



HAL
open science

Diagnostic d'une maladie inflammatoire rare et sévère de l'intestin chez un nourrisson présentant des ulcérations péri-orificielles

Alexandre Bardet, Florence Riccardi, Julia Torrents, Françoise Capasso,
Marc-Antoine Devooght, Christophe Buffat, Alexandre Fabre,
Marie-Dominique Piercecchi-Marti, Clémence Delteil

► To cite this version:

Alexandre Bardet, Florence Riccardi, Julia Torrents, Françoise Capasso, Marc-Antoine Devooght, et al.. Diagnostic d'une maladie inflammatoire rare et sévère de l'intestin chez un nourrisson présentant des ulcérations péri-orificielles. *Annales de Pathologie*, 2022, 42 (5), pp.432-437. 10.1016/j.annpat.2021.11.007 . hal-04039514

HAL Id: hal-04039514

<https://amu.hal.science/hal-04039514>

Submitted on 3 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Diagnostic d'une maladie inflammatoire rare et sévère de l'intestin chez un nourrisson présentant des ulcérations péri-orificielles

Diagnosis of a rare and severe inflammatory bowel disease in an infant with peri-orificial ulcerations

Alexandre Bardet^{a,*}, Florence Riccardi^{c,d},
Julia Torrents^b, Françoise Capasso^a,
Marc-Antoine Devooght^a, Christophe Buffat^e,
Alexandre Fabre^f,
Marie-Dominique Piercecchi-Marti^a,
Clémence Delteil^a

^a Institut médico-légal de Marseille, hôpital de la Timone-Adultes, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^b Laboratoire d'anatomie pathologique-neuropathologique, hôpital de la Timone-Adultes, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^c Département de génétique médicale, hôpital de la Timone-Enfant, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^d Faculté de médecine, Inserm, centre de génétique médicale de Marseille (MMG), Marseille université, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

^e Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, hôpital de La Conception, Marseille, France

^f Service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital de la Timone-Enfant, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

MOTS CLÉS

Ulcérations
péri-orificielles ;
Maladies
inflammatoires

Résumé Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 8 mois et demi, ayant fait un malaise grave du nourrisson et décédé malgré une prise en charge optimale en réanimation. L'histoire de la maladie est marquée par des symptômes frustes, principalement des difficultés alimentaires et des lésions cutanées d'installation progressive. Parmi les antécédents, on note que les parents étaient apparentés et qu'il y avait deux sœurs aînées en bonne santé. L'autopsie a

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alxbardet@gmail.com (A. Bardet).

chroniques de l'intestin ;
Acrodermatite entéropathique ;
Maltraitance infantile

montré, outre un retard staturo-pondéral, des lésions péri-orificielles érythémateuses et ulcérées, symétriques, associées à des lésions érythémateuses punctiformes du visage et à une alopecie. L'examen microscopique a mis en évidence une inhalation bronchique profonde avec début de pneumopathie infectieuse, des ulcérations inflammatoires majeures du tube digestif, une stéatose hépatique et des anomalies du tronc cérébral et du pancréas. Ce tableau clinique nous a permis d'évoquer une défaillance multi-viscérale avec pneumopathie d'inhalation, dans un contexte de maladie inflammatoire de l'intestin à début précoce. Un avis génétique, au sein d'un centre de référence maladie rare, a permis d'orienter les analyses, d'identifier un variant pathogène homozygote dans le gène IL10RA et de poser le diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin à début précoce, de transmission autosomique récessive (*inflammatory bowel disease 28, early onset, autosomal recessive, #613148*).

KEYWORDS

Peri-orificial ulcerations;
Very early onset inflammatory bowel disease;
VEO-IBD;
Acrodermatitis enteropathica;
Child abuse

Summary We report the case of an infant aged 8 and a half months, who had an apparent life-threatening event and died despite optimal resuscitation management. The medical history was marked by mild symptoms, mainly feeding difficulties and progressively settling skin lesions. Parents were related (first cousins) and the patient had two healthy older sisters. Autopsy showed growth delay, symmetrical erythematous and ulcerated periorificial lesions associated with punctiform erythematous lesions of the face and alopecia. Microscopic examination revealed deep bronchial inhalation with the onset of infectious pneumopathy, major inflammatory ulceration of the gastrointestinal tract, hepatic steatosis, brain stem and pancreas abnormalities. We conclude that the cause of death was a multi-visceral failure with inhalation pneumopathy, in a context of very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD). Genetic consultation, into a rare disease reference center, allowed to orient the analysis, to identify a homozygous pathogenic variant in the IL10RA gene, confirming the diagnostic of an autosomal recessive very early onset inflammatory bowel disease (*inflammatory bowel disease 28, early-onset, autosomal recessive, #613148*).

