

# réalités



Mensuel #

189

• Novembre/Décembre 2014

## PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE  
PÉDIATRIQUE  
QUOI DE NEUF  
EN 2014 ?



Patient sous immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique



Patient asplénique ou hyposplénique (absence ou dysfonctionnement de la rate)



Patient vivant avec le VIH



Patient sous chimiothérapie anticancéreuse pour tumeur solide ou hémopathie maligne



DERRIÈRE UNE **GRIPPE** PEUT SE CACHER UNE **PNEUMONIE INVASIVE**<sup>1</sup>,  
**POURQUOI NE PROTÉGER QU'À MOITIÉ**  
**VOS PATIENTS À RISQUE ?**



Patient transplanté ou en attente de transplantation d'organe solide



Patient atteint de déficits immunitaires héréditaires



Patient greffé de cellules souches hématopoïétiques

LA PNEUMONIE INVASIVE NE PRÉVIENT PAS,  
**N'ATTENDEZ PAS POUR PROTÉGER VOS PATIENTS À RISQUE**<sup>2</sup>

1. Shrestha S *et al.* Identifying the Interaction Between Influenza and Pneumococcal Pneumonia Using Incidence Data. *Sci Transl Med* 2013;5(191)

2. Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif aux recommandations vaccinales chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques. Juillet 2012, date de mise en ligne : avril 2013. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>

Les personnes représentées sont des mannequins et en aucun cas des patients.



# 16<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 19 mars 2015  
**Gastro-entérologie  
et nutrition  
pédiatriques**  
sous la présidence  
du Pr P. Tounian
- Vendredi 20 mars 2015  
**L'enfant  
dans sa fratrie**  
sous la présidence  
du Pr C. Jousset

**JEUDI 19 ET VENDREDI 20 MARS 2015**

**PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES**

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION  
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR:  
[www.jirp.info](http://www.jirp.info)



LABORATOIRES  
**Picot**

**Nutrilon AR devient PICOT AR.  
Seul le nom change, la formule reste la même.**



- > Lait épaissi à la caroube pour une efficacité AR maximale<sup>(1-2)</sup>
- > Formule enrichie avec L. fermentum pour une tolérance optimale<sup>(3-4)</sup>
- > Formule AR enrichie en DHA\*



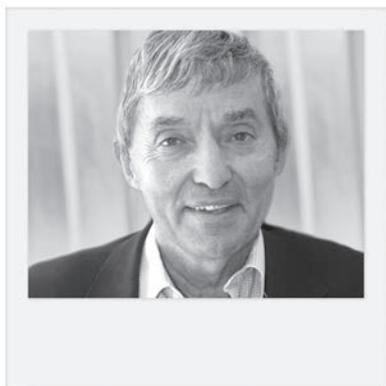
Format 400 g

\* dans Picot AR1

Le lait maternel est le meilleur aliment pour le nourrisson. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement maternel. Les laits infantiles sont destinés à remplacer l'allaitement maternel quand celui-ci n'est pas adapté, arrêté prématurément ou doit être complété. Il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter et l'allaitement mixte peut gêner l'allaitement au sein. Les implications socio-économiques devraient être prises en compte dans le choix de la méthode d'allaitement. Il est important de respecter les indications de préparation et d'utilisation des laits infantiles et de suivre les conseils du corps médical concernant l'alimentation du nourrisson. Une utilisation incorrecte de la préparation pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant.

## La tendresse

*“La haine ne supprime pas la haine... seul l’amour y parviendra...” (Martin Luther King)... et la tendresse.*



→ **A. BOURRILLON**

Service de Pédiatrie générale,  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Je termine volontiers certains cours aux étudiants, des plus jeunes aux plus expérimentés, des internes aux médecins installés... et même à des directeurs d’hôpitaux, par les commentaires riches d’émotions d’une photo d’un jeune militaire français étreignant dans ses bras un jeune garçon, victime du terrible tremblement de terre en Haïti.

Le jeune militaire applique ses mains avec délicatesse sur la poitrine de l’enfant et pose ses lèvres sur sa joue retenant comme avec timidité le baiser qu’il n’a pas encore donné.

L’enfant reçoit son regard, perçoit la douceur de ce contact et laisse incliner doucement sa tête vers le front de son sauveteur.

Dans la quiétude de la tendresse, il transmet un sourire tel celui d’un réveil apaisé tourné vers la douce lumière d’un ciel qui s’éclaircit.

Dans tout sourire, il y a l’enfance.

Et au sourire de l’enfant-victime ne peut répondre qu’une infinie tendresse.

La tendresse est comme un voyage vers de merveilleux horizons qui nous font trembler d’émotions à la fois tristes et joyeuses.

La tendresse n’est pas une vertu des faibles mais, au contraire, une force de l’âme. Une capacité d’attention douce, une expression de compassion généreuse et aussi une inquiétude à la fois douloureuse et sereine.

*“S’il est une chose qu’on puisse désirer toujours et obtenir quelquefois c’est la tendresse humaine” (Albert Camus).*

... Celle que les enfants nous donnent si souvent...

Celle que nous pouvons parfois leur rendre, avec un sourire si proche des larmes dans l’humble partage d’une pureté très fragile.

# LE BILAN NUTRITIONNEL McDONALD'S : RÉSULTATS 2009-2013



Depuis plusieurs années, McDonald's travaille sur le profil nutritionnel et la diversification de son offre pour proposer à ses clients des produits adaptés à leurs attentes et besoins.

## Comment savoir si cette politique nutritionnelle a un impact sur ce que nos clients consomment en restaurant ?

Pour le savoir, l'enseigne a réalisé son Bilan Nutritionnel pour la période 2009-2013. Cet outil vise à mesurer, de la façon la plus objective possible, l'impact des actions réalisées par l'enseigne en matière de nutrition sur ce que consomment réellement nos clients. Les résultats ont été calculés en croisant les données de ventes avec la composition nutritionnelle de chacun des produits servis entre 2009 et 2013. McDonald's devient ainsi le 1<sup>er</sup> acteur de la restauration rapide en France à chiffrer de cette façon l'impact de ses actions en matière de nutrition.



Le Bilan Nutritionnel est reconnu par SGS, leader mondial de la certification.

## FOCUS SUR LES RÉSULTATS DE L'OFFRE ENFANT

Les calculs réalisés montrent que nos actions en termes de reformulation et variété de nos produits ont un impact sur le profil nutritionnel de ce que consomment nos clients.



En 2013, le menu Happy Meal moyen consommé\* est de 588 kcal, ce qui est en adéquation avec les besoins en énergie recommandés pour un enfant de 6 ans sur un repas.\*\*

\* Moyenne des valeurs nutritionnelles des sandwiches, des boissons, des desserts et des accompagnements proposés dans le menu Happy Meal, croisées avec leurs ventes respectives

\*\* Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française 2001 - AFSSA - moyenne filles - garçons de 6 ans pour un niveau d'activité physique moyen



**+45%**  
de choix du fruit  
en dessert dans  
le Happy Meal

Entre 2009 et 2013, le choix de fruits en dessert dans le Happy Meal a augmenté notamment grâce à leur présentation ludique et à la diversité de l'offre.



**-12%**  
de sucres

Dans le menu Happy Meal, l'apport en sucres du dessert moyen\* a diminué de 12% entre 2009 et 2013, grâce à nos efforts de mise en avant des fruits et de plus de variété de fruits dans notre offre.

\* Croisement des ventes de tous les desserts proposés dans le Happy Meal et de leurs valeurs nutritionnelles respectives

### LES PREMIERS ENSEIGNEMENTS

Ces résultats confirment la volonté de McDonald's de poursuivre sa politique de promotion des bonnes pratiques en faveur de la nutrition auprès des enfants, initiée en 2007 avec l'introduction dans le Happy Meal des « Fruits à Croquer ».

Depuis, le menu Happy Meal n'a cessé d'évoluer. Et grâce à l'opération des Mercredis à Croquer, ce sont plus de 11 000 000 de sachets de fruits\* qui ont été offerts aux enfants entre septembre 2010 et juillet 2014.

\* Données de ventes McDonald's

Pour plus d'informations sur la politique nutritionnelle de McDonald's, rendez-vous sur [mcdonalds.fr](http://mcdonalds.fr) rubrique « nutrition » ou écrivez-nous à [infonutrition@infomcdonalds.fr](mailto:infonutrition@infomcdonalds.fr)



### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman,  
Pr A. Bourrillon, Pr A. Casasoprana,  
Pr B. Chevallier, Pr L. de Parscau,  
Pr C. Dupont, Pr J.P. Farriaux,  
Pr E.N. Garabédian, Pr J. Ghisolfi,  
Pr J.P. Girardet, Pr A. Grimfeld,  
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,  
Pr C. Jusselme, Pr G. Leverger,  
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert,  
Pr J.C. Rolland, Pr D. Turck,  
Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

### COMITÉ DE LECTURE

Pr D. Bonnet, Dr A. Brami Forte,  
Dr S. Bursaux-Gonnard, Pr F. Denoyelle,  
Pr G. Deschênes, Dr O. Fresco,  
Dr M. Guy, Dr P. Hautefort, Pr P.H. Jarreau  
Dr P. Mary, Dr N. Parez,  
Dr O. Philippe, Dr M. Rybojad

### RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi,  
Pr P. Tounian

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

### CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

J. Delorme

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne  
Z.I. Les Franchises  
Rue de l'Étoile – 52200 Langres  
Commission paritaire : 0117 T 81118  
ISSN : 1266-3697  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2014



Novembre/  
Décembre 2014 #189

## ⇒ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2014?

- 5** Le billet du mois :  
**La tendresse**  
A. Bourrillon
- 9** Gastroentérologie pédiatrique  
J.-P. Olives
- 13** ORL pédiatrique  
N. Leboulanger
- 16** Vaccination de l'adolescent  
Ph. Reinert
- 20** Infectiologie pédiatrique  
A. Bourrillon
- 26** Endocrinologie-diabétologie pédiatrique  
M. Castanet
- 33** Nutrition pédiatrique  
P. Tounian
- 37** Pneumologie pédiatrique  
C. Marguet
- 42** Pédiopsychiatrie  
P. Fumeaux, N. Milliez, O. Revol
- 49** Dermatologie pédiatrique  
H. Aubert
- 57** Rhumatologie pédiatrique  
P. Quartier
- 64** Analyse bibliographique :
- Facteurs de risque cardiovasculaires chez les adolescents nés prématurément
  - Introduction du gluten chez les enfants à risque de développer une maladie coeliaque
- J. Lemale

Le préprogramme des 16<sup>es</sup> JIRP  
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 15.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE D'APPOINT DE LA DIARRHÉE, EN COMPLÉMENT DE LA RÉHYDRATATION

ULTRA  
LEVURE®

SACCHAROMYCES BOULARDII  
LYOPHILISÉ BIOCODEX

## Médicament du microbiote intestinal



**2** sachets  
par jour

**DÉNOMINATION, FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION** ULTRA-LEVURE® 100 mg poudre pour suspension buvable en sachet. Boîte de 20. **COMPOSITION** *Saccharomyces boulardii* : 100 mg (cellules de levure). Excipients q.s.p. un sachet. **INDICATION THÉRAPEUTIQUE** Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation. L'importance de la réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de l'intensité de la diarrhée, de l'âge et des particularités du patient (maladies associées, ...). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans. Voie orale : 2 sachets par jour en deux prises. La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii*. **CONTRE-INDICATIONS** • Hypersensibilité à l'un des constituants • Patients porteurs d'un cathéter veineux central. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** **Mises en garde spéciales** • **Chez l'enfant de 2 à 6 ans**, la réhydratation peut être l'élément essentiel du traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. La prévention ou le traitement de la déshydratation se fera par soluté de réhydratation orale : utiliser les solutés prévus à cet effet et respecter les modalités de reconstitution et d'utilisation • Proposer à l'enfant de boire très souvent, tous les ¼ d'heure par exemple. En cas de diarrhée sévère ou prolongée, de vomissement important ou de refus d'alimentation, une réhydratation par voie intraveineuse devra être envisagée • Si au bout de 2 jours de traitement la diarrhée persiste, la conduite à tenir devra être réévaluée et la nécessité d'une réhydratation par soluté de réhydratation orale ou par voie intraveineuse devra être envisagée • Il est recommandé de ne pas ouvrir les sachets dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter. En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, même non traités par *S. boulardii*, de très rares cas de fongémie se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à *Saccharomyces*. Dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter • Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est contre indiquée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption, du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) • Ce médicament contient du fructose, son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au fructose. **Précautions d'emploi** **Chez l'enfant de 2 à 6 ans**, en cas de prescription d'une réhydratation par soluté de réhydratation, les modalités d'utilisation ainsi que le mode de reconstitution devront être clairement et précisément expliqués. En l'absence de nécessité de prescrire une telle réhydratation, il est néanmoins nécessaire de clairement expliquer la nécessité de : se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes liquides dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ; maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée, en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés, en privilégiant les viandes grillées, le riz. La suppression du lait et des laitages devra être envisagée au cas par cas. **L'enfant de plus de 6 ans et l'adulte** devront être informés de la nécessité de se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau est de 2 litres), maintenir l'alimentation le temps de la diarrhée, en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés et en privilégiant les viandes grillées et le riz. ULTRA-LEVURE étant constitué de cellules vivantes se développant à 37°C, ne pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50°C), glacé ou alcoolisé. **INTERACTION MÉDICAMENTEUSE** De par sa nature fongique, ne pas associer ULTRA-LEVURE à un antifongique oral ou systémique. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. **EFFETS INDESIRABLES** Très rarement : réactions allergiques (jusqu'à l'œdème de Quincke), rougeurs, démangeaisons. Rarement : urticaire. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** A : Appareil digestif et métabolisme, Classe pharmacothérapeutique : MICROORGANISMES ANTIDIARRHÉIQUES - Code ATC : A07FA02 Flore de substitution. **DATE D'APPROBATION / RÉVISION** : 20 Mars 2014. **DONNÉES ÉCONOMIQUES** **ET SOCIALES** AMM 3400934379444 (boîte de 20). Non remboursé par la Sécurité Sociale. Pour une information plus détaillée, contacter **BIOCODEX** 7 avenue Gallieni 94250 GENTILLY. Tél. : 01 41 24 30 00. Mars 2014.

