

# LES CONNECTIVITES MIXTES CHEZ L'ENFANT : ILLUSTRATION PAR DEUX CAS CLINIQUES

S. VAESSEN (1), C. HOYOUX (2), O. KAYE (3), PH. LEPAGE (4)

**RÉSUMÉ :** Le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, est une maladie chronique d'origine auto-immune caractérisée par une atteinte du tissu conjonctif. Elle est plus fréquente chez la femme jeune, mais peut se rencontrer également chez l'enfant. Comme l'illustrent les deux cas cliniques présentés ci-dessous, la symptomatologie est très variable et recoupe des signes et symptômes d'autres affections rhumatologiques; elle peut être parfois très fruste. La recherche d'auto-anticorps spécifiques anti-RNP est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le traitement est adapté au cas par cas, il repose surtout sur la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes et/ou d'immunosuppresseurs. Aucune recommandation thérapeutique internationale n'est établie clairement à ce jour.

MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE IN CHILDHOOD : ABOUT TWO CASES

**SUMMARY :** Sharp's syndrome, or mixed connective tissue disease, is an autoimmune chronic disease characterized by a tissue collagen abnormality. It is more common among young women, but is also described in children. The symptomatology may be different from one case to another as shown in the two presented cases. Signs and symptoms of other rheumatic diseases are commonly observed. The presence of anti-RNP antibody is requested to confirm the diagnosis. The treatment is adapted to each individual. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and immunosuppressive drugs are the basis of treatment. **KEYWORDS :** *Anti-RNP antibody - Raynaud syndrome - Collagen disease*

## INTRODUCTION

La connectivite mixte (MCDT) décrite pour la première fois par Sharp et al en 1972 (1) se caractérise par l'association de signes rencontrés dans d'autres maladies auto-immunes tels que le lupus érythémateux disséminé (LED), la sclérodermie, l'arthrite rhumatoïde et la dermatomyosite (1-3).

La maladie de Sharp appartient à la famille des connectivites qui regroupe également les dermatomyosites, les polymyosites, la sclérodermie et la maladie de Sjögren (tableau I).

Elle se différencie des autres maladies auto-immunes par la présence d'anticorps anti-RNP positifs et l'association spécifique de certaines manifestations cliniques (tableau II).

La maladie est plus fréquente à l'âge adulte.

Chez l'enfant, elle se rencontre surtout entre 4 et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 11 ans. On la retrouve trois fois plus souvent chez les filles que chez les garçons (4).

TABLEAU I. CLASSIFICATION SCHÉMATIQUE DES MALADIES EN RHUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

<i>Les arthrites juvéniles inflammatoires</i>	
- forme oligoarticulaire	pas de marqueurs biologiques spécifiques
- polyarticulaire	facteur rhumatoïde positif
- systémique	
<i>Les connectivites</i>	
- lupus	anti-Sm, anti ds-DNA, anti-nucléosomes et anti-SSA positifs
- sclérodermie	anti-SclJo , anti-70 positifs
- Sjögren	anti-SSA et anti-SSB positifs
- dermatomyosites	anti-Jo1 parfois positifs
- connectivites indifférenciées	pas de marqueurs spécifiques
- connectivites mixtes	anti-RNP POSITIFS

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### CAS N°1

S. est une jeune fille de 12 ans qui se présente à la consultation pour altération de l'état général entravant les activités sportives et scolaires.

L'anamnèse et l'examen clinique mettent en évidence : un syndrome de Raynaud, une dyspnée d'effort, des arthralgies diffuses et variables (mains, coudes, genoux, dos) s'accompagnant de gonflements avec raideur matinale.

L'analyse biologique est la suivante : VS à 30 mm/h, CRP à 0,7 mg/dl, urée et créatinine normales, transaminases normales, CH50, C3 et C4 normaux, IgG augmentés à 17,6 g/l, autoanticorps anti-nucléaires positifs de type moucheté (titre à 5120), anti-SSA négatifs, anti-SSB négatifs, anti-RNP fortement positifs (3+), anti-SCL70 négatifs, anti-Jo1 négatifs, anti-SM négatifs, anti-dsDNA positifs et facteur rhumatoïde négatif.