Introduction

La prise en charge dans un centre de référence de mort inattendue du nourrisson doit être systématique pour toute « mort survenant brutalement chez un nourrisson alors que rien, dans ses antécédents connus, ne pouvait le laisser prévoir ».

L'existence de lésions cutanées ulcérées et notamment péri-orificielles chez un nourrisson représente une difficulté diagnostique majeure. Le médecin anatomopathologiste doit pour cela coopérer avec les médecins réanimateurs, pédiatres, généticiens et l'accès aux données cliniques comme celles contenues dans le carnet de santé est primordial.

La présence d'ulcérations doit faire rechercher d'autres éléments cliniques permettant d'évoquer une maladie rare sous-jacente et justifie une prise en charge classique dans un centre de référence de mort inattendue du nourrisson. Dans ce cas, le diagnostic de maltraitance doit toujours être évoqué et faire rechercher l'origine des ulcérations : traumatique, hétéro-infligée, négligence et carence de soin.

Observation

Une enfant âgée de 8 mois et demi était découverte en fin de soirée par ses parents, dans son lit, hypotonique et peu réactive. A l'arrivée du SMUR, une reprise de l'activité

cardiaque fut possible transitoirement et le décès fut prononcé après 6h de réanimation, dans un tableau de défaillance multi-viscérale.

Une autopsie médicale a été initialement demandée devant la présence d'ulcérations et érosions péri-orificielles sévères, l'histoire médicale alléguée par les parents (signes cliniques frustes à partir de l'âge de 5 mois) et la consanguinité.

Depuis l'âge de 5 mois, ses parents avaient rapporté des difficultés alimentaires avec un allaitement maternel exclusif et un refus de diversification alimentaire, l'installation progressive d'une asthénie avec plusieurs épisodes de viroses et de lésions cutanées à type d'irritation au niveau des lèvres et du siège, sans ulcération. Il n'y aurait pas eu d'épisode de diarrhée ou de polyurie. Les inquiétudes parentales auraient motivé plusieurs consultations médicales en médecine de ville avec réassurance et mise en place de traitements symptomatiques inefficaces.

Toutefois, après avis des médecins légistes, un signalement auprès du Procureur de la République a été réalisé devant la sévérité et la localisation des lésions cutanées.

L'autopsie médico-légale a mis en évidence un retard staturo-pondéral prédominant sur le poids (6kg, inférieur au 3^e percentile pour l'âge).

À l'examen externe, au niveau du visage, il était décrit des lésions d'aspect ulcéré superficiel à bordures rouges et régulières du pourtour de la bouche, sans atteinte intra-buccale, situées sous les narines (Fig. 1A et B), au niveau



Figure 1. Lésions érythémateuses ulcérées des A. orifices narinaux B. et péri-buccales. C. Lésions ulcérées symétriques des bords internes des fesses et ulcération à fond fibrineux du sacrum. D. Lésions érythémateuses ulcérées péri-auriculaires et alopecie débutante.
A. Perinasal and B. perioral erythematous ulcerated lesions. C. Symmetrical ulcerated lesions of the internal edges of the buttocks and ulceration with fibrinous bottom of the sacrum. D. Peri-auricular ulcerated erythematous lesions and early alopecia.

péri auriculaire et au niveau de l'oreille externe (Fig. 1D) de façon bilatérale. Les cheveux apparaissaient fins et clairsemés en région fronto-temporale.

Des ulcérations linéaires à bords nets, en « coup de couteau », d'aspect parfois parcheminé, étaient également décrites au niveau des grandes lèvres, des plis inguinaux et des bords internes des deux fesses. Une dernière lésion allant de la région sacrée jusqu'à la marge anale (Fig. 1C), plus profonde et recouverte d'un enduit fibrineux, était individualisée. Aucune lésion suspecte de violence n'était mise en évidence par les crevées.

