui l'autisme a été identifié à une époque ultérieure.

Fréquemment, des enfants atteints d'autisme sont adressés au gastro-entérologue pédiatrique ou à une consultation de nutrition pédiatrique pour réaliser un régime

d'éviction de gluten ou de caséine. Le rationnel d'un tel traitement repose sur la théorie suivante: des métabolites anormaux de ces macro-nutriments, retrouvés dans les urines d'enfants autistiques, suggèrent une digestion intra-intestinale incomplète ou insuffisante. Quelques études, mais avant toutes des descriptions anecdotiques, décrivent une amélioration du comportement autistique avec le régime d'éviction susmentionné, de même qu'une rechute de la symptomatologie autistique après réintroduction du gluten, respectivement de la caséine^{11) 12) 13)}.

Un tel régime d'éviction n'est pas proposé au sein de la consultation de gastro-entérologie de l'Universitätskinderhospital Beider Basel (UKBB), parce que les études disponibles ne documentent pas le succès d'un tel traitement de manière suffisante. Cependant, si les parents exigent un tel régime, il paraît raisonnable de réaliser un régime d'éviction de gluten, respectivement de caséine pendant une durée définie (par exemple 2 mois) sous contrôle médical et après consultation nutritionnelle et diététique.

Pendant le régime d'éviction, il convient de tenir un protocole (symptômes gastro-intestinaux, comportement, communication, etc.) aussi objectif que possible et d'anticiper d'éventuelles carences nutritionnelles (entre autre calcique).

Selon nos expériences, après une amélioration objective de certains symptômes (capacité de concentration, comportement) durant quelques mois, l'état initial se rétablit.

Espérons que d'autres travaux concernant ce sujet fort intéressant et controversé contribueront à mieux connaître l'étiologie et la pathogenèse de cette maladie et permettront d'introduire ces nouvelles connaissances dans le traitement.

Références

- 1) Wing L. The autistic spectrum. *Lancet* 1997; 350: 1761-66.
- 2) Kaye JA, Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccines and the incidence of autism recorded by general practitioners. *BMJ* 2001; 322: 460-63.
- 3) Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and MMR immunisation coverage in California. *JAMA* 2001; 285: 1183-86.
- 4) Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
- 5) Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith AJ, Murch SH. Colonic CD8 and $\gamma\delta$ T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. 2001; 138(3): 366-72.
- 6) Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Mall intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*, 2002; 7(4): 375-82, 334.
- 7) Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ, Murch SH. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autistic spectrum disorder and entero-colitis. *JPGN* 2002; 34: 468.
- 8) Ashwood P, Walker-Smith JA, Murch SH, Wakefield AJ. Pro-inflammatory cytokine production in the duodenal and colonic mucosa of children with autistic spectrum disorder (ASD) and a novel entero-colitis. *Gastroenterol* 2002; 122: S617.
- 9) Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002; 325: 419-21.
- 10) Melmed RD, Schneider CK, Fabes RA, Philipps J, Reichelt K. Metabolic markers and gastrointestinal symptoms in children with autism and related disorders. *JPGN* 2000, 31; S2, A116.
- 11) Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nodland M. A randomised, controlled study dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002; 5(4): 251-61.
- 12) Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P, Cardi E. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995; 37(3): 137-41.
- 13) Knivsberg AM, Reichelt KL, Nodland M. Reports on dietary intervention in autistic disorders. *Nutr Neurosci* 2001; 4(1): 25-37.

Raoul Furlano, Bâle

Traduction: Alexandre Corboz, La Chaux-de-Fonds

Adresse de l'auteur:

Dr. med. Raoul I. Furlano
Leiter Pädiatrische Gastroenterologie
Universitätskinderhospital Beider Basel (UKBB)
Römergasse 8
4005 Basel
raoul.furlano@unibas.ch

Akute Bronchiolitis – wie behandeln die Schweizer Pädiater?

La version française de cet article suivra

Die akute Bronchiolitis ist die häufigste Infektionskrankheit der unteren Atemwege im ersten Lebensjahr und ist weiterhin einer der häufigsten Gründe für eine Spitalzuweisung bei Kindern in den Wintermonaten. Verschiedene Viren können eine akute Bronchiolitis verursachen, wobei das RS-Virus weitaus am häufigsten ist: Bis zum Alter von 2 Jahren sind fast alle Kinder mit dem RSV infiziert¹⁾. Unter den infizierten Kindern werden etwa 1–2% mit einer Bronchiolitis hospitalisiert, wobei frühgeborene Kinder deutlich häufiger davon betroffen sind. Todesfälle sind sehr selten und passieren vor allem bei Kindern mit zugrunde liegenden Herz- oder Lungenerkrankungen. Trotz grossen Fortschritten in der Pharmakotherapie blieben die wesentlichen Grundpfeiler des Managements unverändert: Vermeidung von unnötigen Handlungen, ausreichend Flüssigkeitssubstitution, zusätzliche Sauerstoffgabe und in seltenen Fällen ist eine Beatmung notwendig²⁾. Die zusätzliche Gabe von Medikamenten wird seit über 40 Jahren heftig diskutiert, systematische Metaanalysen jedoch kommen zum Schluss, dass keines dieser Medikamente den natürlichen Verlauf der Bronchiolitis beeinflusst noch die Dauer der Hospitalisation oder Sauerstoffgabe verkürzt³⁾.

Zur Erfassung des aktuellen Managements in der Schweiz haben wir deshalb eine Umfrage bei den Pädiatern im Herbst 2001 durchgeführt⁴⁾. Von 973 verschickten Fragebögen wurden 542 (58%) zurückgeschickt, davon behandelten aber nur 422 (78%) Kinder mit akuter Bronchiolitis. Die Auswertung der Umfrage zeigte eine grosse Variation in der Therapie der Bronchiolitis.

Graphik 1: Gebrauch von Bronchodilatoren und Steroiden in Praxis und Spital

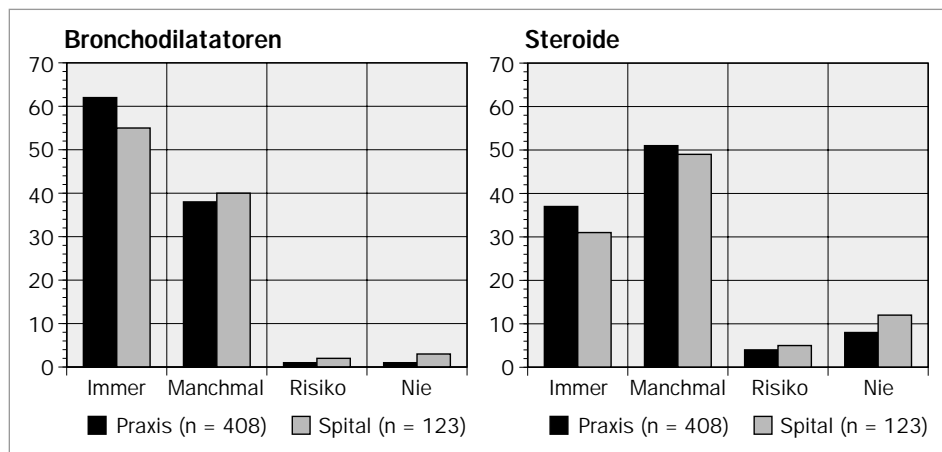


Tabelle 1: Ambulante Behandlung (n = 408)

	Immer	Manchmal	Nur Hochrisiko	Nie	Keine Antwort
Bronchodilatoren • Salbutamol • Ipratropium bromid	62% 2%	37% 27%	0% 1%	0,5% 40%	0,5% 30%
Steroide • Systemisch • Inhaliert • Irgendeines	3% 35% 36%	35% 48% 51%	3% 2% 3%	34% 9% 8%	25% 6% 2%
Chromoglycate	3%	15%	0,2%	71%	11%
Antibiotika	2%	36%	18%	38%	6%
Nasentropfen • Xylometazolin • NaCl 0.9%	14% 43%	66% 50%	1% 0%	9% 3%	10% 4%

Im ambulanten Bereich (vgl. Tabelle 1 und Graphik 1) gaben 99% der befragten Pädiater an, ein kurz wirksames Beta2-Mimetikum (Salbutamol, z.B. Ventolin®) zu verwenden; 62% gebrauchten dieses bei jedem Kind und 37% manchmal. Anticholinergica (Ipratropium bromid, Atrovent®) verwenden rund ein Drittel der Pädiater, wobei dieses

nur bei 2% der Kinder immer gegeben wird. Mit Ausnahme von 2 Kinderärzten wird Ipratropium immer in Kombination mit Salbutamol verwendet. Steroide werden mit 87% ebenfalls sehr häufig verwendet, ein Drittel verwendet dies immer und zwei Drittel manchmal oder bei Risikokindern (Frühgeborene, Kinder mit Herz- oder Lungen-

erkrankungen usw.). Die inhalativen Steroide werden von den Schweizer Pädiatern den systemischen deutlich vorgezogen. Nur 8% der Kinderärzte verwenden nie Steroide im ambulanten Bereich. Cromoglykate werden sehr wenig gegeben (3% immer, 15% manchmal). Antibiotika werden von 2% der Kinderärzte immer verschrieben und 36% verschreiben ein solches manchmal, obwohl es sich um eine virale Erkrankung handelt. Sehr beliebt sind Nasentropfen (46% immer, 50% manchmal), wobei die gewöhnliche Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) deutlich häufiger zur Anwendung kommt als Xylometazolin-Präparate. Ein Erregernachweis wird im ambulanten Bereich von 11% der Kinderärzte immer gemacht, 49% machen diesen manchmal bzw. 22% nur bei Risikokindern.