Des examens paracliniques complémentaires sont réalisés, dont une épreuve fonctionnelle respiratoire mettant en évidence une surdistension pulmonaire et une capacité de diffusion alvéolo-capillaire dans les limites inférieures de la normale.

La scintigraphie osseuse montre une arthropathie inflammatoire des articulations interphalangiennes proximales des doigts. La radiographie du thorax, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme sont normaux. La capillaroscopie met en évidence un aspect congestif des vaisseaux sans signe de microangiopathie.

Le diagnostic de MCDT est retenu essentiellement sur base de la clinique (syndrome de Raynaud prédominant avec asthénie et arthropathies) ainsi que par la présence d'anticorps antinucléaires mouchetés et d'anticorps anti-RNP fortement positifs.

(1) Etudiante 4<sup>ème</sup> doctorat, ULg  
(2) Pédiatre CHR Citadelle, Liège  
(3) Interniste en Rhumatologie CHR Citadelle, Liège  
(4) Président du Département Universitaire de Pédiatrie, Liège

TABLEAU II. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE CONNECTIVITE MIXTE.

Sharp (1)	Alarcon-Segovia (5)	Kasukawa (6)	Kahn (7)
Critères majeurs : - myosite sévère - atteinte pulmonaire - Raynaud ou hypotonie oesophagienne - mains gonflées ou sclérodactylie - Ac anti-ENA $\geq$ 1/10000 avec anti-RNP +, sans anti-Sm	Critères cliniques : - mains gonflées - synovite* - myosite démontrée* (biologie ou histologie) - Raynaud - acrosclérose.	Symptômes communs : - Raynaud - doigts gonflés Symptômes de LED : - polyarthrite - adénopathies - rash malaire - péricardite ou pleurésie - leucopénie ou thrombopénie Sclérodermie systémique : - scérodactylie - fibrose pulmonaire ou syndrome restrictif ou diminution du DLCO Polymyosite : - faiblesse musculaire - élévation des enzymes musculaires - tracé myogène à l'EMG	Critères cliniques : - Raynaud - synovite - myosite - doigts gonflés
Critères mineurs : - alopecie - leucopénie - anémie - pleurésie - péricardite - arthrite - névralgie du trijumeau - rash malaire - thrombopénie - myosite localisée - antécédents de mains gonflées	Critère sérologique : - Ac anti-RNP $>$ 1/1 600	Critère sérologique : - anticorps anti-RNP positifs	Critère sérologique : - Ac anti-RNP à titre élevé (Ac anti nucléaires d'aspect moucheté $\geq$ 1/2 000)
Connectivite mixte certaine si - 4 critères majeurs - + absence d'anti-Sm - + anti-RNP $\geq$ 1/4 000 probable si - présence de 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 1 critère mineur repris ci-dessus - + Ac anti-RNP $\geq$ 1/1000.	Connectivite mixte si - critère sérologique - + au moins 3 critères cliniques dont au moins un de ceux marqués*	Connectivite mixte si - présence d'au moins un des deux symptômes communs - + anti-RNP positifs - + présence d'au moins un signe de deux connectivites autres : LED, Sjögren ou polymyosite	Connectivite mixte si - critère sérologique - + Raynaud - + au moins 2 des 3 autres critères cliniques

Une thérapie orale à base de corticoïdes et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est entreprise en première intention. Une amélioration des symptômes est observée dès la première semaine.

La dose des corticoïdes est de 0,5 mg/kg/j pendant les premiers mois (jusqu'à amélioration clinique) puis est diminuée progressivement de façon à pouvoir être arrêtée. Le traitement par célécoxib (Célébrex® 2 X 200 mg/j) est poursuivi en monothérapie, il s'avère très efficace et bien toléré. Un sevrage sera également peu à peu entrepris.