L'examen interne identifiait un épanchement thoracique de 100 ml et intrapéritonéal de 50 ml d'aspect citrin.

L'examen macroscopique montrait un aspect dense des poumons et un matériel brunâtre intra-bronchique. Ces constatations étaient confirmées par l'examen microscopique, qui montrait un œdème alvéolaire et la présence de corps étrangers de type lacté dans les lumières bronchiques et allant jusqu'aux alvéoles. Au contact, des polynucléaires neutrophiles étaient observés. En aval de l'inhalation, des distensions aériques polycycliques étaient observées. Le tube digestif comportait macroscopiquement de nombreuses érosions (Fig. 2A) et des ulcérations qui intéressaient notamment la langue, l'œsophage, le côlon et le rectum jusqu'à la marge anale. Microscopiquement, la langue était le siège d'un infiltrat inflammatoire dense, lichénoïde. Au niveau du côlon et du rectum, la muqueuse apparaissait ulcérée de façon continue. Des villosités fantomatiques et des glandes dystrophiques étaient observées sur l'intestin grêle (Fig. 2B). La paroi digestive était le siège d'un infiltrat mononucléé à prédominance de lymphocytes

et de plasmocytes, s'étendant du chorion jusqu'à la séreuse. Il n'était pas noté de granulome épithélioïde géantocellulaire. Au niveau vulvaire, la grande lèvre présentait une ulcération de 5 mm de diamètre (Fig. 3A), correspondant histologiquement à une perte de substance allant jusqu'à la membrane basale avec amputation du toit épidermique, sans ré-épithélialisation. Une parakératose ainsi que des zones de décollement bulleux supra basal étaient observées (Fig. 3B). Le parenchyme hépatique était le siège d'une stéatose macro et micro vacuolaire touchant environ 80 % des hépatocytes, sans inflammation ou ni fibrose associée. On notait enfin au niveau du pancréas une augmentation de la trame fibreuse associée à un discret infiltrat mononucléé de siège péri-canaliculaire.

Sur le plan cérébral, il n'était pas observé d'anomalie macroscopique. Mais à la microscopie, une anomalie de la circonvolution d'un noyau dentelé était observée.

Les analyses toxicologiques et infectiologiques réalisées n'identifiaient pas de cause spécifique au décès. Le bilan sanguin, difficilement analysable du fait de la défaillance multi-viscérale, permettait toutefois de mettre en évidence une albuminémie effondrée à 9 g/L. Le dosage du zinc sérique était dans les limites de la normale.

Au total, il a été conclu que le décès était consécutif à une pneumopathie d'inhalation associée à une défaillance multi-viscérale, vraisemblablement favorisée par l'existence d'une maladie inflammatoire de l'intestin à début précoce, probablement d'origine génétique. Les parents étaient en effet cousins au premier degré. Devant les conclusions de l'autopsie médico-légale, les parents ont été adressés en consultation de génétique au sein