Im Spitalbereich (vgl. Tabelle 2 und Graphik 1) sieht das Bild sehr ähnlich aus: 99% der Schweizer Pädiater verwenden ein kurz wirksames Beta2-Mimetikum (Salbutamol); 57% bei jedem Kind und 42% manchmal. Ipratropium wird von 5% immer verordnet und 46% verwenden es manchmal, wobei es immer in Kombination mit einem kurz wirksamen Beta2-Mimetikum verwendet wird. Adrenalin wird von 2% der Kinderärzte immer gebraucht, 32% benützen es manchmal. Auch die Steroide kommen im Spitalmanagement sehr häufig zum Gebrauch: 31% verwenden diese immer und 49% manchmal. Wiederum werden die inhalativen den systemischen Steroiden deutlich vorgezogen. Theophyllin wird von den Spital-Pädiatern selten verwendet: nur 1% verwenden es immer und 13% benützen es manchmal. Ribavirin wird ebenfalls sehr selten gebraucht: 2% verwenden

Tabelle 2: Spitalbehandlung (n = 123)

	Immer	Manchmal	Nur Hochrisiko	Nie	Keine Antwort
Bronchodilatoren					
• Salbutamol	55%	40%	1%	2%	2%
• Ipratropium bromid	5%	46%	2%	32%	15%
• Adrenalin	2%	32%	4%	42%	20%
• Irgendein Bronchodilator	57%	42%	0%	1%	0%
Steroide					
• Systemisch	4%	44%	9%	29%	14%
• Inhaliert	30%	45%	3%	16%	6%
• Irgendein Steroid	31%	49%	5%	13%	2%
Theophyllin	1%	13%	3%	71%	12%
Ribavirin	0%	2%	6%	82%	10%

Tabelle 3: Internationaler Vergleich der Spitalbehandlung

	Schweiz* (Barben et al. 2002)	Europa* (Kimpfen et al. 1997)	Kanada** (Wang et al. 1996)	Australien* (Barben et al. 2000)
Bronchodilatoren:				
Alle Patienten	57%	61%	85%	7%
Manchmal	42%			69%
Nur Hochrisiko-Patienten	0%	34%		12%
Nie	1%	5%		9%
Steroide:				
Alle Patienten	31%	11%	28%	1%
Manchmal	49%			35%
Nur Hochrisiko-Patienten	5%	69%		22%
Nie	13%	19%		38%
Ribavirin:				
Alle Patienten	0%	0%	6%	0%
Manchmal	2%			1%
Nur Hochrisiko-Patienten	6%	57%		11%
Nie	82%	43%		83%
*) Umfrage **) Retrospektive Studie				

es manchmal und weitere 6% nur bei Risikokindern. Dagegen wird Physiotherapie sehr häufig verordnet: 36% bei jedem Kind und 49% manchmal.

Internationale Vergleichsstudien zur Behandlung der Bronchiolitis sind nur wenige vorhanden (vgl. Tabelle 3). Eine identische Umfrage in Australien³⁾ zeigte, dass die austra-

lischen Pädiater deutlich weniger Medikamente zur Behandlung der akuten Bronchiolitis einsetzen. Insbesondere werden Bronchodilatoren (7% versus 57%) und Steroide (1% versus 31%) zur Routinebehandlung im Spital deutlich weniger verwendet als in der Schweiz. Über ein Drittel der australischen Kinderärzte benützen nie Steroide im Spitalmanagement (38% versus 13%). Dies ist nicht ganz unerheblich, schätzt man doch allein die Kosten des Bronchodilatoren-Verbrauchs für Bronchiolitis in den USA auf 37,5 Millionen US-Dollar pro Jahr. Der Unterschied in der Verschreibungspraxis zwischen Australien und der Schweiz könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Australien bereits 1993 ein Consensus view zur Behandlung der Bronchiolitis von den pädiatrischen Pneumologen publiziert wurde⁵⁾. In der Schweiz existieren bis heute keine solchen Empfehlungen.

Zusammenfassend bestehen grosse Unterschiede im Management der Bronchiolitis in der Schweiz. Dabei gelangen auch Medikamente mit fraglichem Nutzen wie Steroide und Bronchodilatoren oft zum Einsatz. Nationale Empfehlungen könnten für eine einheitliche Behandlung basierend auf klinischer Evidenz hilfreich sein.

Wir danken allen Kinderärzten/innen, die an der Studie mitgemacht haben. Ebenso danken wir AstraZeneca für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

- 1) Hammer J. Die RSV-Infektion im Kindesalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 366–74.
- 2) Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: Management of the acute episode. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 215–20.

- 3) Barben J, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 491–7.
- 4) Barben J, Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 9–15.
- 5) Dawson K, Kennedy D, Asher I, Cooper D, Cooper P, Francis P et al. Consensus view: the management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 335–7.

Jürg Barben¹, St. Gallen

Jürg Hammer², Basel

¹ Pneumologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

² Pneumologie und Intensivmedizin, Universitäts-Kinderklinik beider Basel

Kommentar:

Akute Bronchiolitis – wie behandeln die Schweizer Pädiater?

Dieser Artikel gibt uns Gelegenheit, einen Kommentar zur Behandlung der akuten Bronchiolitis in der Schweiz anzubringen.

Beim Durchlesen dieses Textes fällt einem auf, dass die Behandlung der akuten Bronchiolitis durch die Schweizer Kinderärzte, seien sie im Spital, als Mitglied der Schweizerischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Pneumologie oder in der Praxis tätig, keineswegs einheitlich ist. Diese Mannigfaltigkeit ist verständlich, ist doch keine Behandlung den anderen überlegen; Studien zur Wirksamkeit sowie vergleichende Studien fehlen nicht ^{1) 2) 3) 4)}. Weder Bronchodilatoren (mit Atropinwirkung oder beta 2-Stimulatoren), weder Theophyllin noch topisch oder systemisch wirkende Steroide bringen in der akuten Phase Erleichterung. Höchstens mit dem Vernebler verabreichtes Adrenalin verbessert die Situation; es gibt jedoch wenig Gründe, welche die systematische Anwendung dieser Droge rechtfertigen. Die Literaturangaben zeigen, dass ausser einer sorgfältigen Beurteilung der klinischen Situation (Erfassung von Risikogruppen, Differentialdiagnose, klinische und oxymetrische Messung des Schweregrades der Atemnot), Verabreichung von Sauerstoff, Absaugen der oberen Luftwege und adäquater Flüssigkeitszufuhr, es keine zusätzliche medikamentöse Behandlung gibt, deren Wirksamkeit bewiesen wäre. Ein «Minisymposium» ⁵⁾ zu diesem Thema hat einen sehr schönen Überblick gebracht, nicht nur in Bezug auf die aktuelle Behandlung, sondern auch bezüglich Prävention bei Risikokindern.

Diese Feststellung zwingt uns, unsere Behandlungsstrategie zu überdenken und zu-

zugeben, dass die verschiedenen therapeutischen Ansätze nicht nur unnötig, sondern auch kostentreibend sind. Wir sollten deshalb den Mut aufbringen, darauf zu verzichten diese wenig wirksamen Behandlungen anzubieten, deren einzige Wirkung möglicherweise darin besteht, uns das Gefühl «etwas zu tun» und ein gutes Gewissen zu geben. Um uns behilflich zu sein, unser therapeutisches Ungestüm zu zügeln, scheint mir die Idee, schweizerische Richtlinien zu publizieren ausgezeichnet und ich kann die Autoren dieses Artikels nur aufmuntern, in naher Zukunft in diesem Sinne zu handeln.