#### CAS N°2

M. est une jeune fille âgée de 14 ans d'origine africaine. Elle consulte pour syndrome de Raynaud, douleur thoracique inspiratoire, épisodes fébriles inexpliqués, altération de l'état général, perte d'appétit, sensibilité abdominale et arthralgies diffuses.

Une biologie met en évidence des anticorps antinucléaires mouchetés positifs, anti-DNA

positifs, anti-RNP fortement positifs (3+), anti-ENA positifs (3+), anti-histones positifs avec un facteur rhumatoïde négatif; une CRP à 7,5 mg/dl, un fibrinogène à 5,2 g/l, une augmentation des IgG à 22,9 g/l, une urée et une créatinine normales, et des transaminases normales.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un petit volume pulmonaire pathologique et une mauvaise mobilisation thoracique : indice de Tiffeneau (VEMS/CV) normal, diminution simultanée de la CV et du VEMS et capacité de diffusion du CO normale.

La radiographie du thorax montre un petit épanchement pleural gauche confirmé par le scanner. L'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme sont normaux; il n'y a pas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

A la gastroscopie, on note une oesophagite compatible avec un reflux gastro-oesophagien ainsi qu'une gastrite folliculaire diffuse.

La colonoscopie montre un léger œdème de la muqueuse.

La clinique est améliorée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Six mois plus tard, la patiente est revue en consultation suite à une rechute des symptômes malgré la prise des anti-inflammatoires.

Un traitement par corticoïdes (Médrol®) est entrepris (dose d'attaque de 32 mg le matin et 16 mg le soir, puis diminution progressive jusqu'à 8 mg un jour sur deux) et s'avère efficace.

Sur base de la présence d'un syndrome de Raynaud, d'anticorps antinucléaires d'aspect moucheté et d'anticorps anti-RNP fortement positifs, le diagnostic de connectivite mixte est retenu.

## DISCUSSION

Dans le premier cas, la patiente présente un syndrome de Raynaud avec présence d'anticorps antinucléaires mouchetés et d'anticorps anti-RNP très positifs orientant le diagnostic vers une connectivite mixte.

Cependant, si ces observations plaident en effet pour une MCDT, certaines analyses biologiques ultérieures mettront en évidence des anticorps antinucléosomes présents en faible nombre ainsi que des anticorps anti-dsDNA, ce qui pourrait remettre le diagnostic biologique en cause et suggérer un lupus. Il est toutefois intéressant de savoir qu'un lupus peut s'associer à une connectivite mixte (7).

Néanmoins, au vu de la clinique et de la présence d'anticorps anti-RNP +++, le diagnostic retenu ici est celui de connectivite mixte.

Dans le deuxième cas clinique, on retrouve, comme dans le premier, un syndrome de Raynaud, des anticorps antinucléaires mouchetés et anti-RNP +++.

La présence d'auto-anticorps anti-histones n'exclut pas une connectivite. En effet, présents de manière isolée ils peuvent orienter vers un lupus médicamenteux, mais ils sont également observés dans de nombreuses connectivites, associés à d'autres auto-anticorps (8). De plus ces auto-anticorps n'étaient pas positifs lors des premières analyses, mais se sont positivés après six mois d'évolution.

Ces deux cas illustrent la complexité des pathologies immunorhumatologiques, et ce plus particulièrement, chez les enfants où certaines analyses biologiques tardent à se positiver.

Dans certains cas, non exceptionnels, lorsqu'après cinq ans aucun diagnostic biologique précis ne peut être établi et que, cliniquement, la maladie semble être une association de plusieurs autres affections rhumatologiques, on parlera d'UCTD ou de connectivite dite indifférenciée "undifferentiated connective tissue disease" (9).