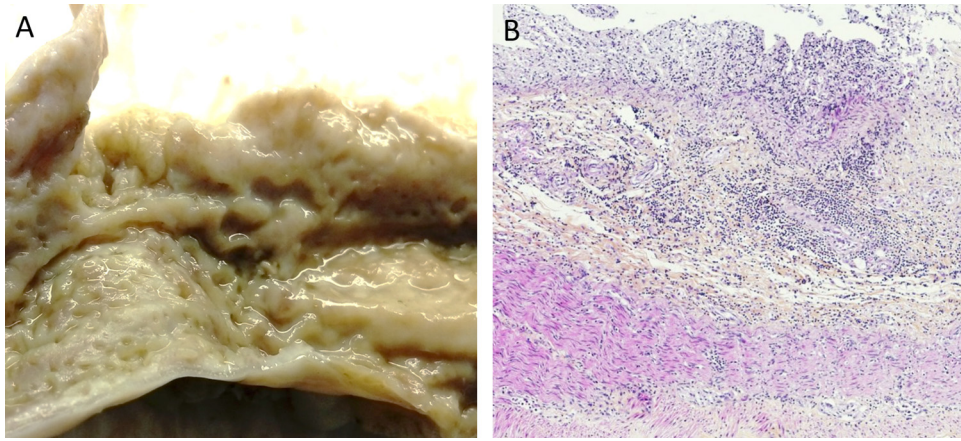


Figure 2. A. Ulcération diffuse macroscopique de la muqueuse grêle. B. Infiltrat inflammatoire pan-pariétal de la paroi de l'intestin grêle (coloration HES, grandissement $\times 50$).
 A. Macroscopic diffuse ulceration of the small intestine mucosa. B. Pan-parietal inflammatory infiltrate of the small intestine wall (HES, magnification $\times 50$)

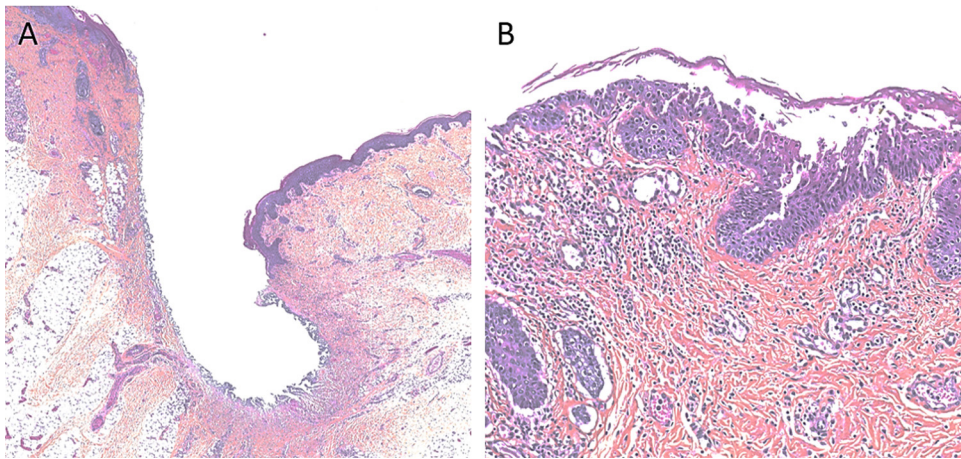


Figure 3. A. Ulcération cutanée de la grande lèvre, perte de substance nette sans ré-épithélialisation (coloration HES grandissement $\times 20$). B. Décollement intra épidermique au niveau d'une berge d'une zone érosive cutanée (coloration HES grandissement $\times 120$).
 A. Skin ulceration of the labia majora, loss of substance without re-epithelialization (HES staining $\times 20$). B. Intra-epidermal separation at the level of an erosive cutaneous margin (HES staining $\times 120$)

d'un centre de référence maladies rares. Après obtention du consentement signé des parents, une analyse par séquençage à haut-débit (NGS) d'un panel de 118 gènes impliqués dans les maladies rares de l'intestin (diarrhées congénitales chroniques) a été indiquée. Cette analyse a permis d'identifier un variant pathogène (classe 5 selon les recommandations de l'*American College of Medical Genetics* [1]), à l'état homozygote, du gène IL10RA (c.349C > T, p.(Arg117Cys)) et de poser le diagnostic d'une maladie inflammatoire de l'intestin à début précoce de transmission autosomique récessive (*inflammatory bowel disease 28, early onset, autosomal recessive, #613148*). Les analyses complémentaires ont permis de montrer que les parents et les deux sœurs étaient porteurs de ce variant à l'état hétérozygote et ont permis de donner un conseil génétique au couple pour une future grossesse (risque de transmission de 25 %). L'interrogatoire approfondi de la famille a mis en évidence l'existence de troubles intestinaux chez le père et deux oncles. L'examen gastroentérologique, l'endoscopie oeso-gastro-duodénale et la coloscopie avec biopsies étagées réalisées chez le père étaient normaux.