BIOCODEX

BS.748

# Gastroentérologie pédiatrique : quoi de neuf ?

**L'**année 2014 aura été riche en publications et communications de la part de tous les scientifiques qui travaillent sur la physiologie et les pathologies digestives de l'enfant.

Pour les pédiatres hospitaliers et ambulatoires, ce sont manifestement les nouveautés concernant le traitement – tant préventif que curatif – des diarrhées aiguës de l'enfant qui devraient les inciter à modifier leur pratique quotidienne.



→ J.-P. OLIVES

Gastroentérologie et Nutrition,  
Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

## Le vaccin rotavirus : enfin recommandé !

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) vient de publier de nouvelles recommandations préconisant de vacciner tous les nourrissons de moins de 6 mois contre les gastroentérites à rotavirus, responsables de la plupart des diarrhées sévères des très jeunes enfants [1].

Le HSCP est revenu sur des avis négatifs donnés en 2006 et 2010, qui avaient provoqué des réactions vives de la part des Sociétés scientifiques pédiatriques de gastroentérologie en 2007 [2], du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et de l'Association française de pédiatrie ambulatoire en 2012 [3]. Ce Haut Conseil, organisme indépendant, a décidé de recommander la vaccination contre les rotavirus chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Les gastroentérites à rotavirus sont responsables en France d'environ 14 000 hospitalisations annuelles d'enfants âgés de moins de 3 ans, d'un nombre de décès estimé entre 7 à 17 par an et génèrent des infections nosocomiales fréquentes chez les nourrissons hospitalisés notamment pour infection respiratoire [1].

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération l'impact bénéfique, dans les pays industrialisés, de cette vaccination des nourrissons qui réduit le taux d'hospitalisation de plus de 80 %. Les données recueillies pendant la phase de développement de ce vaccin, puis dans les pays qui ont généralisé la vaccination, sont en faveur d'une immunité de groupe, en cas de couverture vaccinale élevée [4, 5]. De plus, l'évaluation désormais précise du risque de survenue d'invaginations intestinales aiguës post-vaccination (de l'ordre de 1 à 6 cas pour 100 000 enfants vaccinés, survenant généralement dans les 7 jours, suivant l'administration de la première dose) [6-8], plaide en faveur de l'utilisation des deux vaccins disponibles en France.

Il recommande, sous réserve d'une politique tarifaire conduisant à des ratios coût/efficacité acceptables pour ces deux vaccins, la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois selon un schéma vaccinal à deux doses (2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à trois doses (2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le respect de ce calendrier

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

vaccinal est essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la procédure vaccinale. Ces vaccins administrés par voie orale peuvent être co-administrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande également la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës et de la surveillance active des souches virales circulantes. Il recommande également que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés.

Cette recommandation spécifique concernant le risque potentiel de survenue d'une invagination intestinale aiguë post-vaccinale va nécessiter "un accompagnement" de la stratégie de généralisation de ce vaccin. Le médecin généraliste ou le pédiatre qui va conseiller la vaccination d'un jeune nourrisson à des parents sait pertinemment qu'il a de fortes chances d'essuyer un refus s'il sous-entend un risque de complication. S'il donne une information claire et objective, ce qui est son devoir, sur ce qu'est une invagination intestinale aiguë, le refus risque d'être systématique.

Les conséquences désastreuses des plans de communication sur le vaccin de l'hépatite B, des dérapages de la médiatisation de la grippe A et le pouvoir des lobbys anti-vaccination en France, risquent d'être un frein considérable à la généralisation de la protection des jeunes nourrissons contre l'infection à rotavirus.

Les pédiatres experts et leaders d'opinion associés aux deux laboratoires commercialisant le vaccin auront donc un rôle d'information crucial à jouer. Ils devront mettre en place des campagnes

d'information et de formations (médias, Internet, documents) auprès des médecins, mais aussi du grand public pour obtenir une couverture vaccinale optimale des jeunes nourrissons de moins de 6 mois avant chaque période hivernale.

### Les probiotiques dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant

Le microbiote suscite un intérêt croissant en gastroentérologie (cf. numéro de l'année dernière 2013, *l'année du microbiote intestinal*?). Plusieurs milliers d'articles ont été publiés ces derniers mois concernant l'utilisation des probiotiques. Beaucoup concernent l'effet de ces agents dans le traitement de la gastroentérite aiguë des jeunes enfants, en complément de la réhydratation précoce tout en poursuivant une alimentation normale. Le groupe de travail sur les probiotiques de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a publié en 2014 une prise de position concernant l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la diarrhée aiguë des nourrissons en bonne santé [9]. Ce document est basé sur une revue systématique des essais contrôlés randomisés (ECR) publiés sur le sujet.

Des recommandations ont été formulées si au moins deux ECR étudiant un probiotique donné (avec spécification de la souche utilisée) étaient disponibles. Un système d'évaluation par grades a été préalablement évalué, puis ensuite appliqué. Quatre grades sont définis selon la qualité de preuve (élevée, modérée, faible et très faible), et deux catégories sont définies pour la force de la recommandation (forte ou faible).

L'utilisation des probiotiques suivants (par ordre alphabétique) peut

être envisagée dans le traitement des enfants souffrant de gastroentérites aiguës, en complément des solutés de réhydratation orale: *Lactobacillus rhamnosus GG* (mauvaise qualité de la preuve, forte recommandation) et *Saccharomyces boulardii* (mauvaise qualité de la preuve, forte recommandation) [10]. *Lactobacillus reuteri* (très mauvaise qualité de la preuve, recommandation faible) et *Lactobacillus acidophilus LB* (très mauvaise qualité de la preuve, recommandation faible).

Ce dernier, bien que traditionnellement discuté avec autres probiotiques, ne correspond pas à la définition des probiotiques car inactivé par la chaleur. D'autres souches ou combinaisons de souches ont été testées, mais la preuve de leur efficacité est trop faible ou préliminaire pour faire l'objet de recommandations.

L'utilisation de yaourt chez des enfants hospitalisés pour gastroentérite aiguë a fait l'objet d'une méta-analyse à partir de 4 ECR incluant 448 enfants [11]. La consommation de yaourt avait un effet positif sur la prise de poids, mais pas d'effet réel sur l'évolution des enfants hospitalisés.

Compte tenu du nombre limité de données disponibles et des limitations méthodologiques des essais inclus, la preuve doit être considérée avec prudence. On ne connaît pas l'effet de la consommation de yaourt chez les enfants traités en ambulatoire pour diarrhée aiguë.

Si l'ensemble de ces travaux ouvre des pistes intéressantes et conduit inéluctablement à l'introduction de souches de probiotiques dans les laits pour nourrissons, de nombreuses questions restent sans réponses: quel probiotique est le plus efficace dans les gastroentérites infantiles virales? Quelle est la dose optimale par prise? Les associations de souches sont-elles plus efficaces ou

Vaccin à rotavirus (vivant)

# Rotarix®

En 2 doses buvables seulement



**Nouvel avis du HCSP\***  
Vaccination recommandée sous réserve d'une politique tarifaire conduisant à des ratios coût-efficacité acceptables.  
Non remboursé à ce jour

## Prévention des gastro-entérites à rotavirus en 2 doses : à l'âge de 2 mois et à l'âge de 3 mois\*

\* Avis du HCSP relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. Séance du 29 novembre 2013. ([www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr))

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) ([site internet : www.ansm.sante.fr](http://site internet : www.ansm.sante.fr)) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

**ROTARIX®. Suspension buvable en applicateur pré-rempli, Vaccin à rotavirus, vivant. COMPOSITION :** 1 dose (1,5 ml) contient : rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée, produite sur cellules Vero) :  $\geq 10^{6.0}$  DICC<sub>50</sub>. Excipients : saccharose (1 073 mg), adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), eau stérile. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension buvable. Rotarix® est un liquide limpide et incolore. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. L'utilisation de Rotarix® doit se baser sur les recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration\* :** Schéma de vaccination : 2 doses. 1<sup>ère</sup> dose à partir de l'âge de 6 semaines. Intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 doses. Administrer préférentiellement avant l'âge de 16 semaines et 2<sup>ème</sup> dose avant l'âge de 24 semaines. Rotarix® peut être administré à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus. Dans l'éventualité rare où un nourrisson recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation. Nourrissons ayant reçu une 1<sup>ère</sup> dose de Rotarix® : il est recommandé de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix®. Administrer uniquement par voie orale. **NE JAMAIS INJECTER. Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins à rotavirus. - Antécédents d'invagination intestinale. - Malformation congénitale non opérée du tractus gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale. - Sujets ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS). - Différer l'administration chez les sujets ayant une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination. - Différer l'administration chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi\* :** Rechercher les antécédents médicaux et effectuer un examen clinique avant la vaccination. Nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance : aucune donnée disponible, considérer l'administration avec prudence, quand selon le médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand. Etudes observationnelles de tolérance : augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus : surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée). Recommander aux parents/tuteurs de rapporter de tels symptômes à leurs professionnels de santé. Infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique : une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix® n'est pas attendue. Un essai clinique réalisé chez un nombre limité de nourrissons séropositifs au VIH et asymptomatiques ou légèrement symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance. Immunodéficience connue ou suspectée : évaluation soigneuse de l'administration de Rotarix® compte tenu des bénéfices et risques potentiels. Excrétion possible du virus vaccinal dans les selles après vaccination (pic d'excrétion vers le 7<sup>ème</sup> jour). Cas de transmission des virus vaccinaux excrétés observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé. Personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés : administrer avec prudence. En cas de contact avec des sujets récemment vaccinés : observer des règles d'hygiène personnelle. Très grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire : risque potentiel d'apnée. Évaluer la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48-72 h. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez nos nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés. L'étendue de la protection que Rotarix® pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulé lors des essais cliniques n'est actuellement pas connue. Ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des pathogènes autres que les rotavirus. **NE JAMAIS INJECTER.** Sujets ayant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase : ne pas administrer Rotarix®. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\* :** Administration simultanée possible avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant les vaccins hexavalents [DTCa-HepB-IPV/Hib]) : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin Haemophilus influenzae de type b (Hib), vaccin poliomyélique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique et vaccin conjugué méningococcique du groupe C. Aucune restriction concernant la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination. **Allaitement\* :** Il peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination du nourrisson. **Effets indésirables\* :** **Résumé du profil de tolérance :** Dans 3 essais cliniques où Rotarix® a été administré seul, l'incidence et la sévérité des diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/coulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix® comparé au groupe placebo. Analyse de 17 études cliniques poolées contrôlées versus placebo : effets indésirables possiblement liés à la vaccination. **Récapitulatif des effets indésirables :** **Fréquents :** diarrhée, irritabilité. **Peu fréquents :** douleurs abdominales, flatulences, dermatite. **Très rare :** invagination intestinale. **Inconnue (événements ayant été rapportés spontanément, impossible d'estimer de manière fiable leur fréquence) :** Rectorragies, Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS), Apnée chez les très grands prématurés ( $\leq 28$  semaines d'aménorrhées). **Description de certains effets indésirables :** Etudes observationnelles de tolérance dans plusieurs pays : vaccins à rotavirus associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la 2<sup>ème</sup> dose. Impact sur incidence globale des invaginations intestinales sur périodes de suivi plus longues : non déterminé. Nourrissons prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse (étude clinique sur 670 sujets) : taux similaire d'événements indésirables observés dans le groupe Rotarix® et le groupe placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté. Nourrissons infectés par le VIH (étude clinique sur 100 sujets), le profil de sécurité était similaire entre le groupe Rotarix® et le groupe placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) ([site internet : www.ansm.sante.fr](http://site internet : www.ansm.sante.fr)) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES\* :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES\* :** **Incompatibilités :** Ne pas mélanger avec d'autres médicaments. **Conditions de conservation :** Durée de conservation : 3 ans. Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Après ouverture : utiliser immédiatement le vaccin. ANM : EU/1/05/330/005, code DIP : 34009 390 201 6 7 : Boîte de 1 applicateur (verre) pré-rempli de 1,5 ml de suspension buvable pour administration orale avec un bouchon-piston et un capuchon protecteur (gomme butyle). **Liste I. Non remboursé à ce jour. DATE D'APPROBATION / REVISION :** Avril 2014. Version n° ROTARI\_14. \*Pour une information complète sur le produit, veuillez vous reporter au RCP du produit disponible auprès de notre laboratoire. Laboratoire GlaxoSmithKline – 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00 – Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 – Fax : 01.39.17.84.45

Avis du HCSP relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. Séance du 29 novembre 2013. ([www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)) Le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois selon un schéma vaccinal à 2 doses (2 et 3 mois de vie) pour le vaccin monovalent et à 3 doses (2, 3 et 4 mois de vie) pour le vaccin pentavalent. Le respect de ce calendrier vaccinal est essentiel afin d'assurer l'achèvement précoce de la série vaccinale. Ces vaccins administrés par voie orale peuvent être co-administrés avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson. Cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables. Le Haut Conseil de la santé publique recommande également : - la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance, initié en janvier 2012, relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës ; - la poursuite de la surveillance active des souches virales circulantes. Le Haut Conseil de la santé publique recommande que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés. Cette information doit préciser que l'invagination intestinale aiguë est un phénomène d'occlusion intestinale qui se produit habituellement de façon spontanée en dehors de toute vaccination contre le rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ce vaccin. Cette information doit faire expressément mention des signes cliniques évocateurs d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson : accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie. L'observation de ces signes, particulièrement dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour une prise en charge médicale rapide, si possible en structure pédiatrique bénéficiant de la radiologie interventionnelle et d'un plateau médico-chirurgical. En effet, une prise en charge rapide et adaptée permet le plus souvent de réduire l'invagination par simple lavement. Une prise en charge tardive ou certaines formes compliquées nécessitent le recours à la chirurgie, endoscopique ou traditionnelle.



## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

le contraire? L'utilisation des probiotiques est-elle plus pertinente dans la prévention (ingestion de milliards de souches pendant plusieurs semaines chez un enfant en bonne santé!), ou dans le traitement d'une diarrhée aiguë qui va durer tout au plus 3 jours et pour laquelle le probiotique sera donné au mieux 12 heures après le début de l'épisode.

### Mise à jour des recommandations pour le traitement de la gastroentérite aiguë : des évidences basées sur les preuves

L'ESPGHAN publie régulièrement des rappels et des mises à jour de ses recommandations sur la prise en charge des diarrhées aiguës de l'enfant. La mise à jour de 2014 procède de la même méthodologie que les recommandations pour les probiotiques [12]. Le résumé de cet article peut être traduit mot à mot comme suit.

La gravité des gastroentérites est liée à l'étiologie. Le rotavirus est l'agent infectieux le plus fréquent, responsable de déshydratations sévères. C'est la déshydratation qui est le reflet de l'état de l'enfant : sa gravité doit être mesurée et surveillée par des systèmes de score.

Les examens complémentaires (biologie) ne sont pas nécessaires. La réhydratation par voie orale avec des SRO est le traitement de choix et devrait commencer le plus tôt possible. L'allaitement au sein ne doit pas être interrompu. L'alimentation habituelle doit être continuée sans modification, y compris le lait. Certaines données suggèrent qu'en milieu hospitalier, chez les jeunes enfants habituellement nourris avec un lait industriel, des préparations sans lactose peuvent être proposées.

Certaines thérapeutiques peuvent réduire la durée et la gravité de la diarrhée comme le *Lactobacillus GG* ou le *Saccharomyces boulardii*, la diosmectite ou le racécadotril. Les antibiotiques doivent être prescrits de façon exceptionnelle. L'ondansétron est efficace contre les vomissements, mais son utilisation en routine exige une surveillance compte tenu du risque effets secondaires cardiaques graves.

L'hospitalisation devrait généralement être réservée aux enfants qui ont besoin d'une réhydratation par voie parentérale ou entérale. La voie entérale est supérieure à la réhydratation par voie intraveineuse. Les protocoles de réhydratation intraveineuse ultra-rapides ne sont pas supérieurs aux schémas standard et seraient associées à des taux plus élevés de rechutes et de réadmission.

La conclusion de cette mise au point peut paraître simpliste et connue de tous ; cependant, les études observationnelles montrent que les recommandations ne sont pas appliquées de façon systématique dans beaucoup de pays d'Europe, tant par les médecins de garde en ambulatoire que par les services d'urgences [13, 14].

Donc, comme disent les Anglo-Saxons, *last but not least*, la gastroentérite aiguë est mieux gérée en appliquant des procédures médicales simples et bien définies. CQFD !

### Bibliographie

1. Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique : rapport du groupe de travail sur la vaccination anti-rotavirus. Disponible sur [www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100528\\_vacnourota6mois.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100528_vacnourota6mois.pdf) (Consulté le 05/10/2014).
2. OLIVES JP, TOUNIAN P, LAMIREAU T. La vaccination rotavirus en France : position du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques. *Arch Pediatr*, 2007;14:S194-S196.
3. DOMMERMES MA, GAUDELUS J, WEIL-OLIVIER C *et al.* pour le GPIIP. La vaccination rotavirus en 2012. Position du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFA). *Arch Pediatr*, 2012;19:S150-S157.
4. GAGNEUR A, NOWAK E, LEMAITRE T *et al.* IVANHOE investigators. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine*, 2011;29:3753-3759.
5. Vaccins antirotavirus. Note de synthèse de l'OMS. *Weekly Epid Rec*, 2013;88:49-64. Disponible sur <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>. (Consulté le 05/10/2014).
6. VELÁZQUEZ FR, COLINDRES RE, GRAJALES C *et al.* Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31:736-744.
7. ESCOLANO S, HILL C, TUBERT-BITTER P. A new self-controlled case series method for analyzing spontaneous reports of adverse events after vaccination. *Am J Epidemiol*, 2013;178:1496-1504.
8. CARLIN JB, MACARTNEY KK, LEE KJ *et al.* Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1427-1434.
9. SZAJEWSKA H, GUARINO A, HOJSAK I *et al.* Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;58:531-539.
10. DİNLEYİCİ EC, KARA A, OZEN M *et al.* *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther*, 2014;4:1-17.
11. PATRO-GOLAB B, SHAMIR R, SZAJEWSKA H. Yogurt for treating acute gastroenteritis in children: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*, 2014;18:S0261-S5614.
12. GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D *et al.* European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
13. PELC R, REDANT S, JULLIAND S *et al.* Pediatric gastroenteritis in the emergency department: practice evaluation in Belgium, France, The Netherlands and Switzerland. *BMC Pediatr*, 2014;14:125.
14. VECCHIO AL, LIGUORO I, BRUZZESE D *et al.* Adherence to Guidelines for Management of Children Hospitalized for Acute Diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*, 2014 May 14 (à paraître).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# ORL pédiatrique : quoi de neuf ?

## Le point sur la chirurgie ambulatoire

Comme toutes les disciplines chirurgicales, l'ORL pédiatrique se développe en ambulatoire. Cette évolution est indispensable, nécessaire, inévitable.

Née il y a plus d'un siècle en Écosse, la chirurgie ambulatoire a connu depuis un développement considérable aux États-Unis puis au Canada et dans plusieurs pays européens dont la Grande-Bretagne, pionnier européen à partir des années 1970, avec une croissance rapide à partir de 1980.

Partant du constat d'un retard français dans le taux global d'interventions pratiquées en chirurgie ambulatoire par rapport aux données internationales et notamment européennes, la Direction générale de l'offre de soins et l'Agence nationale d'appui à la performance ont respectivement saisi la HAS et créé un groupe de travail en 2010 à ce sujet. En effet, malgré le consensus obtenu depuis un certain temps sur la nécessité de mettre le patient au cœur du système de santé et donc de favoriser l'organisation ambulatoire, cette prise en charge innovante est sous-développée en France. On estime que 8 interventions sur 10 pourraient être effectuées en chirurgie ambulatoire, alors que moins de 4 le sont actuellement dans notre pays. Ainsi, c'est en France 2 millions de gestes – enfants et adultes confondus – qui pourraient être réalisés dans ce contexte avec un confort préservé et de sérieuses économies à la clé.

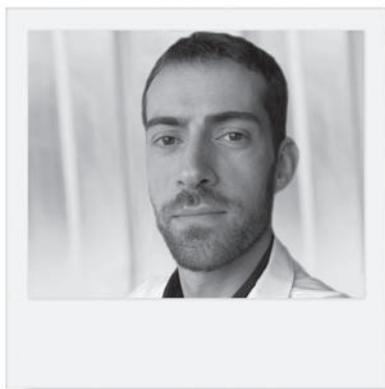
Par essence, un geste en ambulatoire doit être réalisé sur les mêmes indications, de la même manière et dans les mêmes conditions de sécurité qu'en hospitalisation traditionnelle. Le patient ne reste hospitalisé que le strict temps nécessaire et retourne chez lui le jour même de son intervention.

Plus encore que chez l'adulte, la réalisation d'interventions en chirurgie ambulatoire chez l'enfant nécessite une organisation très rigoureuse afin de garantir une prise en charge optimale, un maximum de sécurité, un suivi et une prévention de la douleur identiques, et en évitant les retards pénibles pour parents et enfants et qui désorganisent un service.

En ORL pédiatriques, les secteurs privés et publics évoluent et s'adaptent, chacun à son rythme et en fonction de la patientelle concernée, pour diriger une partie toujours croissante de leur activité en ambulatoire. Certains établissements ont même fait le choix de supprimer les services avec des lits dédiés pour opérer la totalité de leurs patients en ambulatoire.

### 1. Quelle structure ?

Dans l'idéal, une unité de chirurgie ambulatoire est distincte d'un bloc classique et possède un parcours linéaire. Cela est particulièrement vrai en pédiatrie. Les enfants et leurs parents sont convoqués successivement dans la journée en fonction du déroulement théorique du programme opératoire.



→ N. LEBOULANGER

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, PARIS.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Une fois les formalités administratives accomplies, les patients sont préparés et installés dans une salle d'attente – avec les parents et toutes spécialités confondues – où le chirurgien, l'anesthésiste et l'infirmière de bloc viennent poser les questions et faire les vérifications d'usage. Le patient est ensuite directement installé au bloc, opéré, amené en salle de réveil où il sera revu par l'équipe soignante, puis au bout d'un moment rhabillé et installé dans une salle spécifique dite de "remise à la rue". Ainsi, patients en attente et patients opérés ne se croisent pas.

À l'hôpital Necker Enfants-malades, par exemple, le bloc opératoire de jour a été récemment rénové pour permettre cette organisation désormais parfaitement rodée.

### 2. Quelle organisation ?

Prenons une intervention fréquente chez l'enfant, réalisable en ambulatoire mais source potentielle d'une morbidité non nulle : l'amygdalectomie. Face à un enfant présentant un syndrome clinique d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) causé par de volumineuses amygdales obstructives, le chirurgien émet un avis en consultation sur la pertinence ou non de réaliser l'amygdalectomie en ambulatoire. Les principaux critères actuellement retenus pour réaliser l'amygdalectomie en ambulatoire sont l'âge supérieure à 3 ans, l'absence de syndrome d'apnées obstructives du sommeil sévère et de comorbidités significatives, et la possibilité pour les parents d'être joignables et mobiles le soir de l'intervention.

Après le geste chirurgical, les patients sont surveillés 6 heures avant la sortie. Cela impose d'opérer les patients le matin et de respecter scrupuleusement les horaires, pour les patients comme pour l'équipe soignante. L'expérience prouve que cela fonctionne bien. Les patients peuvent appeler le service en

nuit et jour, et sont rappelés le lendemain pour prendre des nouvelles.

### 3. En conclusion

La chirurgie ambulatoire devrait permettre de rendre les établissements plus performants et de dégager des marges de manœuvre organisationnelles et financières. Bien qu'elle ne puisse pas concerner tous les patients en ORL pédiatrique, elle est amenée à être appliquée à l'avenir à des indications toujours plus nombreuses : myringoplasties, tympanoplasties, otoplasties, voire implantation cochléaire.

#### Amygdalectomie de l'enfant : un progrès significatif

La chirurgie ambulatoire ne se conçoit qu'en offrant une prise en charge optimale au patient. Les deux principaux problèmes que peut poser une amygdalectomie chez l'enfant sont :

– quelle doit être la prise en charge de la douleur postopératoire, sachant que la codéine et le tramadol ne sont plus recommandés ?

– quel geste pour un risque d'hémorragie retardé réduit au minimum ?

Une technique relativement récente dont nous disposons depuis cette année à l'hôpital Necker apporte une réponse satisfaisante. Appliquée par des équipes suédoises ces dernières années à de larges échelles, cette technique est basée sur le principe de la radiofréquence.

Elle permet de réaliser une amygdalectomie partielle, subtotale, en un temps réduit avec des bénéfices cliniques importants : diminution des saignements précoces (0,3 % vs 1,8 en technique classique), diminution des saignements tardifs (0,7 % vs 5,8 % en technique classique) et douleur postopératoire moindre (5,6 % de rappel

pour douleur vs 19,1 % en technique classique). Dans les faits, un simple traitement par paracétamol suffit.

Le taux de repousse de l'amygdale après exérèse partielle est estimé à 4,5 %, mais ne serait pas responsable d'une réapparition significativement plus fréquente d'un syndrome d'apnées du sommeil ou d'angines à répétition.

Au total, cette modification technique est une amélioration très nette du confort et de la sécurité per- et périopératoire des enfants opérés d'une amygdalectomie, que ce soit en ambulatoire ou en hospitalisation traditionnelle. Une adénoïdectomie peut y être associée dans tous les cas.