## CLINIQUE

Comme de nombreuses maladies en rhumatologie, la symptomatologie clinique de départ est généralement polymorphe. Elle est le plus fréquemment d'apparition progressive, mais peut quelques fois débiter de façon aiguë. Elle associe généralement un syndrome de Raynaud (dans presque 100 % des cas), essentiellement au niveau des mains et plus rarement au niveau des pieds, une sclérodactylie, une atteinte articulaire surtout des mains, une altération de l'état général avec fièvre, une myosite et une atteinte pulmonaire (atteinte interstitielle, fibrose, diminution du DLCO et dans les cas les plus graves hypertension artérielle pulmonaire) (3,8). Cette atteinte pulmonaire peut se manifester cliniquement par une dyspnée, une douleur thoracique, une toux, une pleurésie ou un syndrome restrictif.

L'HTAP est particulièrement péjorative, elle est généralement tardive, mais peut parfois présenter un mode d'entrée dans la maladie (10). Elle entraînera plus ou moins rapidement une décompensation cardiaque, avec notamment dyspnée et troubles du rythme (11).

Chez l'enfant, une atteinte cardiaque se rencontre plus fréquemment que chez l'adulte. Elle peut toucher aussi bien le péricarde que l'endocarde ou le myocarde, mais c'est le plus souvent une myosite que l'on retrouve. L'échographie constitue l'examen de choix pour la dépister, d'où son importance (7).

L'atteinte articulaire chez l'enfant est d'habitude plus fréquente et d'évolution plus péjorative.

Chez l'enfant, on rencontre également plus fréquemment que chez l'adulte, une atteinte rénale (glomérulaire). Celle-ci est comparable à celle décrite dans le LED. Cependant, cette atteinte rénale est généralement moins sévère que dans le LED et de pronostic meilleur.

Une thrombopénie est également plus souvent présente chez l'enfant.

D'autres manifestations moins classiques peuvent faire partie du tableau tels que des troubles digestifs, surtout d'ordre fonctionnel (pyrosis ou dysphagie), neurologiques (se manifestant souvent par des céphalées) et/ou hématologiques (leucopénie, anémie inflammatoire).

## DIAGNOSTIC ET ÉVOLUTION

Différents auteurs ont tenté d'établir des critères permettant de diagnostiquer la MCDT (tableau II).

Sharp et al. ont défini ces critères en 1972 (1), mais d'autres précisions sont ensuite apparues.

Nous retenons notamment les critères de Kasukawa décrits au départ chez l'adulte (6) (tableau II). Une étude à long terme a démontré leur applicabilité chez l'enfant (12).

Dans cette étude, 14 patients âgés de 5,2 à 15,6 ans ont été suivis pendant une période de 9,3 ans. Tous présentaient une connectivite mixte avec anticorps anti-RNP positifs.

Le suivi s'est porté sur la clinique (tableau II), et sur la biologie (anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-U1RNA).

Au terme de cette étude, on se rend compte que les enfants présentent une symptomatologie comparable à celle des adultes.

Le syndrome de Raynaud est un des signes le plus typique de la maladie. La présence d'anti-RNP fortement positifs est indispensable au diagnostic.

Chez 50 % des patients on note l'apparition d'un syndrome restrictif.

On remarque cependant une atteinte articulaire plus fréquente et plus péjorative chez l'enfant (50 % des cas).

La forme "lupus-like", "polymyosite-like" ou "dermatopolymyosite-like" répond bien aux corticoïdes, tandis que la forme "sclérodemie-like" y répond moins bien.

Le diagnostic repose donc sur la clinique (tableau III) et la présence d'anticorps anti-RNP fortement positifs (3, 8).

TABLEAU III. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE 14 PATIENTS AVEC MCTD (TIDDENS ET COLL.) (12).