Literaturhinweise:

- 1) Do bronchodilators have an effect on bronchiolitis? Crit.Care 2002; 2:111-2
- 2) Randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalised for acute viral bronchiolitis. J. Pediatr. 2002; 6:818-824
- 3) Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database. Syst. Rev. 2002; 1: CD1279.
- 4) Short term effects of adrenaline in bronchiolitis. Arch Dis Child. 2002; 4: 1275-9
- 5) Mini symposium RSV. Paediatric Respiratory Reviews 2000; 1: 215-220

Stéphane Guinand, Genf

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Korrespondenz:

Dr Stéphane Guinand
Spécialiste FMH en pédiatrie
1, rue Emile-Yung, 1205 Genève
e-mail: sguinand@bluewin.ch

Generelle Varizellenimpfung in der Schweiz?

La version française de cet article est parue dans Paediatrica (Vol. 13, No. 6, 2002, p. 12–17)

Zusammenfassung

Der Impfstoff gegen Varizellen existiert und ist in der Schweiz verfügbar. Er hat eine nachgewiesene Immunogenität und Schutzwirkung. Seine Reaktogenität ist gering und kein Hindernis für einen mehr als bisher verbreiteten Gebrauch (selektiver Einsatz, besonders bei immungeschwächten Kindern).

Die generelle Impfung des Kleinkindes (nach dem 1. Geburtstag) wird in verschiedenen Ländern empfohlen, so etwa in den USA. Allerdings bestehen mehrere Ungewissheiten (Dauer des Impfschutzes bei nicht mehr bestehender Zirkulation des Wildvirus; Notwendigkeit einer sehr hohen Deckungsrate (> 90%), um die Zirkulation des Wildvirus zu unterbinden; initiale paradoxe Wirkung auf die Inzidenz des Herpes zoster (Gürtelrose) mit Verursachung einer grösseren, lang andauernden Epidemie bei nicht geimpften Personen).

Es ist berechtigt, einer Varzellenerkrankung beim Erwachsenen im Allgemeinen – und bei Schwangeren im Speziellen – vorzubeugen zu wollen. Gründe hierfür sind der höhere Schweregrad in dieser Altersgruppe und die oft schweren fötalen oder neonatalen Komplikationen ohne verfügbare adäquate Behandlung.

Die Prävention der Varizellen des Erwachsenen kann durch eine generelle Impfung der Präadoleszenten erreicht werden (10 bis 12 Jahre). Die Wahl dieser Altersgruppe basiert auf den Tatsachen, dass eine einzige Dosis vor dem 13. Geburtstag notwendig ist und in der Schweiz die Anzahl

seronegativer Personen minimal und ab dem Alter von 10 Jahren konstant ist.

Obwohl es sich um eine generelle Impfung des Präadoleszenten handelt, ist es notwendig, die Personen zu identifizieren, welche nach dem Alter von 10 Jahren zu den 4% Seronegativen in der Bevölkerung gehören. Damit kann die enorme Vergeudung an Zeit und Mitteln verhindert werden, welche eine systematische Impfung aller Präadoleszenten in der Schweiz darstellen würde (80 000 Personen pro Jahr).

Drei Methoden zur Identifikation der Impfkandidaten werden erwogen: «alleinige Serologie» (und Impfung der seronegativen Personen), «alleinige Anamnese» (und Impfung der Personen ohne gesicherte Varizellenanamnese), «Anamnese und Serologie bei Personen ohne gesicherte Varizellenanamnese» (und Impfung der seronegativen Personen). Diese drei Vorgehensweisen unterscheiden sich in ihrer Anwendungseinfachheit und in ihrer Genauigkeit in der Identifikation der Impfkandidaten.

Die Wahl der für die Schweiz adäquatesten Methode ist noch nicht erfolgt. Die finanziellen Implikationen jeder Variante werden zurzeit untersucht.

Soll in der Schweiz eine generelle Varizellenimpfung eingeführt werden? Falls ja, welches wäre die Alterszielgruppe? Diese Fragen sind berechtigt, wenn man bedenkt, dass die Varizellenimpfung seit über 20 Jahren existiert, dass der Impfstoff in der Schweiz seit 1985 verfügbar ist und dass seine Wirksamkeit erwiesen ist.

Der Impfstoff und seine Qualitäten

Der Varizellen Impfstoff wurde in den 70er Jahren vom japanischen Biologen M. Takahashi entwickelt. Der heute in der Schweiz verfügbare Impfstoff wie auch derjenige welcher in den USA eingesetzt wird, sind praktisch mit der von M. Takahashi erstmals entwickelten Vakzine identisch. Alle drei enthalten eine OKA genannte attenuierte Lebendvakzine (nach dem Namen des Jungen, bei welchem ursprünglich der Virus isoliert wurde). Von Bedeutung ist, dass diese Vakzine anfangs speziell für immundefiziente Patienten entwickelt wurde, hauptsächlich für Kinder, die unter Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie standen. Für solche Patienten ist eine Varzellenerkrankung weiterhin eine schwere und potenziell tödlich verlaufende Erkrankung.

Die meisten Studien, welche auf einen generellen Einsatz dieser Vakzine ausgerichtet waren, sind in den USA durchgeführt worden. Sie haben klar ergeben, dass der Impfstoff immunogen ist, eine Schutzwirkung hat und wenige Reaktionen auslöst. Diese Vakzine scheint also alle notwendigen Qualitäten für eine generelle Verwendung zu besitzen. Sie ist daher seit 1996 im amerikanischen Routine-Impfplan eingeführt worden: systematische Impfung der Kleinkinder, Nachholimpfung der älteren Kinder und Jugendlichen¹⁾.

Immunogenität

Die Vakzine ist beim Kind zwischen 12 Monaten und 12 Jahren sehr immunogen. Eine Einzeldosis induziert in dieser Altersgruppe eine Serokonversion mit schüt-

zudem Antikörpertiter zwischen 95,7% (12–13 Jahre) und 98,8% (12–36 Monate). Bei unter 12 Monate alten Säuglingen ist die Serokonversion nach einer einzigen Dosis hoch (97,5% 9–11 Monate), jedoch ist der erreichte Titer ungenügend. Beim älteren Kind und Erwachsenen sind zwei Impfdosen notwendig damit 100% Serokonversion mit einem schützenden Antikörpertiter erreicht werden²⁾.

Die Dauer der immunogenen Wirkung wurde durch mehrere Arbeiten belegt und erstreckte sich von minimal 5 bis maximal 20 Jahre^{3)–7)}.

Schutzwirkung

Die Wirksamkeit des Schutzes der Vakzine gegen Varizellen wurde auf verschiedenen Ebenen verifiziert.

Die amerikanische «Northern California Kaiser Permanente» HMO, welche seit 1996 die nationale Empfehlung der generellen Impfung der Kleinkinder anwendet, hat 7000 Kinder im Alter von 12 bis 24 Monaten geimpft. In dieser Kohorte war die gemessene Schutzwirkung 83%⁸⁾. Von Bedeutung ist auch die Tatsache, dass die Varizellen Inzidenz bei den älteren (5–19 Jahre) nicht geimpften Kindern derselben HMO rückgängig war. Dies lässt ein Phänomen von Gruppenschutz vermuten⁹⁾. Eine Studie, die von März 1997 bis November 2000 Kinder zwischen 13 Monaten und 16 Jahren untersuchte, zeigte eine Schutzwirkung von 85% (95% CI: 78–90%); zudem zeigten 12% eine attenuierte Varizellenerkrankung⁹⁾. Es kann daher gesagt werden, dass die Impfung 97% der Patienten (95% CI: 93–99%) gegen eine schwere und

mittelschwere Varzellenerkrankung sowie 85% gegen jegliche Varzellenerkrankung (alle Schweregrade) schützte. Dieser Anteil von 85% ist in Wirklichkeit ein Mittelwert, welcher eine gewisse Heterogenität in dieser Altersklasse beinhaltet: 79% unter 5 Jahren, 89% zwischen 5 und 10 Jahren sowie 92% über 10 Jahre.

Eine andere Studie, welche von Februar 1996 bis August 1997 eine Kleinkinderpopulation in Kinderhorten und Kindergärten untersuchte, ergab eine Schutzwirkung gegen Varizellen (alle Schweregrade) von 83% (95% CI: 69–91%)¹⁰⁾.

In einer der Pilotregionen (*West Philadelphia County*) der generalisierten Varizellenimpfung in den USA wurde zwischen Januar 1995 (vor Einführung der generalisierten Impfung) und Dezember 2000 ein Rückgang von 79% der Varizelleninzidenz bei Kleinkindern beobachtet¹¹⁾.