#### Du danger des piles boutons

Les ingestions de corps étrangers sont fréquentes chez le petit enfant, en général un garçon de 1 à 4 ans. Une revue récente des cas pris en charge aux urgences d'ORL pédiatrique d'Île-de-France ainsi que les recommandations américaines publiées l'an dernier rappellent les dangers spécifiques de cette ingestion et proposent des pistes de prise en charge des suites.

Une fois ingérée et si elle se coince dans l'œsophage, une pile bouton va délivrer son énergie à une même petite surface de muqueuse, en continu. Cela va rapidement entraîner une souffrance locale, puis une érosion et une perforation. Une perforation œsophagienne dans ce contexte peut alors causer une médiastinite mortelle. La multiplication des objets domestiques alimentés par ce type de batterie et leurs normes de sécurisation encore imparfaites sont, ces dernières années, à l'origine d'une augmentation de la fréquence de ces accidents.

Une fois la pile ingérée, l'urgence est à son retrait lors d'une endoscopie



# Vaccination de l'adolescent : quoi de neuf ?

**L**a couverture vaccinale des adolescents est faible dans tous les pays et plus particulièrement en France. L'adolescent se sent en bonne santé et n'est donc pas préoccupé par la prévention, il ne consulte jamais. Il faut donc saisir toutes les occasions (demandes de certificats, consultation pour traumatisme, etc.) pour lui parler de vaccination et, contrairement à une idée répandue, il est beaucoup plus intéressé par le sujet que ses parents.

Reste que le nouveau calendrier vaccinal, s'il est bien appliqué, fait que – après l'âge de 11-13 ans et jusqu'à 25 ans – l'adolescent n'a plus besoin de vaccination (exception faite d'un éventuel rappel méningococcique C). Il nous reste donc à convaincre médecins et parents de mieux appliquer le calendrier vaccinal de l'enfant !

## Les faits

C'est une triste réalité : dans le monde entier, les adolescents sont mal vaccinés, et cela est encore plus vrai en France. Ainsi, une enquête de couverture vaccinale réalisée en 2012 a confirmé nos craintes [1] :

- 88,8 % des adolescents de 15 ans ont reçu les deux doses recommandées de vaccination rougeole-oreillons-rubéole. À noter que les études sérologiques effectuées par l'INVS observent 8 % de séronégatifs pour la rougeole dans la tranche d'âge 6-29 ans [2] ;
- 76,8 % sont à jour de la vaccination DT Polio ;

- 46,8 % ont reçu les cinq doses contre la coqueluche recommandées pour cet âge ;
- 34 % ont eu un schéma complet de vaccination contre l'hépatite B ;
- 27,9 % sont vaccinés contre le méningocoque C, une des causes majeures d'infections invasives à cet âge ;
- enfin, seulement 23,6 % des jeunes filles de 15 ans avaient reçu une vaccination HPV complète. Depuis, la situation s'est aggravée puisque les dernières évaluations concernant l'HPV en 2013 montrent que 10,7 % des jeunes filles ont eu une vaccination complète, 22,9 % n'ayant qu'une seule injection !

**Au total**, en 2014, seul un adolescent sur 10 est à jour de ses vaccinations. Aux États-Unis, l'évaluation de la couverture vaccinale en 2009 montre des résultats un peu différents : 76,2 % pour la vaccination DT Coq Polio, 53,6 % pour le vaccin méningococcique ACW135Y (il est vrai que l'épidémiologie est différente de celle de l'Europe), 44,3 % des filles ont reçu une dose de vaccin HPV et seulement 26,7 % trois doses [3].

## Conséquences pratiques

Cette faible couverture vaccinale fait de ces adolescents des victimes et des vecteurs de ces maladies évitables.

### 1. La rougeole

La récente épidémie de rougeole (23 000 cas) nous a montré que, même si 88 % des adolescents sont vaccinés, seule



→ **PH. REINERT**  
Expert INFOVAC France,  
SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS.

une couverture supérieur à 95 % met à l'abri des épidémies. Les formes graves de rougeole sont souvent observées chez les adolescents [3, 4, 5].

## 2. La coqueluche

Si l'enfant a reçu un rappel à 6 ans et 11 ans suivant le nouveau calendrier vaccinal, il a peu de risque d'être porteur de *Bordetella pertussis* et d'être donc un danger pour tous les nouveaux et nourrissons qu'il approche [6, 7].

## 3. Le méningocoque C

Il frappe surtout l'adolescent et le nourrisson. Le schéma vaccinal à une dose à 1 an devait faire disparaître les infections chez le nourrisson non vacciné et *a fortiori* chez l'adolescent, à condition que la couverture vaccinale soit élevée à un an. Pour faire disparaître le portage pharyngé du méningocoque, cause de la contamination des nourrissons non vaccinés, elle devrait être de 85 %. Or, elle n'atteint actuellement que 30 % : l'échec est total en France alors qu'elle est un succès chez nos voisins... [8].

## 4. L'hépatite B

À peine plus d'un adolescent sur 4 est vacciné ; or, 2 500 à 3 000 formes aiguës de l'infection surviennent chaque année en France, parmi lesquelles 7 % sont observées chez l'adolescent âgé de 11 à 15 ans. Protéger contre cette MST est donc évidemment une priorité chez l'adolescent. Notons au passage que les infections dues aux virus des hépatites B et C tuent plus que le VIH en Afrique ! [9, 12].

## 5. Le papillomavirus

Alors qu'il est prouvé que la vaccination est efficace avant les premiers rapports sexuels et que la réponse immunitaire est maximale quand elle est effectuée avant l'âge de 12 ans, il est décourageant de constater qu'elle est de moins

en moins acceptée en France et en Amérique du Nord [10].

### Pourquoi une telle réticence ?

Ce frein à la vaccination a manifestement de multiples causes. L'adolescent est le plus souvent bien portant et ne s'imagine pas malade, il n'a donc aucune raison de consulter. Dans tous les domaines, le concept de prévention lui échappe. Il est peu informé de la prévention vaccinale et du risque qu'il court : pire, sur la toile, il ne trouvera que les messages des ligues antivaccinales.

Enfin, l'influence de ses parents peut être néfaste : c'est particulièrement vrai pour la crise de confiance vis-à-vis du vaccin HPV (accusé d'être inefficace et responsable de maladies auto-immunes, d'encéphalite, etc.).

### Avons-nous une solution miracle ?

Nous ne pouvons pas changer miraculeusement le comportement de l'adolescent, mais toutes les enquêtes ont prouvé le rôle majeur du médecin de famille.

Il faut donc savoir profiter des rencontres avec l'adolescent : certificat médical pour la pratique d'un sport, pour un séjour de vacances, pour un départ vers un pays lointain, mais aussi en cas de visite aux urgences chirurgicales ! [11].

Ma pratique personnelle d'information des adolescents du Val-de-Marne au sujet de la prévention nous a fait découvrir avec plaisir que de nombreux adolescents étaient intéressés par la prévention vaccinale, s'opposant même souvent à leurs parents sur ce sujet !

En revanche, si nous arrivons à mieux faire appliquer le calendrier vaccinal

2013, selon lequel l'enfant doit recevoir un rappel DT Coq Polio à l'âge de 11 ans et n'a plus de rendez-vous vaccinal avant l'âge de 25 ans où un rappel DT Coq Polio est prévu, il est clair que l'adolescent n'a plus besoin de vaccination, à l'exception d'un rappel de vaccination méningococcique C, ce qui devrait être prochainement acté, comme c'est le cas en Grande-Bretagne [12].

### Le papillomavirus

La crise de la vaccination contre le papillomavirus est certainement due à de nombreux facteurs [10] :

- il est surprenant de constater que les vaccins prévenant certains cancers sont ceux ayant déclenché les plus violentes attaques ;
- la place de la sexualité joue aussi un rôle majeur : beaucoup de mères redoutent de parler à leur fille d'un risque ultérieur de MST. Par ailleurs, de nombreux parents craignent que la vaccination ne favorise une sexualité débridée avec, bien sûr, l'abandon de rapports protégés. Cependant, une étude récente aux États-Unis n'a pas montré de modification de la vie sexuelle chez les adolescentes vaccinées.

Se pose aussi le problème de l'adolescente qui désire se faire vacciner à l'insu de ses parents, source évidente de conflits !

Pour contourner ces problèmes, nous plaidons pour une vaccination plus précoce, actuellement à l'âge de 11 ans, quand l'enfant préadolescente vient obligatoirement recevoir le rappel DT Coq Polio. À cet âge, il n'est pas obligatoire de parler de sexualité et *a fortiori* de MST. On en rapprochera l'amélioration spectaculaire de la couverture contre l'hépatite B depuis l'introduction des vaccins hexavalents (il est bien sûr ici éthiquement obligatoire de

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

parler de l'hépatite B avec les parents, en toute transparence !).

Récemment, le Haut Conseil vient de recommander la vaccination HPV dès l'âge de 9 ans, cette vaccination étant alors à la charge de la médecine scolaire. Cette idée est séduisante mais, en raison de la diminution du nombre des médecins et des infirmières scolaires, il peut s'agir d'un vœu pieux. Quant à l'idée de rendre cette vaccination obligatoire, c'est aller contre l'histoire, cette mesure ayant prouvé que c'est le plus sûr moyen de voir chuter la couverture vaccinale.

## Bibliographie

1. STAHL JP, COHEN R, GAUDELUS J *et al.* Couverture vaccinale : les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Médecine et Maladies Infectieuses* 42, 2012:139-140.

2. LÉPOUTRE A, ANTONA D, FONTANEAU L. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2006-2010. *BEH*, 2013;41-42.
3. STOKLEY S, COHN A, DORELL CH. Adolescent Vaccination-Coverage Levels in the United States: 2006-2009. *Pediatrics*, 2011;128:1078-1086. doi: 10.1542/peds.2011-1048. Epub 2011 Nov 14.
4. SAKOU II, TSISIK A, PAPAANGVELOU V. Vaccination coverage among adolescents and risk factors associated with incomplete immunization. *Ear J Pediatr*, 2011;170:1419-1426.
5. STAHL JP, SALMON D, BRUNEL F. Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. *Médecine et Maladies Infectieuses* 43, 2013:410-416.
6. Centers for Disease Control and Prevention Pertussis United States 2001-2003. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2005;54:1283-1286.
7. DE SERRE G, SCHADMAN R, DUVAL B. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*, 2000;182:174-179.
8. WOOD CR. Prevention of meningococcal infections in the first 2 years of life. *Pediatr Ann*, 2015:164-171.

9. FRANÇOIS M, ALIA F, RABAUD C. Hepatitis B virus vaccination by French family physicians. *Med Mal Infect*, 2011;41:518-525.
10. PERKINS R, CLARK JA, APTE G. Missed opportunities for HPV vaccination in Adolescent Girls: A Qualitative Study. *Pediatrics*, 2014;134:e666-e674.
11. Society for Adolescent Health and Medicine, ENGLISH A, FORD CA, KAHN JA *et al.* Adolescent consent for vaccination: a position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health*, 2013;53:550-553. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.07.039.
12. LAVAL B, FASCIA P, GOCKO X *et al.* Determinants of vaccination coverage for children and teenagers. *Med Mal Infect*, 2011;41:359-363. doi: 10.1016/j.medmal.2011.04.002. Epub 2011 Jun 8.
13. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH*, 19 avril 2013 / n° 14-15.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**INFANRIXHEXA®** Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé)