Discussion

Les maladies inflammatoires de l'intestin constituent un groupe hétérogène de pathologies chroniques d'origine multifactorielle. L'incidence des formes pédiatriques a été estimée à 4,37/100 000 [2]. Chez l'enfant, le tableau clinique associe classiquement des diarrhées chroniques et des difficultés d'alimentation. Quand les signes débutent avant l'âge de 6 ans, il s'agit de formes sévères plus fréquemment liées à une cause monogénique. Actuellement, plus de cinquante gènes ont été identifiés et permettent d'expliquer des anomalies de la barrière épithéliale intestinale, des défauts de la phagocytose, des hyper- et auto-inflammations, ou des déficits immunitaires [3]. Ces formes monogéniques sont des maladies rares sévères. Les premiers signes cliniques, peu spécifiques et de survenue insidieuse, sont souvent difficiles à identifier par les parents et les professionnels de santé, ce qui peut être à l'origine d'un retard à la prise en charge [4]. La maladie évolue souvent vers un tableau carentiel. Les complications de type pneumopathie infectieuse sont fréquentes et peuvent conduire au décès.

Au plan microscopique, les lésions sont peu spécifiques et comparables à celles visualisées dans les formes adultes. On observe d'une part des signes de colite active représentés par un infiltrat transmural à prédominance neutrophilique, une cryptite, des abcès cryptiques, des érosions et des ulcérations de la muqueuse. D'autre part des signes de chronicité peuvent être visualisés comme un aspect atrophique ou dystrophique des cryptes intestinales ou la présence de plasmocytes dans le chorion à distance du cæcum. Des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires peuvent être présents [5]. Des lésions extra-digestives sont fréquemment retrouvées et notamment cutanées, comme des ulcérations buccales ou péri-buccales et des fissures ou fistules péri-anales dans 50 % des cas [6]. Les ulcérations linéaires et profondes à bords nets dites « en coup de couteau » sont caractéristiques des maladies inflammatoires de l'intestin. Ces dernières présentent des aspects microscopiques comparables à ceux visualisés au niveau des muqueuses digestives. Des surinfections sont courantes, en lien avec un processus cicatriciel perturbé par le déficit immunitaire. D'autres atteintes cutanées, réactionnelles, liées au désordre auto-immun sous-jacent, sont décrites sous la forme d'érythème noueux et de dermatoses neutrophiliques [6].

Dans les formes à début précoce, un avis spécialisé au sein d'un centre de référence maladies rares est indiqué. L'analyse d'un panel de gènes impliqués dans les maladies rares de l'intestin (maladies inflammatoires de l'intestin ou diarrhée congénitale chronique) par séquençage à haut-débit (NGS) peut permettre d'obtenir un diagnostic de certitude [7] et un conseil génétique pour la famille. Dans notre observation un variant faux-sens pathogène, à l'état homozygote, dans le gène *IL10RA*, (c.349C>T, p.(Arg117Cys)) a pu être identifié post-mortem. Le gène *IL10RA* code un récepteur à l'interleukine 10, qui est une cytokine produite par les lymphocytes B et T, les monocytes et les macrophages. Ce récepteur est apparenté aux récepteurs de l'interféron. Il a été démontré qu'il s'agit d'un médiateur du signal immunosuppresseur de l'interleukine 10 et qu'il inhibe ainsi la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [8]. Les variants pathogènes à l'état homozygote du gène *IL10RA* sont responsables d'une forme particulièrement sévère et précoce de maladie inflammatoire de l'intestin (*inflammatory bowel disease 28, early onset, autosomal recessive, #613148*). Les symptômes débutent avant l'âge de 6 mois pour 95 % des patients et le taux de mortalité est de 23 %. De plus, 94 % d'entre eux présentent des lésions péri-anales et 33 % une ulcération buccale [9]. Récemment, il a été montré que la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être un traitement efficace pour ces patients [10].

À ce jour, il n'a pas été rapporté de parent hétérozygote symptomatique. Un seul patient présentant un variant hétérozygote dans le gène *IL10RA* a été décrit et les analyses fonctionnelles réalisées n'étaient pas en faveur d'un effet sur la sécrétion de TNF-alpha [11]. À l'heure actuelle et du fait de l'absence d'argument scientifique, il n'y a pas de recommandation concernant la prise en charge des apparentés hétérozygotes.

Dans les formes très sévères comme celle que nous décrivons, le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies monogéniques est particulièrement difficile, conduisant à un retard diagnostique supérieur à 6 mois dans 44 % des cas [5,12].