Es bestehen erste Hinweise, dass die generalisierte Varizellenimpfung von Kindern ebenfalls zu einer Verminderung des Herpes Zoster (Gürtelrose) bei geimpften Kindern führt. In der Tat war die erhobene Inzidenz der Gürtelrose in der geimpften Kohorte der genannten *Northern California Kaiser Permanente* 9/100 000/Jahr anstatt der erwarteten Inzidenz von 34/100 000/Jahr, welche aufgrund von Beobachtungen vor Einführung der generalisierten Impfung errechnet worden war⁸⁾. Trotz der bedingten Vergleichbarkeit mit einer historischen Kohorte ist es möglich, in einer im Kleinkindesalter geimpften Population ein relatives Risiko für eine Gürtelrose von 0,23 (CI 95%: 0,10–0,48%) zu

berechnen. Wahrscheinlich ist die Abnahme des Risikos dieser Herpes-Zoster-Erkrankung an die Abnahme der Hautläsionen gebunden. Die gleiche Beobachtung wurde bei Kindern gemacht, welche wegen einer Leukämie geimpft worden waren.

Impfversager

Wie bereits erwähnt^{9),10)} werden Varizellen bei 83–85% der geimpften Individuen verhindert und bei 12% attenuiert. Attenuierte Varizellen werden als «breakthrough diseases» bezeichnet, um diese von den vollständigen Impfversagern (3–5%) zu unterscheiden. Folgende Faktoren sind als Risikofaktoren für Impfversagen (Attenuation und vollständiges Versagen) identifiziert worden: Impfung vor dem Alter von 15 Monaten, Immundefizit, intrafamiliäre Ansteckung, Virenimpfdosis ungenügend¹²⁾.

Reaktogenität

Die Varizellenvakzine wird in der Regel gut vertragen. Ein Erythem und Schmerzen an der Einstichstelle, welche durch die Injektion per se und nicht durch den Impfstoff bedingt sind, werden in 15–20% der Fälle beobachtet. Ein kurz andauernder Status febrilis wird bei ungefähr 15% der Geimpften beobachtet. Ein windpockenartiger Ausschlag wird bei 4% festgestellt. Dieser tritt 7 bis 21 Tage nach der Impfung in Form von etwa 10 Bläschen auf. Falls mehr als 30 Bläschen oder diese innerhalb von 7 Tagen nach Impfung auftreten, handelt es sich um eine interkurrente Varizellenerkrankung. Gelegentlich besteht der postvazinale Ausschlag nur aus 2–4 Bläschen, welche gruppiert um die Einstichstelle auftreten¹³⁾.

Generelle Impfstrategien und ihre Folgen

A priori sind zwei generelle Impfstrategien möglich. Kleinkinder können in einem Alter geimpft werden, in welchem die meisten noch nicht mit Varizellen in Kontakt gekommen sind. Adoleszente können geimpft werden, damit verhindert wird, dass sie das Erwachsenenalter nicht immun erreichen und eine potenziell schwerere Form von Varzellenerkrankung durchmachen. Die Impfung der Kleinkinder zielt auf eine Eliminierung der Varizellen und langfristig der Gürtelrose hin. Die Impfung der Adoleszenten dagegen versucht alleinig Varizellen der Erwachsenen und deren Komplikationen zu verhindern.

Die zwei Strategien haben vorhersehbare gegensätzliche Folgen: erstere führt zur Unterdrückung der Verbreitung des Wildvirus (vorausgesetzt, dass eine genügend hohe Durchimpfungsrate erreicht wird) und auch zur Unterdrückung der Erhaltung des Immunschutzes durch wiederholte Virusexposition; zweitere führt zur Erhaltung der Virusverbreitung und der Bevölkerungsimmunität. Die Erhaltung dieser Immunität ist sehr wichtig: sie verhindert die Reaktivierung des nach primärer Varzellenerkrankung in den posterioren Ganglienzellen latenten Varizella-Zoster-Virus. Tatsächlich wurde nachgewiesen, dass Erwachsene, welche regelmässigen Kontakt mit Kindern haben, ein vermindertes Risiko für Gürtelrose haben (relatives Risiko 0,75)¹⁴. Diese Beobachtung wird auch durch die Feststellung eines verminderten Gürtelrose-risikos bei japanischen Kinderärzten gestützt.

Ungewissheiten einer generellen Kleinkind-Impfung

Trotz der genannten, nicht zu bezweifelnden Qualitäten einer generellen Kleinkind-Impfung bestehen weiterhin bestimmte Ungewissheiten.

1. Die Studien, welche eine andauernde Wirkung der Immunogenität nachweisen^{3) 4) 5) 6) 7)}, wurden in Populationen durchgeführt, in welchen noch eine hohe Varizellenprävalenz bestand und in denen der Wildvirus stark verbreitet war. Dieser hatte daher wahrscheinlich einen gewichtigen Anteil am Erhalt der Immunität.
2. Obwohl die pathophysiologischen Kenntnisse des Verhaltens des Varizella-Zoster-Virus beim Menschen und die ersten Beobachtungen bei geimpften Kindern⁸⁾ letztendlich die Voraussage einer Abnahme der Gürtelrose ermöglichen, zeigt eine Modellhochrechnung zu den Folgen nach genereller Kleinkindesimpfung, dass nach Einführung der generellen Impfung mit genügend hoher Durchimpfungsrate, um die Verbreitung des Wildvirus zu unterbinden, eine Epidemie von Gürtelrose 50% der Bevölkerung von 10 bis 44 Jahren (ungeimpft!) betreffen und 50 Jahre andauern würde¹⁴. Eine solche Epidemie wäre durch die fehlende periodische Erneuerung des Impfschutzes verursacht, welche bisher durch den wiederholten Kontakt der Bevölkerung mit dem Wildvirus möglich war.

3. Die kritische Durchimpfungsrate (= notwendige Impfungsrate, um das Zirkulieren des Wildvirus zu verhindern) ist sehr hoch (97%)¹⁵. In zahlreichen Industrieländern, und besonders in der Schweiz, scheint eine solche Rate nicht erreichbar.

Varzellenerkrankung in der Schweiz: Standortbestimmung bei Kindern

Inzidenz

Da Varizellen nicht meldepflichtig sind, wurde 1998 durch das Sentinella-System eine spezielle Erhebung durchgeführt. Daraus resultierte, dass zirka 60 000 Fälle pro Jahr auftreten, der Grossteil (84%) bei Personen unter 15 Jahren⁶. Diese Zahlen sind wahrscheinlich eine Unterschätzung, welche durch Seroprävalenzstudien korrigiert wird. In einem Kollektiv von 1788 Jugendlichen zwischen 13 und 15 Jahren, welche in verschiedenen Regionen der Schweiz wohnten, fanden Heining et al. eine Seroprävalenz von 96,5% (95% CI: 95,7–97,4%)¹⁷. Diese Beobachtung wurde durch jene von Aebi et al. im Kanton Bern bestätigt: die Seroprävalenz bei Kindern zwischen 12 und 16 Jahren war 96,1% (95% CI: 93,7–98,5%)¹⁸.

Schweregrad

Der Schweregrad von Varzellenerkrankungen kann in der Schweiz nur durch die Erhebungen von Hospitalisationen bewertet werden. Die jährliche Anzahl pädiatrischer Hospitalisationen wegen Varizellen wird auf 70¹⁹ bis 77 (Extrapolation auf 12 Monate der von der *Swiss Pediatric Surveillance Unit* zwischen April und September 2000 erhobenen Daten²⁰) geschätzt. Die Mehr-

heit dieser Hospitalisationen (zwischen 50²¹⁾ und 58²⁰⁾ sind durch Varizellen per se motiviert. Bei den verbleibenden handelt es sich um Varizellen, welche im Verlauf einer anders motivierten Hospitalisation auftreten. Erstere sind bei immunkompetenten Kindern etwas häufiger (34²⁰⁾ als bei immungeschwächten (24²⁰ bis 27²¹⁾). Bei immunkompetenten Kindern ist die häufigste Komplikation, die zur Hospitalisierung führt, eine transitorische Zerebellitis (75%), selten eine haemorrhagische Form oder eine kutane Superinfektion²²⁾. Sehr schwere Verläufe sind extrem selten.