**FORME ET PRÉSENTATION** \*: Poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Composant DTCa-HepB-P : suspension blanche trouble. Composant lyophilisé Hib : poudre blanche. **COMPOSITION** : Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient : Anatoxine diphtérique<sup>1</sup> ≥ 30 UI ; Anatoxine tétanique<sup>2</sup> ≥ 40 UI ; Antigènes de *Bordetella pertussis* : - Anatoxine pertussique<sup>1</sup> : 25 µg. - Hémagglutinine filamenteuse<sup>1</sup> : 25 µg. - Pertactine<sup>1</sup> : 8 µg. Antigène de surface du virus de l'hépatite B<sup>3</sup> : 10 µg ; Virus de la poliomyélie (inactivés) : - Type 1 (souche Mahoney)<sup>4</sup> : 40 unités antigène D. - Type 2 (souche MEF-1)<sup>4</sup> : 8 unités antigène D. - Type 3 (souche Saukett)<sup>4</sup> : 32 unités antigène D ; Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b : 10 µg (phosphate de polyribosylribitol)<sup>3</sup> conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice : environ 25 µg. \* adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)<sub>3</sub>) : 0,5 milligrammes A<sup>5</sup>. \* produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant. \* adsorbé sur phosphate d'aluminium (AIP) : 0,32 milligrammes A<sup>6</sup>. \* produit sur des cellules VERO. **Excipients** : \* **INDICATIONS** : Primovaccination et rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélie et les infections à *Haemophilus influenzae* type b. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** \*: **Posologie** \*: Le schéma de vaccination doit être fondé sur les recommandations officielles. **Mode d'administration** : Administrer par voie IM profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection. **CONTRE-INDICATIONS** : - Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients ou au formaldéhyde, à la néomycine et à la polymyxine. - Hypersensibilité suite à une précédente administration d'un vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, de l'hépatite B, poliomyélique ou de l'*Haemophilus influenzae* de type b. - Nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 j suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination antioquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, de l'hépatite B, poliomyélique et Hib. - Comme pour les autres vaccins, différer l'administration chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** \*: - Rechercher les antécédents médicaux et effectuer un examen clinique avant la vaccination. - Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, évaluer soigneusement la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse : fièvre >40°C, dans les 48 h, sans autre cause identifiable ; collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 h ; cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 h, survenant dans les 48 h ; convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 j. - Nourrisson ou enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère, nouvelle ou évolutive : évaluer le rapport bénéfice/risque de réaliser la vaccination. - Toujours disposer d'un traitement médical approprié et assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. - Sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation : administrer avec précaution (risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration IM). - Ne pas administrer par voie intravasculaire ou intradermique. - Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés. - Antécédents de convulsions fébriles : attention particulière en raison de la survenue possible de ce type d'événements indésirables dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination. - La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés. - Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période. - Administration concomitante d'Infanrixhexa® et Prevenar® (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé) : tenir compte d'un risque de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrixhexa® seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre ≤ 39°C) et transitoires. Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations locales. - Nourrissons prématurés : administration possible. Une réponse immunitaire plus faible peut être observée et le niveau de protection clinique demeure inconnu. - Grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire : risque potentiel d'apnée. Évaluer la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48-72 h lors de l'administration des doses de primovaccination. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** \*: Administration concomitante d'Infanrixhexa® et Prevenar® : aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes lors d'un schéma de primovaccination à 3 doses. Comme avec les autres vaccins, l'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs. **EFFETS INDÉSIRABLES** \*: Augmentation de la réactogénicité locale et de la fièvre après rappel avec Infanrixhexa® par rapport à la primovaccination. **Résumé des effets indésirables (essais cliniques et surveillance post-commercialisation)** : **Très fréquent (≥1/10)** : douleur, rougeur, gonflement localisé au site d'injection (< 50 mm), perte d'appétit, irritabilité, cris inhabituels, agitation, fièvre ≥ 38°C, fatigue. **Fréquent (≥1/100 et <1/10)** : nervosité, diarrhée, vomissements, réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection (> 50 mm), fièvre > 39,5°C. **Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)** : toux, somnolence, gonflement diffus du membre vacciné se propageant parfois à l'articulation adjacente. **Rare (≥1/10000 et <1/1000)** : éruption cutanée, angioedème, réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoides (incluant urticaire), réactions allergiques (incluant prurit), lymphadénopathie, apnée, collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité), gonflement du membre vacciné dans sa totalité, réactions de gonflement étendu, nodule au site d'injection, vésicules au site d'injection. **Très rare (<1/10000)** : convulsions (avec ou sans fièvre), dermatite. **Données concernant le vaccin contre l'hépatite B** : Effets extrêmement rarement rapportés : paralysie, neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite (lien de causalité avec le vaccin non établi). Thrombocytopénie. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** \*: Classe pharmaco-thérapeutique : vaccins combinés viraux et bactériens (J07CA09). **INCOMPATIBILITÉS** : Ne pas mélanger avec d'autres médicaments. **CONDITIONS DE CONSERVATION** \*: Durée de conservation : 3 ans. À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Composants du vaccin stables jusqu'à 25°C pendant 72 h. À l'issue de cette période, utiliser ou jeter Infanrixhexa®. Après reconstitution : utilisation immédiate recommandée. Cependant, stabilité démontrée pendant 8 h à +21°C, après reconstitution. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION** \*: **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : Code CIP 34009 354 958 3 9 : boîte de 1 flacon de poudre (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle) + 1 ser. préremplie de 0,5 ml de suspension munie d'un bouchon-piston (butyle). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Prix : 40,04 €. Liste I. Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Collect. **DATE D'APPROBATION / RÉVISION** : Juillet 2014 Version N° INFHR2\_14 \* **Pour une information complète, consulter le dictionnaire Vidal. Laboratoire GlaxoSmithKline** - 100, route de Versailles - 78163 Marly-le-Roi Cedex - Tél. : 01.39.17.80.00 - Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45.

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.



**D**épartement  
**I**nformation et  
**A**cueil  
**M**édical

Des réponses à vos questions au 01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45

e-mail : [diam@gsk.com](mailto:diam@gsk.com)

Du lundi au vendredi

de 9h00 à 18h00

Primovaccination et rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.



**Infanrix hexa**<sup>®</sup>

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé)

Plus de 10 ans  
d'expérience\*

Une histoire de...

Médecins,

Bébés,

PARENTS.

De l'expérience naît la confiance



**Recommandations générales de la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b chez le nourrisson\*\* :**

La vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. Dans le cadre du schéma vaccinal simplifié introduit en 2013, la primovaccination des nourrissons comporte deux injections à deux mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois.

**Recommandations générales de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson\*\* :**

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :

- l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
- et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

**Recommandations générales :** La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les nourrissons. [...] Pour les nourrissons, l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal introduit en 2013.

**Recommandations particulières :** cf. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014 - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)  
**Schémas vaccinaux\*\* :**

**En population générale :** le schéma préférentiel comporte trois injections : chez le nourrisson pour qui le vaccin hexavalent est utilisé, la vaccination sera ainsi effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois (intervalle de 0, 2, 7 mois).

En cas d'utilisation d'un vaccin autre que l'hexavalent, un intervalle d'au moins 5 mois devra être respecté entre la deuxième et la troisième injection (intervalle de 0, 1 à 2 mois, 6 mois). Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

**Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs,** la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO<sup>®</sup> 5 µg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg.

\* Date de première commercialisation : septembre 2002.

\*\* Pour une information complète, cf. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014 - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)  
Remb. Séc. Soc. à 65% pour les populations recommandées par le CTV/HCSP.

DE L'EXPÉRIENCE NAÎT LA CONFIANCE

# Infectiologie pédiatrique : quoi de neuf ?

## Données épidémiologiques

### 1. Le pneumocoque

**Colonisation rhinopharyngée après vaccin antipneumococcique à 7 puis 13 valences [1].** Une étude a été conduite à Calgary (Canada) de 2003 à 2012, sur une cohorte de 6 149 enfants sains ayant fréquenté sept centres de santé et classés en trois tranches d'âges (12 mois, 18 mois et 4 ans et demi). Celle-ci a évalué la colonisation rhinopharyngée à ce germe en fonction de l'introduction puis de la généralisation des vaccins pneumococciques conjugués PCV7 en 2002 et PCV 13 en 2010.

Un prélèvement nasopharyngé semestriel était assuré au sein de la cohorte d'enfants étudiés de 2003 à 2005, puis annuel de 2006 à 2012.

Au cours de cette étude, le pourcentage des otites moyennes aiguës purulentes a diminué de 14 % avant le début de ces vaccinations, à 5 % en période postérieure à la pratique des PCV7 et PCV13 avec une réduction parallèle de la consommation d'antibiotiques.

Une diminution significative de la colonisation à pneumocoque a été observée de la période 2003-2006 à la période 2010-2012 de 19,9 % à 13,3 % dans toutes les tranches d'âges, qu'il y ait ou non fréquentation d'une collectivité.

Les sérotypes émergents après vaccination par le PCV13 en 2012 sont pour

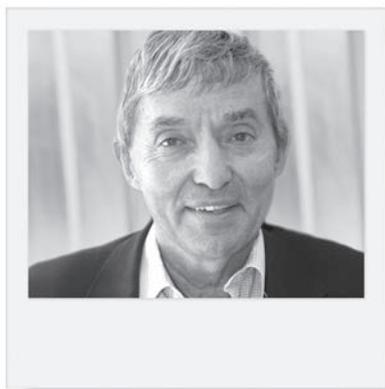
75 % des sérotypes isolés non inclus dans le vaccin PCV13 (11 A ; 15 A/B/C ; 22 F ; 23 A/B ; 35 B/F). En France, les sérotypes d'échappement depuis la généralisation de la vaccination PCV13 demeurent à des taux réduits.

Une étude récente conduite aux États-Unis au sein de huit hôpitaux [2] a confirmé que depuis l'introduction du PCV13 (vaccin pneumococcique conjugué 13), il avait été observé une réduction significative des infections invasives pneumococciques (méningites, pneumonies [diagnostic radiologique et hémocultures positives], épanchements pleuraux...).

De façon parallèle, il a également été observé une légère augmentation des sérotypes isolés non inclus dans le vaccin et rappelé la nécessité du maintien d'observatoires de surveillance pour évaluer les capacités de protection du PCV 13, parallèlement aux exigences d'une détection par les observatoires de surveillance de l'émergence de sérotypes invasifs non inclus dans le vaccin.

### 2. Le méningocoque

L'incidence annuelle des infections invasives à méningocoque (IIM) reste, depuis 10 ans en France, comprise entre 0,90 et 1,64 pour 100 000 habitants. Les *Neisseria meningitidis* des sérogroupes B et C sont responsables d'environ 90 % des cas de ces infections invasives. Les taux d'incidence sont comparables entre 2011 et 2012.



→ A. BOURRILLON

Service de Pédiatrie générale,  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le sérotype a été déterminé pour 98 % des cas déclarés : sérotype B 68 % ; sérotype C 7 %, sérotypes W135 et Y 6 %. Un purpura fulminans a été rapporté chez 22 % des patients. La létalité était de 8 %. Une augmentation de l'incidence des IIMC a été observée chez les enfants âgés de moins de 1 an (groupe non ciblé par la vaccination contre le méningocoque C (comme chez les sujets âgés de plus de 25 ans non ciblés par la vaccination contre le méningocoque C). Ces données constituent une preuve accrue d'une couverture vaccinale encore très insuffisante pour permettre l'installation d'une immunité de groupe.

Par ailleurs, ont été observées deux situations de regroupement spatio-temporel d'IIMB dans deux régions (Pyrénées-Atlantiques et Alsace) et une augmentation de l'incidence de l'infection invasive à méningocoque W135 (importation d'un clone d'Afrique subsaharienne). La proportion d'IIM Y est restée plus élevée que celle observée antérieurement à 2010 (<http://invs.beh/>) [3].

## Entérobactéries BLSE

Au sein des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), *Escherichia coli* demeure, au cours de notre dernière mise au point, la préoccupation majeure des pédiatres infectiologues en termes de craintes de diffusion en milieu communautaire et d'impasse thérapeutique, notamment pour le traitement des infections urinaires fébriles.

L'augmentation assez rapide du portage digestif des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et productrices de BLSE s'est stabilisée tant au niveau du portage digestif que sur le résultat des données épidémiologiques des infections urinaires de l'enfant.

Des prélèvements de selles réalisés entre janvier et avril 2012 chez 419 enfants séjournant dans 27 crèches collectives des Alpes-Maritimes ont révélé cependant un taux de prévalence de 6,7 % [4]. Ces taux demeurent généralement chiffrés, en France, comme inférieurs à 10 %.

De tels résultats doivent être sans doute attribués à une maîtrise plus vigilante des prescriptions ambulatoires de bêta-lactamines (notamment des céphalosporines orales). Ici encore, la nécessité d'observations épidémiologiques peut permettre d'espérer enrayer la diffusion de clones de BLSE particulièrement impliqués dans la colonisation digestive [5].

## Actualités à propos de quelques pathologies infectieuses

### 1. Infections urinaires de l'enfant

L'année 2014 a permis, au terme de multiples débats, d'envisager la prochaine publication de recommandations actualisées par le Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques (GPIP) de la Société française de Pédiatrie et la Société de Pathologies infectieuses de Langue Française (SPILF) [7]. La revue de littérature dont nous avons fait mention dans le dernier numéro des actualités infectiologiques pédiatriques soulignait la probabilité de stratégies antibiotiques nouvelles, susceptibles d'être proposées selon l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les infections urinaires de l'enfant.

Les préoccupations se situaient au cours de la période d'émergence à croissance rapide des *E. coli* multirésistants communautaires [6] dans un contexte toujours actuel de non recours possible à des molécules prescrites chez l'adulte (quinolones, fosfomycine, nitrofurantoïne...) mais contre-indiquées chez

l'enfant car n'ayant pas d'AMM ou de formes galéniques pédiatriques.

Le résumé des propositions actuelles vise à préciser les données suivantes :

- le dépistage des infections urinaires (leucocytes et/ou nitrites) implique, au-delà de l'âge de 1 mois, le recours premier aux bandelettes urinaires [8];
- la confirmation du diagnostic d'infection urinaire repose sur l'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) dont le mode de recueil privilégié devrait être autre que celui de la poche à urines (prélèvement au jet si possible);
- l'hémoculture est un examen complémentaire nécessaire dans les formes sévères (sepsis) chez les enfants à risques (âge inférieur à 3 mois ou avec uropathie sous-jacente);
- l'antibiothérapie ne doit être débutée qu'après les prélèvements bactériologiques;
- le choix des antibiotiques demeure ouvert, mais le pourcentage actuel des souches de *E. coli* BLSE isolées dans les infections urinaires de l'enfant restant inférieur à 10 % ne justifie toujours pas de modifier de façon significative les recommandations de l'ex-AFSSAPS.