Symptômes	Nombre de cas observés pendant l'étude, n (%)
Raynaud	13 (93%)
Sclérodemie cutanée	12 (86%)
Doigts boudinés	11 (79%)
Raideur matinale	11 (79%)
Polyarthropathie	10 (71%)
Faiblesse proximale des muscles	7 (70%)
Rash cutané	7 (50%)
Vascularite des doigts	7 (50%)
Malaise général	6 (43%)
Myosite	6 (43%)
Dysphagie	6 (43%)
Céphalées récurrentes	5 (36%)
Fièvre récurrente	5 (36%)
Nodules rhumatoïdes	4 (29%)
Myocardite, péricardite	3 (21%)
Thrombocytopénie	3 (21%)
Pleurésie	3 (21%)
Photosensibilité	3 (21%)
Parotidites récurrentes	3 (21%)
Vascularite des pieds	3 (21%)
Hépatomégalie	2 (14%)
Lymphadénopathie	2 (14%)
Alopécie	1 (7%)
Glomérulonéphrite	1 (7%)

Les anticorps antinucléaires sont fréquemment associés à certaines maladies rhumatologiques.

L'immunofluorescence indirecte est utilisée pour détecter les auto-anticorps (13).

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, la positivité des auto-anticorps peut apparaître en cours d'évolution, ce qui explique la catégorisation généralement tardive des affections inflammatoires de l'enfant.

Les anti-RNP sont des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté en immunofluorescence, ils sont dirigés contre la protéine 68 kDa du complexe U1-RNP (3). Ils sont présents dans 95 à 100 % des connectivites mixtes et sont souvent associés à des anticorps dirigés contre les protéines A et C du complexe U1-RNP. Ils ne sont pas spécifiques à 100 % : on peut parfois les retrouver dans d'autres pathologies en faible concentration. C'est ainsi qu'ils sont positifs dans 32 % des LED, 12 % des sclérodemies, 4% des syndromes de Sjögren et dans 1 % des polyarthrites rhumatoïdes (8).

D'autres signes biologiques peuvent être présents, mais ne sont pas propres aux connectivites mixtes, tels qu'une augmentation de la VS, une leucopénie, une anémie inflammatoire ou encore une augmentation des gammaglobulines (7).

L'évolution est variable d'un individu à l'autre et peut être fluctuante au cours du temps chez une même personne. Certains sujets ne présenteront qu'une forme bénigne très limitée de la maladie alors que chez d'autres l'évolution peut être très invalidante, voire mortelle.

## TRAITEMENT

Il n'y a pas de consensus thérapeutique spécifique relatif à ce syndrome.

Il existe peu de littérature concernant le traitement de la maladie de Sharp en général, et encore moins chez l'enfant.

Le choix du traitement est adapté à la clinique. Il repose le plus souvent sur l'administration de corticoïdes (0,5 mg/kg/j dans les formes modérées, 1 à 2 mg/kg/j dans les formes plus sévères) et d'AINS *per os* (3, 8). Dans certains cas extrêmes les corticoïdes peuvent être administrés en intra-veineux.

A long terme, la corticothérapie expose l'enfant à différentes complications dont la fragilité osseuse et les troubles de croissance (14). Les corticoïdes, en effet, augmentent la résorption osseuse et diminuent la formation d'os. Ils favorisent les fractures spontanées ou après un traumatisme mineur (plus particulièrement au

niveau trabéculaire). Il est donc recommandé de donner à ces enfants des suppléments de calcium et vitamine D dès le début de la corticothérapie.

L'atteinte pulmonaire (et surtout l'hypertension artérielle pulmonaire) répond moins bien aux corticoïdes. Les vasodilatateurs (en particulier l'Hydralazine®, le Diltiazem® et dans une moindre mesure les antagonistes calciques autres ou les prostacyclines) et le cyclophosphamide ont montré leur efficacité dans certains cas. L'oxygène peut être utilisé comme traitement adjuvant (15).

Une étude chez l'adulte démontre que le cyclophosphamide (Endoxan®) peut être utilisé en intra-veineux à faible dose dans les cas sévères de maladies du tissu conjonctif; il est relativement bien toléré (16).

Concernant l'atteinte articulaire, les antipaludéens de synthèse sont parfois utilisés dans les formes modérées de la maladie.