Varzellenerkrankung in der Schweiz: Standortbestimmung bei Erwachsenen

Die Inzidenz von Varizellen bei Erwachsenen wird auf zirka 9600 Fälle pro Jahr geschätzt¹⁶⁾. Diese relativ kleine Fallzahl generiert jedoch gleichviele Hospitalisationen (70¹⁹⁾) wie die sehr grosse Fallzahl bei Kindern. Daraus lässt sich für Erwachsene ein 25-mal grösseres relatives Risiko für eine Hospitalisation als bei Kindern berechnen. Verwendet man die Zahlen der medizinischen Abteilungen des CHUV (ausser Gynäkologie-Geburtshilfe) und extrapoliert diese auf die gesamte Schweiz, ergibt dies folgende Resultate: 7,6 Fälle von Meningitis pro Jahr, 1,6 Enzephalitis, 26,6 Pneumopathien, 3,8 andere Komplikationen, 30,4 Hospitalisationen ohne Varizellenkomplikationen. In der CHUV-Kasuistik betrifft die Mehrheit der Erwachsenenhospitalisationen im Zusammenhang mit Varizellen (89%) Personen im Alter von 16 bis 49 Jahren²³⁾. Die Beobachtungen des Departements für Gynäkologie-Geburtshilfe des CHUV ergeben für

den Kanton Waadt eine Varizelleninzidenz von 0,04% während der Schwangerschaft²⁴⁾. Diese Zahl ist vergleichbar mit denjenigen von internationalen Beobachtungen und erlaubt eine Inzidenz von 32 Fällen pro Jahr zu prognostizieren. Die Risiken einer Varzellenerkrankung während der Schwangerschaft sind dreifach: erhöhter Schweregrad für die Mutter (Erwachsenenrisiko erhöht durch die Schwangerschaft), kongenitales Varzellensyndrom und perinatale Varzellenerkrankung.

Generelle Varzellenimpfung in der Schweiz?

Diese Frage beinhaltet drei verschiedene Aspekte, welche nacheinander diskutiert werden:

1. Was wollen wir betreffend Varizellen verhindern?
2. Welche Strategie müssen wir wählen, um diese Ziele zu erreichen?
3. Wie wird die gewählte Strategie praktisch durchgeführt?

Was wollen wir betreffend Varizellen verhindern?

Wegen der genannten epidemiologischen Beobachtungen ist es berechtigt, Varizellen beim Erwachsenen im Allgemeinen, und bei Schwangeren im Speziellen, vorbeugen zu wollen. Gründe sind der höhere Schweregrad in dieser Altersgruppe und die oft schweren fötalen oder neonatalen Komplikationen ohne verfügbare adäquate Behandlung. Die Prävention von Varizellen beim immungeschwächten Kind ist wegen des Potenzials eines sehr bösartigen Verlaufes unverzichtbar.

Die Prävention von «gewöhnlichen» Varizellen beim gesunden Kind ist wegen des gutartigen Verlaufes nicht prioritär. Allerdings könnte sie aufgrund sozioökonomischer Gründe gerechtfertigt werden, wie dies in den USA wegen grosser Fallzahlen (kranke Kinder mit zur Pflege des Kindes «immobilisierten» Eltern) der Fall ist. Die Varizellenkomplikationen beim gesunden Kind sind zu selten und insgesamt eher gutartig, als dass daraus um jeden Preis eine Präventionsforderung abgeleitet werden könnte.

Welche Strategie müssen wir wählen, um unsere Ziele zu erreichen?

Die Strategie einer generellen Impfung des Kleinkindes würde die Prävention aller Komplikationen in allen Altersgruppen ermöglichen. Jedoch sind nicht alle darin enthaltenen Ziele bei uns prioritär. Zudem sind die Ungewissheiten, welche mit den Bedingungen und Folgen einer generellen Impfung verbunden sind (siehe oben), gross genug, um diese Strategie nicht geradewegs zu wählen.

Die Strategie einer generellen Impfung der Adoleszenten wäre ausreichend, eines der Ziele, die Prävention von Varizellen beim Erwachsenen und der Folgen auf Fötus oder Neugeborenes bei Varizellen während der Schwangerschaft, zu erreichen. Die Prävention von Varizellen bei immungeschwächten Kindern verlangt die Beibehaltung einer selektiven Impfung von Patienten dieser Kategorie.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass die generelle Impfung der Adoleszenten und die Beibehaltung der selektiven

Impfung die beste Strategie ist, die gesteckten Ziele zu erreichen.

Wie wird die gewählte Strategie praktisch durchgeführt?

Wie bereits erwähnt, ist ein ausreichender Impfschutz nur durch die Verabreichung von zwei Impfdosen bei Personen von 13 und mehr Jahren erreichbar. Vorzugsweise ist deshalb das Zielalter auf die Präadoleszenten (10–12 Jahre) auszurichten, da in diesem Alter eine einzige Dosis genügt. Dies ist durchaus möglich, da Seroprävalenzstudien zeigen, dass der maximale Anteil von seropositiven Personen (> 96%) im Alter von 10 Jahren erreicht wird und Jahre über dieses Alter hinaus konstant bleibt¹⁸⁾.

Obwohl es sich um eine generelle Impfung handelt, kann es nicht in Frage kommen, alle Präadoleszenten systematisch zu impfen, wenn man bedenkt, dass mindestens 96% Varizellen bereits vor der Impfung durchgemacht haben dürfen^{17) 18)}. Das Problem ist daher, die 4% Präadoleszenten zu identifizieren, welche Varizellen vor dem Alter von 10 Jahren noch nicht gehabt haben!

Tabelle 1: Anzahl Interventionen je nach Methode zur Identifikation der Impfkandidaten

	Anzahl Impfungen			Anzahl Tests	
	durchgeführt	unnötig	verpasst	durchgeführt	unnötig
alleinige Serologie	3200	—	—	80 000	76 800
alleinige Anamnese	11 200	8300	1400	—	—
Anamnese & Serologie	2900	—	1400	11 200	—

In diesem Zusammenhang bestehen die nachstehend ausgeführten drei Möglichkeiten, welche in *Tabelle 1* zusammengefasst sind. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf eine Jahreskohorte von 80 000 Präadoleszenten (entsprechend den Geburten pro Jahr in der Schweiz).

1. Systematische serologische Kontrolle der Präadoleszenten und Impfung der seronegativen Personen (Variante «alleinige Serologie»).

Diese Methode hat den Vorzug, dass die Impfung nur den Personen (3200) angeboten wird, die sie tatsächlich benötigen. Allerdings beruht sie auf einer sehr grossen Anzahl von Blutentnahmen (80 000) mit den daraus resultierenden Kosten, Diagnoseproblemen und Fehlermöglichkeiten.

2. Systematische Anamnese (mit den Müttern!) und Impfung der Präadoleszenten ohne gesicherte Anamnese für Varizellen (Variante «alleinige Anamnese»).

Zieht man in Betracht, dass in der Schweiz 14% der Varizellenanamne-

sen der Personen zwischen 9 und 18 Jahren negativ oder unsicher sind²⁵⁾, würde diese Methode zu 11 200 Impfungen führen. Die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven Anamnese ist 2% und diejenige einer falsch negativen 74%²⁵⁾, was zu 1400 verpassten Impfmöglichkeiten und zu 8300 nicht notwendigen Impfungen führen würde. Trotz der Kombination von verpassten Impfmöglichkeiten und unnötigen Impfungen hat diese Vorgehensweise den Vorzug der Einfachheit und wurde deshalb in Deutschland vor wenigen Monaten eingeführt.

3. Systematische Anamnese (mit den Müttern!), serologische Kontrolle der Personen mit unsicherer oder negativer Anamnese, anschliessend Impfung der tatsächlich seronegativen Präadoleszenten (Variante «Anamnese und Serologie»).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine unsichere oder negative Anamnese serologisch bestätigt wird, ist 26%²⁵⁾. Diese Vorgehensweise würde zu 2900 Impfungen von Präadoleszenten führen. Diese Variante ist genauer als Variante 2, weil die unnötigen Impfungen vermieden würden. Allerdings würde sie ebenfalls wegen falsch positiven Anamnesen zu 1400 verpassten Impfmöglichkeiten pro Jahr führen. Zudem ist sie wegen der mehrschichtigen Entscheidungsebenen komplexer. Andererseits würde diese Methode, da nur auf die tatsächlich notwendigen Impfungen ausgerichtet, wahr-

scheinlich positiv von Eltern angenommen werden, welche die Anzahl Impfungen limitieren möchten.

Die Anzahl Interventionen, welche mit jeder dieser Varianten assoziiert ist, wird in *Tabelle 1* zusammengefasst. Es wird klar verdeutlicht, dass die drei Vorgehensweisen sich in ihrer Anwendungseinfachheit und ihrer Genauigkeit die Kandidaten zu identifizieren unterscheiden. So ist die erste Variante («alleinige Serologie») die genaueste Methode, da alle Präadoleszenten geimpft würden, die eine Impfung wirklich bräuchten – und nur solche. Andererseits beinhaltet diese Variante die komplizierteste Logistik.