### 2. Pyélonéphrites aiguës

#### • Traitement d'attaque

Les dernières recommandations des experts proposent ainsi pour les pyélonéphrites aiguës (ou infections urinaires fébriles selon les nouvelles dénominations anglo-saxonnes) : des indications nuancées pour l'antibiothérapie initiale selon le site de consultation, l'âge et l'état clinique de l'enfant et le contexte (uropathie ou antibiothérapie récente). Ainsi, chez un enfant âgé de plus de 3 mois, consultant dans un cabinet médical, peuvent être prescrits après prélèvement urinaire :

- soit un traitement par ceftriaxone 50 mg/kg/j débuté par voie IM,
- soit éventualité admise dans un contexte de non sévérité et en l'absence

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

de terrain à risque d'un traitement oral par céfixime [9].

Chez les enfants âgés de plus de 3 mois examinés aux urgences pédiatriques sans nécessité d'hospitalisation, trois options sont actuellement ouvertes :

- un traitement initial par voie intraveineuse par amikacine 30 mg/kg/j (en une injection) ou ceftriaxone (50 mg/kg/j par injection) [10];
- soit ceftriaxone (50 mg/kg/j en une injection intramusculaire par jour);
- soit éventuellement un traitement oral par céfixime dans les mêmes conditions que précédemment mentionnées.

Ces recommandations ne pourront s'appliquer que tant que le pourcentage de souches d'entérobactéries BLSE restera faible (< 10 %). Dans tous les cas, quel que soit le traitement initial (et *a fortiori* s'il s'agit d'un traitement oral), les résultats de l'antibiogramme doivent être obtenus le plus rapidement possible afin de prescrire dans les 36 à 48 heures suivant l'antibiographie initiale un traitement efficace en cas de souches résistantes.

### • Traitement de relais

Il est assuré après résultats de l'antibiogramme par une antibiothérapie orale devant limiter la sélection de résistances bactériennes en utilisant dans le contexte actuel de l'épidémiologie bactérienne, soit le cotrimoxazole – soit si risque résistante au cotrimoxazole – une C3G orale de type céfixime utilisable en pratique à partir de l'âge de 3 mois.

### 3. Cystites

Les recommandations actuelles rappellent :

- la nécessité de confirmer le diagnostic par un recours systématique à un ECBU et la prescription initiale avant même les résultats de cet examen d'une antibiothérapie par voie orale;

- amoxicilline-acide clavulanique en trois prises (du fait d'une forte concentration intravésicale);
- le cotrimoxazole en deux prises;
- en dernier lieu, le céfixime en deux prises.

L'ensemble de ces traitements est d'une durée totale de 5 jours.

### 4. Pneumonies communautaires acquises de l'enfant

#### • Épidémiologie

Les sérotypes 1, 3, 5, 7F et 19A étaient, selon les études épidémiologiques, nécessitant des examens bactériologiques au premier rang desquels les hémocultures (quoique de faible sensibilité chez l'enfant, < 10 %) les plus fréquemment impliqués au terme de la généralisation de la prescription du vaccin conjugué 7 valences (PCV 7).

En France, la substitution depuis juin 2010 de ce vaccin par le conjugué 13 valences (PCV 13) a conduit à des études observationnelles prospectives rigoureuses. L'une des plus remarquables conduite par le GPIP de la Société Française de Pédiatrie et l'Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV) a été rapportée par François Angoulvant dans un article de *Clinical Infectious Diseases* [11].

Cette étude prospective observationnelle a été conduite au sein de huit services d'urgences de juin 2009 à mai 2012, et a permis l'inclusion d'enfants âgés de 1 mois à 15 ans ayant un diagnostic de pneumonie confirmé par l'examen radiologique. 5 645 enfants ayant une pneumonie aiguë communautaire ont été étudiés parmi les 953 274 consultations aux urgences incluses dans les centres d'études.

- **Le diagnostic** de pneumonie communautaire associée à une pleurésie puru-

lente a été porté chez 365 enfants avec confirmation bactériologique de l'origine pneumococcique dans 136 cas.

Les résultats ont mis en évidence que, malgré l'augmentation du nombre de consultations effectuées aux urgences au cours de la période (4,5 %), le pourcentage des pneumonies aiguës communautaires (PAC) avait diminué de 16 % chez l'ensemble des enfants âgés de moins de 15 ans et au cours de la même période de 32 % chez les nourrissons.

- Le pourcentage des pneumonies aiguës communautaires avec CRP > 120 mg s'est réduit de 41,3 % à 29,7 %.
- Le pourcentage des pleurésies purulentes (toutes causes bactériennes confondues) s'est réduit de 53 %.
- Le pourcentage des pneumonies et pleurésies avec documentation bactériologiques à pneumocoque (hémocultures, antigénurie pneumococcique par technique Binax, culture du liquide pleural, PCR) s'est réduit de 63 % avec une baisse de 74 % des pneumocoques dont les sérotypes étaient inclus dans le vaccin PCV13.

Cette remarquable étude suggère un impact très fort du vaccin pneumococcique conjugué 13 valents sur les pneumonies aiguës communautaires, les épanchements pleuraux et les pneumonies à pneumocoques, ces données étant liées en particulier à la réduction des sérotypes inclus dans le vaccin 13 valences.

- **Les traitements antibiotiques** proposés pour les pneumonies aiguës de l'enfant font encore l'objet de discussions vis-à-vis des stratégies à adopter entre infectiologues pédiatres et pneumologues. On peut retenir qu'actuellement :

- le traitement premier des pneumonies aiguës communautaires de l'enfant avant l'âge de 3 ans est l'amoxicilline *per os* pour les pneumonies sans signes de sévérité;
- après l'âge de 3 ans, l'amoxicilline voire un macrolide (si une approche

# EXPANSCIENCE®

## LABORATOIRES

### SANTÉ DE LA PEAU

## PRÉSERVER LE CAPITAL SANTÉ DE LA PEAU À CHAQUE ÉTAPE CLÉ DE LA VIE

Depuis plus de 60 ans, l'innovation guide la création de nos produits avec **57 brevets** à la clé.

Nos recherches ont également fait l'objet de **19 publications**, en particulier sur le **programme ÉVEILS** dans le domaine de la **physiologie** de la peau du bébé et des **cellules souches**.

C'est pourquoi, aujourd'hui, **l'expertise Expanscience** profite à tous, à travers nos gammes :



**Mustela**, pour l'hygiène et le soin quotidien de la peau de bébé.



*Perséose  
d'Avocat*

**Mustela 9 Mois**, pour prévenir et corriger les conséquences de la grossesse sur la peau des femmes enceintes.



*Extrait  
de Lupin*



**Boréade de Noviderm**, la gamme de soins et d'hygiène pour les peaux à tendance acnéique.



*Peptides  
de Quinoa*



HAVAS LIFE PARIS - 09/2014

EXPANSCIENCE, INNOVER POUR PRÉSERVER VOTRE CAPITAL SANTÉ

Retrouvez-nous sur



Expanscience.com



## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

probabiliste d'infection à mycoplasme paraît possible chez les enfants plus âgés) (> 5 ans) sont recommandés en premier lieu;

– les pneumonies avec signes de gravité et les pleurésies purulentes conduisent un débat ouvert entre les propositions actuelles de C3G injectables + vancomycine ou des associations premières couvrant à la fois les PSDP (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline; *Staphylococcus aureus* et le streptocoque du groupe A).

### 5. Infections superficielles de la peau et dermohypodermes bactériennes

Une excellente mise au point a été publiée récemment par Mathie Lorrot *et al.* dans les *Archives de Pédiatrie* [12]. Elle vise à préciser les indications de l'antibiothérapie dans un tel contexte.

Les deux principaux germes des infections cutanées de l'enfant sont *Staphylococcus aureus* (SA) et le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA). Les infections cutanées bénignes ne nécessitent pas de prélèvement bactériologique local.

L'impétigo (SGA) se traite, outre le lavage quotidien à l'eau et au savon, par une antibiothérapie locale préférentielle: mupirocine (Mupiderm) efficace sur SGA et SA ou l'acide fusidique. L'antibiothérapie orale n'est réservée qu'aux formes sévères (impétigo bulleux ou nombre d'éléments supérieurs à 5 ou extension rapide). L'antibiothérapie recommandée en l'absence d'allergie à la pénicilline est alors l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale.

Les infections cutanées profondes sont actuellement divisées en deux groupes: des hypodermes bactériennes non compliquées souvent reliées à une porte d'entrée cutanée (plaies, brûlures, piqûres d'insectes, varicelle). Les cibles bactériennes demeurent *S. aureus* et SGA, et le traitement antibiotique reste

en l'absence de facteurs de sévérité l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale. Ce traitement s'imposerait par voie parentérale intraveineuse en cas de terrain à risque ou de signes de sepsis associé.

Les dermohypodermes bactériennes compliquées regroupent les chocs toxiques et les dermohypodermes bactériennes nécrosantes qui imposent une prise en charge médico-chirurgicale précoce en milieu de réanimation avec prescription d'une antibiothérapie parentérale associant généralement amoxicilline-acide clavulanique et clindamycine.

### 6. Infections ostéo-articulaires [13]

L'actualité demeure liée à la fréquence reconnue croissante par les techniques de PCR de *Kingella kingæ* comme agent pathogène le plus fréquent des infections ostéo-articulaires de l'enfant âgé de moins de 4 ans (80 % des cas). Ces infections sont le plus souvent bénignes et n'évoluent pas telles celles à *S. aureus* vers des complications sévères dont le choc septique [14].

L'antibiothérapie intraveineuse initialement probabiliste, actuellement proposée dans de telles infections, est ainsi adaptée à *S. aureus* sensible à la méthicilline et *K. kingæ* et repose en premier choix sur le céfamandole 35 mg/kg/6 h avec comme une alternative l'amoxicilline-acide clavulanique (40 mg/kg/6 h) et relais *per os* de premier choix selon l'adaptation au germe: l'amoxicilline si *K. kingæ*, ou par l'amoxicilline-acide clavulanique (voire le céfadroxil ou la clindamycine) si *S. aureus*.

### 7. Quelques réflexions infectiologiques associées actuelles concernant l'indication des prescriptions antibiotiques [15]

Un article récent concernant "l'antibiorésistance: les échecs des traitements

antibiotiques, des prescriptions erronées et les auto-traitements", analyse les prescriptions sur une très large cohorte. Dans l'étude mentionnée, l'échec est défini comme la nécessité d'une nouvelle prescription antibiotique dans le mois suivant la première prescription antibiotique avec reprise des signes infectieux...

L'intérêt de cette étude réside, plus que dans les causes des échecs, sur l'analyse des prescriptions sur une cohorte de 14 millions de patients (adultes et enfants) ayant fréquenté 700 cabinets de médecine générale. Les principales données en sont les suivantes:

- 60 millions de prescriptions d'antibiotiques ont été analysées;
- 64 % ont été des prescriptions de première ligne (pas d'antibiotiques prescrits au cours du mois précédent);
- ces prescriptions concernaient pour:
  - 39 % des infections des voies respiratoires supérieures (otites moyennes aiguës exclues);
  - 29 % des infections des voies respiratoires inférieures (non précisées);
  - 23 % des infections de la peau;
  - 9 % seulement une otite moyenne aiguë purulente.

L'analyse de ces diagnostics ayant conduit à une antibiothérapie peut apporter quelques interrogations quant à la justification de leurs indications. L'antibiotique le plus habituellement prescrit était cependant l'amoxicilline (42 %), décrit comme à moindre risque d'échec.

### 8. À propos des génériques... "2 ou 3 choses que l'on sait d'eux" [16]

Dans un récent éditorial de la lettre de l'infectiologue, Jean-François Bergmann interpellait les lecteurs dans une approche conduisant prescripteurs et distributeurs à quelques exigences d'analyse concernant les griefs formulés vis-à-vis des génériques.

>>> 86 % des antibiotiques sont prescrits sous forme générique. Aucune incidence de ceux-ci ne peut être décrite dans l'induction des phénomènes de résistance.

>>> Les bornes d'équivalence pour une étude de bioéquivalence entre un générique et un princeps ont été artificiellement fixées entre 80 et 125 % selon des variabilités interindividuelles et intra-individuelles de pharmacocinétiques tout autant observées, voire bien supérieures lors de la prise du médicament princeps.

>>> L'efficacité du transfert d'un générique vers un autre paraît un faux problème. Les pharmaciens sont en général fidèles à leurs génériques... et les familles à "leur pharmacien". Des différences entre le princeps et le générique ont été souvent accusées à juste titre de générer des effets indésirables spécifiques... mais l'inverse est également constaté, et certains excipients spécifiques du princeps ont pu être bien moins supportés que les excipients du générique...

>>> Les erreurs liées à des différences de formes, de goût et de couleurs ont été décrites avec des conséquences nuisibles possibles à la compliance thérapeutique. De nouveaux textes législatifs conduisent actuellement la mise sur le marché de génériques ayant une similitude de présentation par rapport au princeps. Cela ne signifie pas que tous les problèmes soient résolus notamment vis-à-vis de la nécessité du contrôle des sites de fabrication, de la rigueur des études de pharmacovigilance dont il faut rappeler qu'elles relèvent

pour les génériques des laboratoires du princeps... ce qui peut apparaître paradoxal !

Ainsi, selon l'auteur, il convient de considérer avec attention l'impact sur la "confiance" en la prescription par la pression des organismes payeurs qui induit le recours aux génériques contre la volonté du médecin ou des patients susceptibles de contribuer des intolérances susceptibles... de conduire à des effets indésirables mal expliqués.