Le méthotrexate a montré son efficacité dans les arthrites juvéniles inflammatoires. Les bons résultats obtenus encouragent son utilisation dans les autres pathologies rhumatologiques chez l'enfant. Le méthotrexate par son effet indirect d'agent d'épargne stéroïdienne ralentirait la déminéralisation osseuse cortico-induite. L'effet positif maximal s'observe après 4 à 6 mois d'utilisation (17). Il permet également de diminuer la dose de corticoïdes. Dans certaines observations, le méthotrexate s'est également révélé efficace en cas de sclérodémie locale ou systémique (18).

Le syndrome de Raynaud est amélioré par la prise d'antagonistes calciques ainsi que par l'évitement du froid.

En cas de troubles digestifs tel qu'un reflux gastro-oesophagien, on peut avoir recours à des antihistaminiques H2, des IPP, ou des protecteurs de la muqueuse gastrique.

## CONCLUSION

L'étude du MCDT chez l'enfant est difficile en raison de sa rareté et de sa symptomatologie fluctuante vers d'autres pathologies. Les quelques études évoquées permettent une meilleure prise en charge tant diagnostique que thérapeutique. Certaines manifestations cliniques peuvent ainsi bénéficier d'une approche thérapeutique plus ciblée.

## RÉFÉRENCES

- 1 Sharp GC, Irvin WS, Tan EM et al.— Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*, 1972, **52**, 148-159.
- 2 Naudin C., Grumbach N.— *Larousse médical*, 4 volumes, 1995, 940-941.
- 3 Prieur AM.— *Rhumatologie pédiatrique*. Flammarion, Paris, 1999, 208-212, 47-54.
- 4 Cassidy JT, Petty RE.— Overlap Syndromes, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Churchill Livingstone, 2001, 544-548.
- 5 Alarcon-Segovia D, Villareal M.— *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In : R. Kasukawa, GC. Sharp - Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam, Elsevier Science, 1987, 33-40.
- 6 Kasukawa R, Tojo T, Myawaki S, et al.— Mixed connective tissue disease. A preliminary diagnostic criteria. *Jpn J Rheumatol*, 1988, **1**, 263-270
- 7 Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, et al.— *Maladies et syndromes systémiques*. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2000, 575-596 et 1145-1166.
- 8 Bontoux D.— *Le livre de l'interne - Rhumatologie*. Flammarion, Paris, 2002, 51-57, 332-337.
- 9 Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, et al.— Undifferentiated connective tissue disease : natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*, 1998, **17**, 195-201.
- 10 Beier JM, Nielsen HL, Nielsen D.— Pleuritis- pericarditis- an unusual initial manifestation of mixed connective tissue disease. *Eur Heart J*, 1992, **13**, 859-861.
- 11 Friedman DM, Mitnick HJ, Donilowicz D.— Recovery from pulmonary hypertension in an adolescent with mixed connective tissue disease. *Ann Rheumatic Dis*, 1992, **51**, 1001-1004.
- 12 Tiddens H, Van der Net J, De Graeff-Meeder ER, et al.— Juvenile-onset mixed connective tissue disease : Longitudinal follow-up. *J Pediatr*, 1993, **122**, 191-197.
- 13 Malleson PN, Sailer M, Murray J Mackinnon.— Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child*, 1997, **77**, 299-304.
- 14 Warady BD, Lindsley CB, Robinson RG, et al.— Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 530-534.
- 15 Shinohara S, Murata I, Yamada H, et al.— Combined effects of diltiazem and oxygen in pulmonary hypertension of mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 1763-1765.
- 16 Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, et al.— Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases : effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*, 1997, **56**, 481-487.
- 17 Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM.— Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*, 2003, **88**, 197-200.
- 18 Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al.— Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*, 2000, **136**, 91-95.

Remerciements au Docteur JM Senterre, Service de biologie clinique, CHR Citadelle, Liège

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Lepage, Pédiatrie, CHR Citadelle, 4000 Liège.