Die einfachere zweite Variante («alleinige Anamnese») würde ihr Ziel erreichen, indem sie 98% der noch nicht immunen Präadoleszentenpopulation impfen würde. Hingegen würden jedes Jahr 1400 Jugendliche nicht immun ins Erwachsenenalter kommen und somit mit der Zeit ein gewichtiges Kontingent von anfälligen Personen darstellen.

Die dritte Methode («Anamnese und Serologie») ist ein Mittelweg bezüglich Komplexität der Logistik und Genauigkeit. Sie würde das Ziel einer Immunisation der Präadoleszentenpopulation gleich gut, aber nicht besser wie die zweite Variante erreichen.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die für die Schweiz adäquateste Variante noch nicht bestimmt. Besonders der finanzielle Aspekt muss auch berücksichtigt werden. Die Studien, welche die Kosten der verschie-

denen Varianten vergleichen, werden zurzeit erarbeitet. Auch das Ausmass der Akzeptanz der Varianten bei den praktizierenden Ärzten, Kinderärzten und Allgemeinmedizinern muss evaluiert werden. Es ist zudem von Bedeutung hervorzuheben, dass der behandelnde Arzt mit seiner Kenntnis von persönlicher und Familienanamnese am besten in der Lage ist, die Folge einer falsch positiven Anamnese zu «korrigieren» und damit die verpassten Impfungen zu reduzieren.

Referenzen

- 1) Centers for Disease Control. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996; 45: 1–36.
- 2) Archives Glaxo SmithKline.
- 3) Zerboni L & al. J Infect Dis 1998; 177: 1701–4.
- 4) Johnson CE & al. Pediatr Res 1992; 31: 165A (Abst 977).
- 5) Clements DA. Infect Clin North Am 1996; 10: 617–29.
- 6) Ozaki T & al. Vaccine 2000; 18: 2375–80.
- 7) Asano Y & al. Pediatrics 1994; 94: 524–6.
- 8) Black S & al. ESPID 2002; abst.
- 9) Vaquez M & al. N Eng J Med 2001; 344: 955–60.
- 10) Clements DA & al. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1047–50.
- 11) Sweward JF & al. New Eng J Med 2002; 287: 606–11.
- 12) Lim YJ & al. Arch Dis Child 1998; 79: 478–80.
- 13) Weibel R & al. N Eng J Med 1984; 310: 1409–15.
- 14) Brisson M & al. Vaccine 2002; 20: 2500–7.
- 15) Halloran ME. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 631–56.
- 16) Zwahlen M & al. In Rapport Sentinella 1998. OFSP 1999.
- 17) Heining U & al. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 775–8.
- 18) Aebi C & al. Vaccine 2001; 19: 3097–103.
- 19) Statistiques VESKA/H+ 1993–1996.
- 20) Heining U & al. Bull OFSP 2001; N° 36: 656.
- 21) Extrapolation à la Suisse de la casuistique du CHUV-HEL 1999–2000.
- 22) Statistiques CHUV-HEL 1999–2000.
- 23) Statistiques CHUV 1991–2001.
- 24) Dr Y. Vial, communication personnelle.
- 25) Baer G & al. ICAAC 2001; abst G-1549.

Bernard Vaudaux, Lausanne

Claire-Anne Siegrist, Genève

Übersetzung: Pietro Scalfaro, Lausanne

Korrespondenzadresse:

Dr B. Vaudaux
Av. de la Gare 7, 1003 Lausanne
E-Mail: bernard.vaudaux@bluewin.ch

Traitement de la fièvre de l'enfant

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 6, 2002, S. 45-49)

Introduction

La fièvre est un des symptômes cardinaux en pédiatrie et représente souvent une cause de consultation en cabinet et à l'hôpital. La plupart du temps elle est causée par des maladies infectieuses avec une évolution spontanément favorable. Cependant la survenue de températures fébriles est souvent source de craintes et d'angoisses non seulement quant à la cause de la fièvre, mais également concernant les risques éventuels de la fièvre en elle-même. Ces circonstances rendent parfois difficile un emploi rationnel des mesures antipyrétiques. Dans ce texte sont résumés quelques bases du traitement de la fièvre de l'enfant dans le but de formuler les meilleures options possibles concernant le traitement antipyrétique des enfants et adolescents autrement en bonne santé. Les diverses causes et formes de fièvres possibles, la valeur diagnostique de l'évolution de la fièvre et en particulier la démarche diagnostique pour exclure une cause grave de fièvre ne sont pas discutées ici.

Bases

Définitions

La **fièvre** consiste en une augmentation, **réglée** par des cytokines, de la température corporelle centrale (par un changement de la valeur cible de la thermorégulation) au delà des fluctuations circadiennes normales. Cette définition souvent utilisée reflète les mécanismes physiopathologiques conduisant à la fièvre, en particuliers la présence de mécanismes de régulation. Dans la pratique clinique ce-

pendant cette définition n'est pas utile, en particulier vu l'absence de donnée quantitative. Compte tenu de ceci, on définit simplement un état fébrile par une température rectale $> 38^{\circ}\text{C}$, respectivement axillaire $> 37.5^{\circ}$. Pour la mesure effectuée dans le conduit auditif externe (thermomètre infrarouge auriculaire) les valeurs suivantes sont considérées comme limites supérieures de la norme: 38.0°C (0-2 ans), 37.8°C (3-10 ans), 37.6°C (> 10 ans). A noter que des différences selon l'appareil utilisé sont possibles.

Le terme **hyperpyrexie** décrit des états d'augmentation extrême de la température corporelle ($> 41.5^{\circ}\text{C}$) dans un contexte de **fièvre**. De pareilles températures ne sont

atteintes que rarement, souvent elles sont plutôt liées à des maladies du système nerveux central (hémorragies) qu'à des infections.

L'**hyperthermie** correspond à une augmentation non contrôlée de la température et elle est indépendante de la valeur cible de la thermorégulation hypothalamique. Elle doit être distinguée des causes, des risques et du traitement de la fièvre/hyperpyrexie. Les causes se trouvent dans des formes diverses de «coup de chaleur» (heat stroke en anglais), d'hyperthermie induite par des médicaments (anticholinergiques, neuroleptiques, anesthésiques) et de maladies métaboliques (hyperthyroïdie).

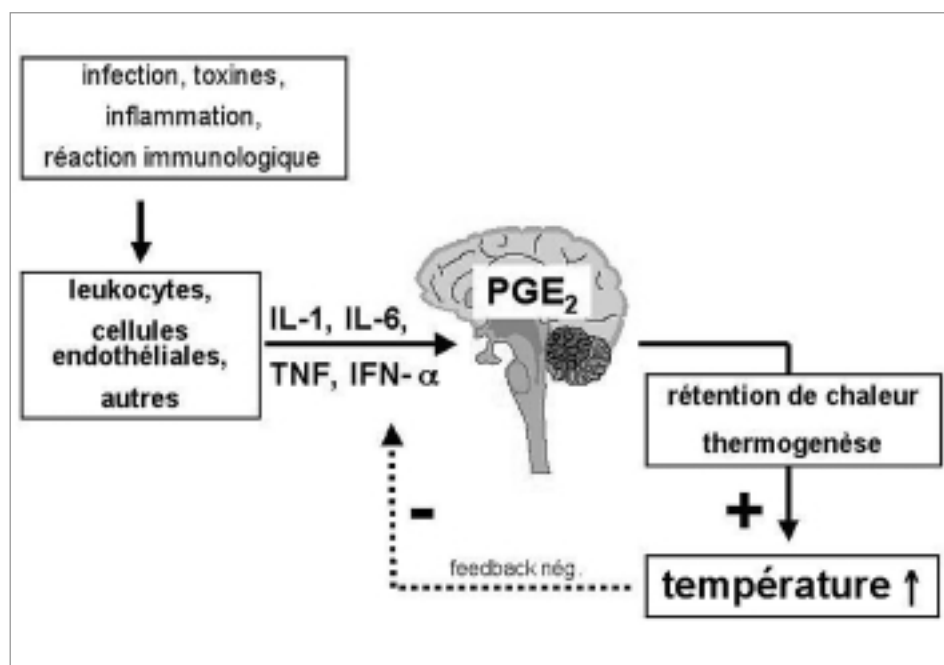


Figure 1: Mécanismes produisant une fièvre: les stimuli infectieux, toxiques, inflammatoires ou immuns induisent la production/libération de cytokines pyrogènes par les monocytes/macrophages, granulocytes, cellules endothéliales et mésenchymateuses (et autres). Ces cytokines augmentent la synthèse centrale de PGE₂ et ainsi l'augmentation de la valeur cible de la thermorégulation hypothalamique. La présence d'une différence positive entre valeur cible et température corporelle actuelle induit une thermogénèse et la rétention de chaleur. L'augmentation de la température corporelle est limitée par un feedback négatif. [IL, Interleukine; TNF, tumor necrosis factor; IFN, Interféron]