Le générique s'inscrirait ainsi dans une relation nécessitant une confiance qui, dans le domaine pédiatrique, impliquerait le trio médecin-pharmacien-famille. Ainsi, dans le monde du générique, "il faudrait surtout expliquer" pour que le "malade" n'ait pas à se plaindre... "Essayons donc de convaincre mais ne forçons pas un malade, ou une famille qui n'est pas convaincue."

Qu'en est-il cependant de la confiance ou de la conviction induite chez l'enfant dans un tel mode de prescription ?

### Bibliographie

1. RICKETSON LJ *et al.* Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary (Canada). *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:724-730.
2. KAPLAN SL, BARSON WJ, LIN RL *et al.* Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:3:203-207.
3. BARRET AS, DEGHMANE AE, LEPOUTRE A *et al.* Les infections invasives à méningocoque en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. *Bull Épidémiol Hebd*, 2014(1.2):25-31.
4. BRUNO P, DUNAIS B, BLANC V *et al.* Portage digestif d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3e génération et productrices de bêta-lactamases à spectre étendu chez les enfants fréquentant les crèches collectives des Alpes-Maritimes en 2012. *BEH*, 2014, n° 24-25.
5. BONACORSI S *et al.* Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. Le point en 2014. *Arch Pédiatr*, 2014;21:1812.
6. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du GPIP et de la SPILF. *Archives Françaises de Pédiatrie* (à paraître).
7. MARIANI KURKDJIAN P, DOIT C, BINGEN E. Extended spectrum betalactamases producing enterobacteriaceae. *Arch Pédiatr*, 2012; 19:S93-S96.
8. Dubos F, Raymond J. Febrile urinary tract infection in infants: diagnosis strategy. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S101-S108.
9. CHERON G, BOCQUET N, JACMEL S *et al.* Traitement oral des pyélonéphrites aiguës. Étude Clinique. *Arch Pédiatr*, 2014;21: 179-180.
10. GOHEN R, GILLET Y, FAYE A. Synthesis of management of urinary tract infectious in children. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S124-S128.
11. ANGOUVANT F, LEVY C, GRIMPREL E *et al.* Early impact of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on community acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:918-924.
12. LORROT M, BOURRAT E, DOIT C *et al.* Infections superficielles de la peau et deux hypodermes bactériennes. *Arch Pédiatr*, mai 2014.
13. LORROT M, DOIT C, VIJNX C *et al.* Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2014;21:176-178.
14. BASMICI R, ILHARREBORDE B, LORROT M *et al.* Predictive score to discriminate *Kingella kingae* from *Staphylococcus aureus* arthritis in France. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 12:1120-1121.
15. CRAIG JC, BERNI E, JENKINS JONES P *et al.* Antibiotic treatment failure in four common infectious in UK primary care. *BMJ*, 2014;349:g5493.
16. BERGMAN JF. Génériques : deux ou trois choses que je sais d'eux. *La Lettre de l'Infectiologie* n°4, août 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Endocrinologie-diabétologie pédiatrique : quoi de neuf ?

Chaque année, les articles foisonnent dans le domaine de l'endocrinologie et diabétologie pédiatrique. Cette année, la génétique est plus que jamais présente, et nous éclaire de plus en plus sur les mécanismes responsables des dysfonctionnements hormonaux. La revue non exhaustive de la littérature de fin 2013-début 2014 ci-dessous tente de mettre en exergue les articles les plus pertinents de cette année, notamment en termes de retentissement sur notre pratique au quotidien.



→ M. CASTANET

Unité d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique, Département de Pédiatrie, CHU Charles-Nicolle, ROUEN.

## Thyroïde

### 1. Hypothyroïdie congénitale : enfin un consensus européen sur la prise en charge [1]

L'hypothyroïdie congénitale est une pathologie dépistée par le fameux "Guthrie" ou buvard, réalisé dans les maternités le plus souvent à 3 jours de vie.

Cette pathologie touche maintenant plus de 1/3 000 nouveau-nés avec une incidence en augmentation constante depuis quelques années. La prise en charge en termes d'examen complémentaires, de recherche étiologique, de traitement et de suivi a évolué avec le recul et les nouvelles connaissances acquises dans ce domaine. Ainsi, après près de 35 ans de dépistage systématique en France, ce guide permettra à chacun d'entre nous d'offrir au patient et à sa famille une prise en charge

uniciste, au moins dans ses "grandes lignes". Est soulignée dans ce guide notamment la prise en charge d'une femme porteuse d'une hypothyroïdie congénitale au moment de la grossesse afin d'éviter les sous-dosages et/ou surveillance échographique insuffisante pouvant entraîner des conséquences sur le nouveau-né, parfois catastrophiques.

Deux autres articles traitent de la prise en charge et du suivi de l'hypothyroïdie congénitale. Dans le premier, Bongers-Schokking *et al.* mettent en garde quant au risque de surdosage en L-thyroxine dans les 2 premières années de la vie qui pourrait être néfaste sur le développement neurologique des enfants (étude du QI à 11 ans chez 61 enfants porteurs d'hypothyroïdie congénitale) [2].

Dans le deuxième article, l'équipe française du Pr Léger rapporte des baisses de l'audition et surdités plus fréquentes à l'âge adulte chez les patients dépistés et traités dans les premières années du dépistage. Une surveillance attentive de l'audition avec éventuellement un audiogramme devrait donc à présent se faire chez ces patients [3].

### 2. La carence iodée : toujours un problème de santé publique même dans les pays développés

La carence en iode est connue de longue date pour être responsable d'hypothyroïdie en période néonatale avec de possibles conséquences délétères sur

le développement neurologique. Une large étude prospective démontre cette année l'effet délétère de la carence en iode durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse sur le QI des enfants de 8-9 ans, insistant ainsi sur ce problème de santé publique et la nécessité d'une supplémentation iodée chez la femme enceinte même dans les pays développés [4].

### 3. Génétique des hypothyroïdies congénitales : encore du nouveau...

Depuis quelques années, les causes moléculaires des hypothyroïdies congénitales sont de mieux en mieux étudiées même si toutes sont encore loin d'être élucidées.

Cette année, trois articles originaux peuvent être cités ici. Le premier étudie le gène *Nkx2.1* chez 101 cas index et rapporte l'implication de ce gène dans près d'un quart des cas en élargissant le phénotype au retard de croissance et aux anomalies cardiaques congénitales associées aux hypothyroïdies congénitales [5].

Le deuxième s'intéresse à la pendrin et identifie pour la première fois, à l'aide des techniques d'*exome sequencing*, une mutation homozygote du gène *SLC26A4* chez des patients porteurs d'une hypoplasie de la glande thyroïde sans surdité associée, suggérant un effet apoptique de la pendrin sur le tissu thyroïdien [5].

Enfin, le dernier article français fait état d'une nouvelle mutation de *FOXE1*, cette fois activatrice sur l'expression des gènes thyroïdiens (thyroperoxydase et thyroglobuline) chez un patient porteur d'une hypothyroïdie congénitale secondaire à une athyréose associée à une fente palatine (syndrome de Bamforth-Lazarus), alors que les rares mutations rapportées jusqu'à présent étaient toutes inhibitrices, ce qui rend maintenant plus complexe les explications physiopathologiques [7].

## Croissance

### 1. Hormone de croissance : un effet musculaire bénéfique ?

Si l'hormone de croissance a été utilisée comme dopant chez les athlètes, ce n'est pas par hasard ; en effet, elle est connue pour augmenter la force musculaire, mais est-ce vrai en cas de pathologie musculaire ?

Deux articles traitent de ce sujet cette année dans le domaine de l'endocrinologie.

>>> Le premier s'intéresse aux patients atteints du syndrome de Prader-Willi, syndrome responsable notamment d'une obésité et d'une hypotonie. Si le traitement par hormone de croissance (GH) est maintenant bien admis chez ces enfants, il est plus discuté chez les adultes atteints de ce syndrome. Cet article rapporte un effet bénéfique du traitement chez 15 adultes à la fois sur le tonus musculaire mais également sur la composition corporelle, sans effet néfaste sur la régulation glycémique, ce qui incite à poursuivre ce traitement à l'âge adulte [8].

>>> La deuxième étude s'intéresse aux patients traités par corticoïdes au long cours, traitement dont on connaît les effets délétères sur la croissance et le muscle. Afin de savoir si l'hormone de croissance (GH) pouvait avoir un effet bénéfique chez des enfants de petite taille traités par corticothérapie au long cours, 30 enfants ont été enrôlés dans un essai français (dose moyenne de GH de 0,065 mg/kg/j). Un effet bénéfique de la GH a été montré sur la croissance et la masse maigre. Cependant, les résultats sur le muscle sont encore très discutables, possiblement du fait de l'hétérogénéité des pathologies sous-jacentes et de l'âge des enfants inclus. Toutefois, cette étude ouvre un champ thérapeutique à explorer dans les années à venir [9].

### 2. L'hormone de croissance peut-elle prévenir le diabète auto-immun ?

Cette question paraît de prime abord surprenante. Toutefois, de nombreux arguments plaident maintenant en faveur d'une relation étroite entre immunité et système neuroendocrine, relation complexe encore à l'étude.

L'hormone de croissance, au-delà de son rôle sur la croissance et le métabolisme, exerce également des effets dans le système immunitaire en régulant notamment la prolifération des cellules T et B, la synthèse d'immunoglobulines et la maturation des cellules myéloïdes progénitrices.

Une récente étude dans un modèle murin semble maintenant montrer un rôle protecteur de la GH sur la cellule  $\beta$ , réduisant notamment son apoptose et stimulant ses capacités prolifératives, prévenant ainsi le diabète auto-immun [10]. Si cette perspective paraît très attractive, ce modèle murin n'est pas le reflet complet de ce qui se passe chez l'homme, et il est bien sûr prématuré de spéculer sur un tel traitement dans la prévention du diabète en clinique. Toutefois, on attend maintenant avec impatience des études chez l'homme.

### 3. Axe somatotrope, surpoids, syndrome métabolique et stéatose hépatique non alcoolique (NASH)

Pourquoi grossissons-nous quand nous mangeons ? Cette question relativement naïve a peut-être maintenant une explication physiopathologique plus complexe qu'il n'y paraît. L'étude des souris obèses et du tissu adipocytaire humain de sujets obèses a permis de mettre en évidence l'implication du récepteur IGF1/IGFBP4 présent à la surface des adipocytes et du couple IGF1/IGFBP4, modulé par le signal nutritionnel, sur l'expansion des cellules adipocytaires. Cette étude confirme ainsi que l'adipocyte est une cellule endocrine à part

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

entière, et offre une nouvelle cible thérapeutique pour améliorer le syndrome métabolique des sujets obèses [11].

Le couple IGF1/GH est également connu pour jouer un rôle dans le développement et la progression des lésions de NASH. Cependant, aucun facteur biologique n'a jusqu'à présent été identifié pour permettre d'estimer le risque de développer de telles lésions chez les patients obèses.

Une étude italienne vient rapporter chez plus de 100 enfants obèses dont 14 atteints de NASH une corrélation inverse entre le taux d'IGF1 et la sévérité des lésions hépatiques, alors que le taux d'IGF2 pourrait prédire le degré de fibrose et le rapport IGF1/IGFBP-3, le degré d'inflammation hépatique [12]. Ces observations intéressantes méritent bien sûr d'être confirmées à plus large échelle.

L'insuline pourrait-elle réduire la mortalité et la morbidité des prématurés? Cette question se justifie totalement lorsque l'on sait que la morbidité des prématurés est en lien avec les taux bas d'IGF1 et que l'insuline stimule la production hépatique d'IGF1. Basée sur cette hypothèse, près de 300 prématurés (poids naissance < 1500 g) ont été enrôlés dans une vaste étude multicentrique anglaise, visant à étudier les effets métaboliques d'un traitement par insuline par voie intraveineuse en continue dès les premiers jours de vie pendant 1 semaine. Cet essai a permis de mettre en évidence une augmentation du taux d'IGF1 entre le 8<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour et un risque d'hyperglycémie et de maladie pulmonaire chronique majoré chez les sujets qui avaient le taux le plus bas d'IGF1.

Aussi, ce traitement pourrait s'envisager à plus large échelle afin de confirmer ses effets bénéfiques et d'étudier notamment ses effets sur la production endogène d'insuline [13].

### Squelette et métabolisme phosphocalcique

#### 1. Les bisphosphonates : un nouvel espoir pour une administration orale chez l'enfant ?

Deux études multicentriques rapportent cette année des essais thérapeutiques avec des bisphosphonates oraux dans les fragilités osseuses chez l'enfant.

>>> Dans la première étude, italienne, un traitement par alendronate est testé chez plus de 100 enfants atteints de mucoviscidose avec déminéralisation osseuse secondaire persistante malgré un apport de calcium et vitamine D suffisant. Le résultat sur l'amélioration de la densité osseuse ne fait aucun doute (+16,3 % vs + 3,1 % dans le groupe placebo), au terme d'un an de traitement. Toutefois, l'effet protecteur sur les fractures n'est pas rapporté [14].

>>> La deuxième étude s'intéresse au traitement par risendronate (2,5 ou 5 mg) chez une centaine d'enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite. Si ce traitement entraîne également une augmentation significative de masse osseuse (+16,3 % vs + 7,6 % dans le groupe placebo), il apparaît également bénéfique sur le risque de fractures qu'il permet de réduire nettement (31 % de fractures dans le groupe traité vs 49 % dans le groupe placebo) au bout d'un an, effet bénéfique également prolongé au-delà de la première année [15].