Le diagnostic d'acrodermatite entéro-pathique avait été évoqué lors d'une discussion du dossier en réunion de

concertation pluridisciplinaire. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare liée à un défaut d'absorption du zinc au niveau intestinal [13]. Elle se traduit au plan clinique par une triade associant des diarrhées, une alopecie et des lésions inflammatoires desquamatives du siège et péri-orificielles du visage. Au plan microscopique, ces dernières se présentent sous la forme d'une acantholyse associée à une inflammation de type eczématiforme ou psoriasiforme. Une pâleur des kératinocytes de la partie supérieure de l'épiderme peut également être observée. Un déficit en zinc sérique et l'analyse génétique à la recherche de variants pathogènes dans le gène *SLC39A4* permettent un diagnostic de certitude [14,15]. Chez cette patiente, il n'y avait pas de variant d'intérêt dans le gène *SLC39A4*, inclus dans le panel de gènes analysés.

Enfin, la maltraitance physique et par privation alimentaire doit toujours être évoquée et éliminée, essentiellement par l'anamnèse et la cinétique d'apparition des lésions.

Ainsi il est important de rappeler qu'une judiciarisation de la procédure est possible à tout moment de la prise en charge par un signalement auprès du procureur de la République. En effet, même si le médecin qui constate le décès n'émet pas d'obstacle médico-légal sur le certificat de décès, la situation pourra être réévaluée à la lumière des résultats des premières investigations ou de l'autopsie. Le médecin réalisant l'autopsie pourra être amené à faire ce signalement au vu de l'article 434.3 du Code pénal [16] qui impose le signalement de maltraitances infligées à une personne vulnérable aux autorités judiciaires ou administratives et de l'article 226-14 du Code pénal qui indique qu'il s'agit d'une dérogation légale au secret professionnel [17].

Conclusion

Les maladies inflammatoires de l'intestin à début précoce sont des maladies rares et sévères, pouvant conduire au décès du nourrisson. Elles doivent être évoquées devant une atteinte inflammatoire du tube digestif associée à des manifestations extra-digestives telles que des ulcérations cutanées péri-orificielles. Les principaux diagnostics différentiels sont les maladies inflammatoires monogéniques de l'intestin. Le recours à un centre d'expertise dans le domaine des maladies rares, avec discussion pluridisciplinaire des dossiers et prescription d'une analyse simultanée de plusieurs gènes (panel de gènes ou exome) impliqués dans une même entité clinique, est recommandé pour permettre un diagnostic de certitude, orienter la prise en charge, évaluer les possibilités thérapeutiques et donner un conseil génétique à la famille. Toute forme de maltraitance ou de négligence parentale doit être systématiquement éliminée.

Déclaration de liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.

- [2] Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:423–39.
- [3] Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol* 2015;21:12296–310.
- [4] Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, Goldsmith JD, Roland JT, Lencer WI, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology* 2018;154:2045–59.
- [5] Antonioli DA. Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:2–19.
- [6] Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin Manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol* 2012;3:13.
- [7] Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, et al. Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing. *Genomics* 2013;102:442–7.
- [8] Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11267–71.
- [9] Zheng C, Huang Y, Hu W, Shi J, Ye Z, Qian X, et al. Phenotypic characterization of very early-onset inflammatory bowel disease with Interleukin-10 signaling deficiency: based on a large cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:756–66.
- [10] Peng K, Qian X, Huang Z, Lu J, Wang Y, Zhou Y, et al. Umbilical cord blood transplantation corrects very early-onset inflammatory bowel disease in chinese patients with IL10RA-associated immune deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1416–27.
- [11] Nemati S, Teimourian S, Tabrizi M, Najafi M, Dara N, Imanzadeh F, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: investigation of the IL-10 signaling pathway in Iranian children. *Eur J Med Genet* 2017;60:643–9.
- [12] Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis* 2017;11:60–9.
- [13] Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116–24.
- [14] Perafan-Riveros C, França LF, Alves AC, Sanches Jr JA. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;5:426–31.
- [15] Gonzalez JR, Botet MV, Sanchez JL. The histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Am J Dermatopathol* 1982;4:303–11.
- [16] République française. Code pénal. Article 434-3.
- [17] République française. Code pénal. Article 226-14.