Physiopathologie

La réaction fébrile est souvent une partie des réactions de défense face à des infections; les causes non infectieuses de la fièvre sont plus rares. En simplifiant on peut représenter les stimuli divers (infectieux, toxiques, inflammatoires ou immunologiques) qui activent une réaction en chaîne (*figure 1*) avec production et libération de cytokines (nommés dans ce contexte souvent pyrogènes endogènes) qui finalement activent la cyclo-oxygénase produisant davantage de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. On pense que c'est la prostaglandine E2 (PGE₂) qui augmente la valeur cible du centre de thermorégulation hypothalamique. Ceci produit principalement une rétention de chaleur (vasoconstriction, modification du comportement [position corporelle, habillement]) et parfois des mécanismes de thermogenèse (métabolisme, frissons). Ces réactions sont maintenues jusqu'à ce que la nouvelle valeur cible de la température corporelle soit atteinte. Contrairement à l'hyperthermie il existe aussi des mécanismes de régulation (feedback négatif) qui limitent la montée de la température corporelle. Après normalisation de la valeur cible (soit par une évolution spontanée de la maladie, soit induite par des antipyrétiques) la thermogenèse est réduite et la libération de chaleur par une vasodilatation, la transpiration et le comportement est augmentée. La réaction fébrile à des stimuli divers n'est pas un phénomène phylogénétiquement nouveau. Elle n'est pas seulement mise en évidence chez les mammifères, mais aussi chez les reptiles, les poissons, les amphibiens et même certains invertébrés.

Traitement antipyrétique

L'origine du traitement antipyrétique n'est pas connue avec certitude. Les premières descriptions datent d'il y a plus de 3500 ans. Ainsi les Egyptiens utilisaient des feuilles de saule pour traiter des états inflammatoires et Hippocrate conseillait l'utilisation de l'écorce de saule comme antalgique après un accouchement et comme antipyrétique. Il existe aussi des documents historiques qui décrivent des méthodes pour rafraîchir et soulager les maladies fébriles.

Pharmacothérapie

Théoriquement les mesures thérapeutiques pourraient s'attaquer à tout niveau dans la «cascade de la fièvre» (*figure 1*). Cependant, les agents ayant leur place dans la pharmacothérapie sont principalement le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). La dénomination «anti-inflammatoires non-stéroïdiens» (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) regroupe un groupe chimiquement hétérogène qui réunit des substances ayant en commun un effet anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique. Le mécanisme d'action principal des AINS est l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. L'effet antipyrétique semble essentiellement être lié à une inhibition de la synthèse de PGE₂ (cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux). Ainsi la réduction (ou normalisation) de la valeur cible du centre de thermorégulation aboutit à une réduction de la température corporelle comme décrit plus haut.

Deux isoformes de la cyclo-oxygénase

(COX-1 et COX-2) ont été décrites jusqu'à présent. A la COX-2, comme forme inducible, a été imputée la production de prostaglandines dans les tissus inflammatoires; à la COX-1, comme forme constitutive, a été attribuée la production de prostaglandines liées aux mécanismes de régulation (cytoprotection gastro-intestinale, flux sanguin rénal, agrégation thrombocytaire etc.). Ainsi l'effet anti-inflammatoire des AINS a été imputé surtout à une inhibition de la COX-2, alors que beaucoup des effets secondaires des AINS ont été attribués à l'inhibition non spécifique de la COX-1. Un lien inversement proportionnel de causalité entre sélectivité pour la COX-2 et fréquence des effets secondaires a ainsi pu être démontré. Récemment il a cependant été démontré que cette schématisation n'est pas entièrement correcte. La COX-1 n'est pas exprimée uniquement sous forme constitutive dans la plupart des tissus, mais en partie elle est aussi induite de façon relevante dans les réactions inflammatoires. Il a également été démontré que la COX-2 présente des formes constitutives (reins, ovaires, utérus, cerveau, os). Ainsi il faut abandonner le concept simple selon lequel les effets thérapeutiques seraient liés à une inhibition de la COX-2 et les effets secondaires à celle de la COX-1. Ceci a été documenté dans la pratique clinique (comme par exemple la survenue d'effets secondaires rénaux des inhibiteurs sélectifs COX-2). Théoriquement les inhibiteurs COX-2 pourraient être utilisés comme antipyrétiques; cependant indépendamment de cette indication possible, ils **n'ont pas** encore été évalués de façon systématique et donc admis pour les patients pédiatriques.

Le spectre des effets secondaires possibles des AINS ne dépend pas uniquement de la substance active, mais aussi d'autres facteurs tels la maladie sous-jacente et la prise d'autres médicaments. En résumant on peut dire que les facteurs de risque suivants augmentent le risque de la survenue ou d'aggravation des effets secondaires dus aux AINS: anamnèse personnelle d'ulcères gastro-intestinaux, traitement concomitant avec des stéroïdes ou des anticoagulants, néphropathie préexistante, déshydratation. De plus il a été rapporté à plusieurs reprises l'association entre un traitement aux AINS et la survenue de fasciite nécrosante chez des patients avec une varicelle primaire. L'étude cas contrôle n'a cependant pas pu confirmer ceci. Par contre on a trouvé une association significative entre Infections invasives à Streptocoques du groupe A non-nécrosants et un traitement concomitant associant ibuprofen **et** paracétamol. La signification de ces données ne peut pas être appréciée de façon concluante, un lien de causalité n'étant pas établi. Il est possible que l'utilisation accrue d'antipyrétiques identifie des patients avec une évolution difficile et donc à plus grand risque pour des complications.

En raison de l'association avec le syndrome de Reye l'utilisation de salicylés est contre-indiquée pour traiter la fièvre lors d'infections chez l'enfant.

Contrairement aux AINS le paracétamol induit une inhibition centrale préférentielle de la cyclo-oxygénase. Ceci explique l'effet antipyrétique et antalgique dominant, alors que l'effet anti-inflammatoire est pratique-

ment inexistant, ainsi que les différences dans les effets secondaires.

Un des effets secondaires graves du paracétamol est son hépatotoxicité. Hormis un surdosage accidentel, on rapporte de plus en plus de cas d'hépatotoxicité malgré un dosage correct. Une toxicité augmentée du paracétamol est possible lors de maladie hépatique préexistante, lors de malnutrition sévère/«jeûne», lors d'administration répétée, et lors de médication avec des inducteurs du cytochrome P450 (p.ex. phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, isoniazide etc.).

En résumé il existe un grand nombre de médicaments pour traiter la fièvre chez l'enfant. Le paracétamol et l'ibuprofen sont les mieux documentés. Pour les autres substances il n'existe que peu de données. De façon générale le profil pharmacocinétique des antipyrétiques montre un effet plus rapide et plus soutenu lors d'administration orale en comparaison à une administration rectale; de plus on observe moins de variabilité intra- et inter-individuelle après une administration orale. Ainsi il est préférable d'utiliser la voie orale si des formes galéniques adaptées à l'âge existent. L'ibuprofen oral montre un effet antipyrétique plus soutenu en fonction de la dose en comparaison avec le paracétamol. Tous les deux atteignent un effet antipyrétique maximal $2\frac{1}{2}$ - 4 heures après l'administration orale. Avec un dosage répété, une efficacité comparable peut être obtenue. Pour le traitement de la fièvre (âge > 3 mois), on peut considérer les posologies orales suivantes: paracétamol 10-15 mg/kg q 4-6 h, au maximum 60-75 mg/kg/24 h re-

spectivement au maximum 4 gr/24 h. Ibuprofen 5-10 mg/kg q 6-8 h, au maximum 40 mg/kg/24 h respectivement au maximum 1800 mg/24 h. Lors de la présence de facteurs de risque pour les effets secondaires mentionnés plus haut, il faut réduire la dose maximale journalière.

Moyens physiques

Les moyens physiques qui réduisent la rétention de chaleur (habillement) et améliorent le dégagement de chaleur (compresses froides, bain, etc.) sont très répandues comme remèdes pour traiter les maladies fébriles. Cependant ils sont problématiques, en particulier pendant la phase de montée de la température. D'une part ils sont mal tolérés, d'autre part ils conduisent à une stimulation augmentée des mécanismes décrits (thermogenèse et rétention de chaleur) en raison de la différence accrue entre valeur cible et réelle de la thermorégulation! Ces moyens peuvent être utiles comme complément du traitement médicamenteux et après normalisation spontanée de la valeur cible pour aider un dégagement de chaleur plus efficace. La température corporelle se normalise ainsi plus rapidement. Les études randomisées disponibles ne montrent qu'un bénéfice modéré des moyens physiques dans le traitement de la fièvre. En résumant: utilisés soit seuls, soit en combinaison avec une pharmacothérapie pendant les premières 30-60 minutes du traitement médicamenteux ils peuvent être légèrement supérieurs. Par la suite cette différence diminue rapidement. Ces travaux démontrent aussi clairement un plus grand inconfort lié aux moyens physiques ainsi que chez certains enfants une haus-

se de la température corporelle survenant rapidement (rebond). Pour ces raisons rapportées dans la littérature, il est de plus en plus fréquemment recommandé de n'utiliser les moyens physiques que de façon restrictive dans le traitement de la fièvre. En cas d'utilisation, ils devraient être appliqués en complément du traitement médicamenteux, en respectant le bien-être du patient et de préférence lors de température très élevée (par ex. lors d'hyperpyrexie). La revue de 41 sites Internet contenant des recommandations pour les parents démontre cependant que plus de la moitié proposent l'application de moyens physiques, en général sans association d'antipyrétiques. Deux sites recommandent même les solutions alcooliques. Cette pratique est contre-indiquée depuis longtemps, étant donné ses risques possibles (inhalation de vapeurs d'alcool avec hypoglycémie consécutive, coma et même décès).

Dans le traitement de l'hyperthermie les moyens physiques continuent à avoir une place très importante; en raison de la pathogenèse différente par rapport à la fièvre; les antipyrétiques (inhibiteurs de la cyclooxygénase) n'ont pas d'effet dans cette situation!

Indication

A la question sur l'indication au traitement de la fièvre il n'est guère possible de répondre de façon conclusive. Le traitement systématique de tout état fébrile se justifierait si l'augmentation limitée de la température corporelle avait en soi des conséquences négatives et que le traitement pourrait les empêcher ou les diminuer.

Aucune des ces assomptions n'a été prouvée. Au contraire, des indices démontrent que l'augmentation de la température corporelle fait partie des mécanismes de défense et pourrait favorablement influencer l'évolution des maladies infectieuses. A l'encontre de ceci se trouve l'opinion répandue que la fièvre pourrait être nocive et qu'elle nécessite donc un traitement. Le terme de «phobie de fièvre» a été créé dans la littérature. Hormis les peurs non spécifiques liées à la fièvre, il est souvent discuté pour l'indication à un traitement antipyrétique systématique du risque de convulsions fébriles chez les enfants en âge concerné, ainsi que sa possible utilité diagnostique (distinction entre causes banales et graves de la fièvre selon la réponse aux antipyrétiques). Chez les enfants ayant eu une convulsion fébrile simple le traitement systématique (paracétamol) n'a cependant pas prévenu la survenue de nouvelles convulsions ni diminué leur fréquence. Cette conclusion est faite par plusieurs auteurs et elle a été retenue dans le rapport technique de l' American Academy of Pediatrics. Il est certainement difficile de conseiller une retenue dans l'emploi des mesures antipyrétiques dans cette situation particulière. En plus, ces chiffres statistiques ne peuvent pas exclure une utilité éventuelle dans un cas particulier. Mais la notion d'une efficacité limitée pour prévenir des nouvelles convulsions peut aussi aider à déculpabiliser lors de récurrences.

Il n'est pas possible de conclure sur la gravité de la cause de la fièvre lors d'une réponse à un antipyrétique. Ces médicaments sont également efficaces lors de bactériémie/sepsis.

Au total on ne trouve pas des critères solides pour un emploi obligatoire des antipyrétiques chez des enfants par ailleurs en bonne santé. En particulier il n'est pas possible de déterminer une valeur seuil de la température, à partir de laquelle une indication ferme pourrait être posée. L'indication pour l'emploi des antipyrétiques doit tenir compte du confort du patient et des variations intra- et interindividuelles. Cette attitude tient également compte du fait que beaucoup des maladies sont associées à des symptômes d'accompagnement tels céphalées, douleurs articulaires et musculaires qui ne sont pas nécessairement corrélées à la température corporelle, mais induisent néanmoins un inconfort et justifient donc un traitement.

Finalement il a été supposé qu'un effet négatif de la fièvre (par l'augmentation du métabolisme) est présent lors de maladies de base plus graves (cardiovasculaires, pulmonaires). Mais on n'a pas pu démontrer un effet positif d'un traitement antipyrétique dans pareilles situations. L'indication peut néanmoins être posée plus largement pour ces cas.

Le *tableau 1* présente les points résumant les données et notions actuelles concernant le traitement antipyrétique.

Résumé

La fièvre fait partie des symptômes les plus fréquents chez l'enfant. Elle est souvent causée par des infections banales à évolution spontanément favorable. Hormis l'identification de causes graves, le rôle du médecin consiste à conseiller les parents.

Tableau 1: **Faits principaux concernant le traitement antipyrétique**

- La fièvre ne doit pas être traitée dans tout les cas.
- L'indication principale est le confort du patient.
- Le traitement de la fièvre n'a pas d'effet statistiquement prouvé sur le risque de récurrence d'une convulsion fébrile.
- L'efficacité par voie orale des antipyrétiques est meilleure que par voie rectale.
- Les salicylés sont contre-indiqués chez l'enfant avec une maladie infectieuse.
- Les mesures physiques sont de préférence un traitement complémentaire à la pharmacothérapie, mais elles sont souvent mal tolérées.

Contrairement à une opinion répandue il n'a pas été démontré que l'augmentation de la température corporelle ait des conséquences négatives et nécessiterait donc un traitement dans tous les cas. Il n'est donc pas possible de retenir une valeur seuil à partir de laquelle l'emploi d'antipyrétiques serait à envisager. L'indication au traitement fébrifuge doit tenir compte de l'état général et du confort du patient. Il en résulte souvent une dépendance entre le degré de l'augmentation de la température et la fréquence d'utilisation d'antipyrétiques. En raison d'une meilleure pharmacocinétique l'administration orale est préférable. Les moyens physiques pour le traitement de l'état fébrile sont très répandus. Cependant étant donné leur faible efficacité, l'inconfort induit et le phénomène de rebond leur emploi systématique est de plus en plus déconseillé.

Remerciements

A Christoph Aebi pour sa lecture critique du manuscrit.

Rodo von Vigier, Cleveland

rov@po.cwru.edu

Traduction: Pietro Scalfaro, Lausanne

Références

- American Academy of Pediatrics; Technical Report: Treatment of the Child With Simple febrile Seizures. Pediatrics 1999, 103 (6): e86 [<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/6/e86>].
- Axelrod P: External cooling in the management of fever. Clin Infect Dis. 2000, 31 (Suppl 5): S224-9.
- Greisman LA, Mackowiak PA: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. Curr Opin Infect Dis. 2002, 15: 241-5.
- Impicciatore P, Pandolfini C, Casella N, Bonati M: Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. BMJ 1997, 314: 1875-8.
- Kearns GL, Leeder JS, Wassermann GS: Acetaminophen intoxication during treatment: What you don't know can hurt you. Clin Pediatr 2000, 39: 133-44.
- Lesko SM, Mitchel AA: An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. JAMA 1995, 273: 929-33.
- Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA: Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. Pediatrics 2001, 107: 1108-15.
- Litalien C, Jacqz-Aigrain E: Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children - A comparison with paracetamol. Pediatr Drugs. 2001, 3: 817-58.
- Mackowiak PA, Plaisance KI: The benefits and risks of antipyretic therapy. Ann N Y Acad Sci 1998, 856: 214-23.
- Plaisance KI: Toxicities of drugs used in management of fever. Clin Infect Dis 2000, 31 (Suppl 5): S219-23.
- Plaisance KI, Mackowiak PA: Antipyretic Therapy - Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. Arch Intern Med. 2000, 160: 449-56.
- Shanon A: Fever. In Feldman W: Evidence-based pediatrics. B.C. Decker Inc. Hamilton-London-Saint Louis, 2000: 283-92.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R: Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 1995, 126: 991-5.
- Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989, 46: 9-17.
- Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML: Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. AJDC 1992, 146: 626-32.

(une liste plus complète des références peut être obtenue chez l'auteur)