>>> Aucun effet secondaire majeur n'est rapporté dans ces deux études, permettant d'espérer une généralisation à court terme des formes orales de bisphosphonate chez l'enfant.

>>> Toutefois, des études à plus large échelle sont au préalable requises afin de bien mettre en balance le rapport bénéfique/risque.

#### 2. Autre espoir thérapeutique chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X : le RNK23 ?

Les rachitismes hypophosphatémiques (RVR) ont été nettement améliorés depuis les traitements par vitamine D et la supplémentation en phosphore; cependant, ce traitement "conventionnel" reste encore non optimal. Quinze ans après sa découverte, le FGF23 apparaît comme un axe thérapeutique prometteur du fait de son rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et la formation osseuse. Dans le RVR lié à l'X, ont été montrés des taux circulants de FGF23 très élevés, et récemment vient d'être développé un anticorps anti-FGF23 (KRN23) – administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée – qui semble efficace à court terme sur l'hypophosphatémie chez 38 adultes atteints de RVR, et ce sans effets secondaires majeurs [16]. Aussi, les effets à plus long terme et les essais en pédiatrie sont maintenant attendus avec impatience avant de pouvoir offrir ce traitement chez nos enfants atteints de RVR.

#### 3. Et encore des nouveaux gènes dans le métabolisme phosphocalcique

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une fragilité osseuse, une faible masse osseuse et une tendance aux fractures de sévérité variable. Cinq formes cliniques différentes d'OI ont été identifiées selon la sévérité de la maladie. Dans 95 % des cas, l'OI est due à des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2* (17q21.33 et 7q21.3), codant pour les chaînes alpha1 et alpha2 du collagène de type 1, mutations qui se transmettent de manière autosomique dominant. Il existe aussi des formes plus rares autosomiques récessives, dues à des mutations des gènes *LEPRE1*, *CRTAP*, et *PPIB* (1p34.1, 3p22 et 15q21-q22). Cette année un

nouveau gène, le *PLS3* codant pour la plastin 3, vient d'être identifié par analyse de *linkage* dans cinq familles, venant ainsi expliciter les ostéogénèses liées à l'X. Les études effectuées sur le *zebrafish* confirment l'implication de cette protéine dans la régulation du métabolisme osseux; mais des études complémentaires sont nécessaires pour bien en comprendre le mécanisme [17].

Les hypercalcémies hypocalciuriques familiales (FHH) et les hypocalcémies dominantes autosomiques (ADH) sont deux pathologies en miroir fréquemment en lien avec des mutations du calcium *sensor* (CASR), dans un cas mutation activatrice et dans l'autre inhibitrice. Toutefois, ces mutations ne sont pas retrouvées dans 100 % des cas et, l'année dernière, un partenaire du calcium *sensor* (AP2S1) avait ainsi été retrouvé mis en cause dans certains cas. Cette année, par une approche gène candidat, des mutations d'un autre partenaire (*Gα11*) codant pour une sous-unité de la protéine G impliquée dans le signal du calcium *sensor* (GNA11) ont été identifiées chez certains patients atteints de cette affection [18]. En parallèle, un deuxième groupe a pointé également ce nouveau gène dans les ADH grâce à une approche plus large de type *genome-wide sequencing* [19], entérinant ainsi cette découverte majeure pour le diagnostic prénatal et la prise en charge néonatale de ces pathologies familiales.

## Hypophyse et neuroendocrinologie

### 1. De nouveaux gènes dans l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les nouvelles techniques de génétique humaine, telles que l'homozygotie *mapping* et/ou l'*exome sequencing*, ont permis cette année d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ainsi, grâce à ces méthodes, l'identification de mutations des gènes codant pour les protéines RNF216 et OTUD4 dans un syndrome particulier associant hypogonadisme hypogonadotrope, ataxie, démence et/ou dysarthrie (appelé syndrome de Gordon Holmes) a permis de découvrir l'importance des mécanismes d'ubiquitination dans le système reproductif [20].

De manière similaire, l'étude d'un autre syndrome surprenant associant hypopituitarisme, microcéphalie post-natale et anomalies visuelles et rénales a permis d'identifier un nouveau facteur de transcription ARNT2, exprimé dès 8 semaines de gestation dans le cerveau et l'hypophyse. Ce facteur vient ainsi s'ajouter à une liste déjà conséquente (*Hesx1*, *BMP4*, *OTX2*, *SOX2*, etc.) de facteurs impliqués dans la croissance post-natale, les voies optiques et le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [21].

Enfin, pour la première fois cette année, une mutation hétérozygote perte de fonction dans le gène codant pour le récepteur de la prolactine a été identifiée dans un cas familial d'hyperprolactinémie non tumorale. Dans ces cas, la cause exacte de la galactorrhée, de l'oligoménorrhée et de l'infertilité associée à l'hyperprolactinémie reste maintenant à élucider [22].

### 2. Micro-ARN et fertilité

Depuis quelques années, à côté de la génétique mendélienne classique, se développe l'étude de petits ARN non codants appelés micro-ARN qui a permis de révéler un nouveau champ de la génétique post-transcriptionnelle impliquée dans de nombreuses pathologies notamment endocriniennes.

Le rôle de ces micro-ARN dans le domaine de la reproduction n'avait jusqu'alors pas été exploré. C'est chose faite à présent avec le groupe japonais

d'Hasuwa *et al.*, qui montre pour la première fois à l'aide de souris *knock-out* (KO) que deux micro-ARN – miR-200b et miR-429 – sont impliqués dans les phénomènes d'ovulation et de fertilité. Ces deux micro-ARN, exprimés dans l'hypophyse, semblent jouer un rôle sur la synthèse et la sécrétion de LH via leur action sur leur gène cible *Zeb1*, expliquant de ce fait l'anovulation des souris femelles KO [23].

Cette étude identifie ainsi le gène *Zeb1* comme une nouvelle cible pharmacologique potentielle pour moduler l'activité de l'axe gonadotrope.

## Puberté et fertilité

### 1. Puberté précoce centrale : une pathologie génétique ?

Les pubertés précoces centrales se rencontrent de plus en plus fréquemment notamment chez la fille, pourquoi ? Quels facteurs règlent le *timing* de la puberté chez l'homme ? À côté des facteurs environnementaux, de nombreux arguments plaident en faveur de facteurs génétiques, mais peu avaient été identifiés jusqu'à présent. Cette année, une approche *exome sequencing* chez 40 sujets issus de 15 familles présentant des pubertés précoces a permis d'identifier quatre mutations hétérozygotes dans un nouveau gène *MRKN3* chez 15 de ces sujets. Ce gène semble soumis à empreinte paternelle, les mutations étant constamment héritées du père. De manière intéressante, ce gène est localisé dans la région responsable du syndrome de Prader-Willi, et pourrait ainsi expliquer les anomalies gonadotropes observées dans ce syndrome [24].

### 2. Faut-il traiter les pubertés précoces idiopathiques : effet à long terme sur la fertilité ?

Cette question légitime reste récurrente chez les parents en cas de puberté

# L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

précoce, l'indication du traitement freinateur restant essentiellement guidé par le pronostic statural (p. ex. accélération de la vitesse de croissance et avance de maturation osseuse). Une large étude israélienne a tenté de répondre à cette question en comparant de manière rétrospective le devenir de 214 femmes qui avaient présenté une puberté précoce (dont 135 traitées par analogues de la LHRH) et 446 femmes contrôles entre la 3<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> décade. Si l'hyperandrogénie se voit plus fréquemment dans le premier groupe, les femmes qui ont eu une puberté précoce freinée semble avoir moins de problèmes de fertilité, comparées aux femmes qui ont présenté une puberté précoce non traitée [25].

Ainsi, le traitement apparaît plutôt comme bénéfique à long terme, ce qui est relativement rassurant pour notre pratique au quotidien.

### 3. L'ostéocalcine : quand les questions sur l'os et la fertilité se rejoignent

L'ostéocalcine est une hormone sécrétée par les ostéoblastes. Son dosage est utilisé généralement pour appréhender le renouvellement osseux, notamment dans les cas d'ostéopénie chez l'enfant. Son rôle dans le système reproductif masculin a été récemment mis en évidence chez la souris. Cette année, une étude franco-américaine a décortiqué ce mécanisme et montré que l'ostéocalcine se fixait dans les testicules au récepteur GPRC6A présents dans les cellules de Leydig et stimulait de ce fait la sécrétion de testostérone chez la souris, mais également chez l'homme, indépendamment de la stimulation par la LH (lutéine hormone). Ces équipes ont de plus identifié deux mutations de GPRC6A chez 2 hommes stériles parmi une soixantaine d'hommes souffrant d'infertilité avec taux bas de testostérone et taux élevé de LH, confirmant donc l'importance de cette voie dans la fonction reproductive de l'homme [26].

## Diabète

### 1. L'ostéocalcine : décidément une hormone centrale en endocrinologie et en diabétologie ?

Si l'ostéocalcine a révélé des fonctions inédites dans le domaine de la fertilité chez l'homme, elle semble une nouvelle fois une hormone clé dans le domaine du diabète. En effet, les souris KO pour son récepteur, le GPRC6A apparaissent intolérantes au glucose du fait d'un défaut de production d'insuline, démontrant ainsi le rôle du couple GPRC6A/ostéocalcine dans la prolifération des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [27]. Ainsi, l'os semble devenir un organe endocrine à part entière avec comme médiateur clé l'ostéocalcine, potentielle cible thérapeutique à explorer.

### 2. Comprendre et régénérer les cellules $\beta$ des îlots de Langerhans

De nombreuses études s'attachent cette année à mieux comprendre les mécanismes responsables de la prolifération des cellules  $\beta$  des îlots, cela afin de mieux cibler les thérapeutiques régénératives dans le diabète auto-immun. Ainsi, outre l'ostéocalcine, la famille des intégrines (notamment  $\beta 1$ ) [28] et le VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*), produit par les cellules endocrines des îlots [29], semblent être deux facteurs impliqués dans la prolifération des cellules  $\beta$  des îlots. Ces deux derniers facteurs identifiés grâce aux modèles murins apparaissent donc, là encore, comme potentiellement intéressants pour le traitement du diabète dans le futur. Affaire à suivre.

### 3. Prédire et prévenir le diabète

Qui ne rêve pas de prévenir cette pathologie chronique pendant sa phase préclinique ? Une large étude longitudinale pédiatrique internationale, regroupant plus de 13 000 enfants, a ainsi cherché

à définir le risque de voir apparaître un diabète en fonction du nombre et du taux des anticorps pancréatiques. Cette étude a permis de montrer qu'en cas de séroconversion de plus de deux auto-anticorps, le risque de développer un diabète était de 70 % à 10 ans et de 84 % à 15 ans, le risque étant à moduler en fonction du typage HLA (le génotype HLA DR3-DR4-DQ8 conférant un risque plus important), de l'âge et du sexe (risque plus élevé si l'âge < 3 ans et le sexe féminin). En revanche, le risque est quasi nul en cas d'absence d'auto-anticorps [30].

Une autre approche a visé à étudier 12 gènes de susceptibilité (*INS, ERBB3, PTPN2, IF1H1, PTPN22, KIAA0350, CD25, CTLA4, SH2B3, IL2, IL18RAP, IL10*) dans une cohorte d'enfants de parents diabétiques et à suivre ces patients depuis la naissance. Cette approche a permis de montrer l'importance des variants génétiques de 5 de ces gènes (*INS, IF1H1, CD25, IL2, IL18RAP*) dans le risque et la rapidité de destruction des cellules  $\beta$  une fois le processus auto-immun enclenché [31].

### 4. Le pancréas artificiel ou boucle fermée : vers une fin heureuse d'une longue histoire ?

Depuis de nombreuses années, les études s'acharnent à simplifier le traitement du diabète de l'enfant, le pancréas artificiel en étant le rêve ultime de chacun. Depuis de nombreuses années, un travail international tente de mettre en place la boucle fermée qui consiste au couplage entre pompe à insuline et capteurs de glycémie, faisant intervenir un algorithme complexe afin d'adapter la dose d'insuline à la glycémie instantanée. L'année dernière, avait été rapportée une première victoire en montrant une amélioration nette de l'équilibre glycémique nocturne chez des enfants en camp de vacances, fruit des premières études extrahospitalières. Cette année, c'est dans des conditions

réelles de vie testées sur une vingtaine de jours chez une quinzaine de sujets diabétiques que cette boucle fermée semble opérationnelle, laissant de fort espoir pour chacun d'entre nous [32]. La boucle fermée enfin pour demain ?

## Bibliographie

1. LÉGER J, OLIVIERI A, DONALDSON M *et al.* on behalf of ESPEPES- SLEP-JSPE-APEG-APPEPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:363-384.
2. BONGERS-SCHOKKING JJ, RESING WC, DE RIJKE YB *et al.* Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98: 4499-4506.
3. LICHTENBERGER-GESLIN L, DOS SANTOS S, HASSANI Y *et al.* Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:3644-3652.
4. BATH SC, STEER CD, GOLDING J *et al.* Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*, 2013;382:331-337.
5. THORWARTH A, SCHNITTERT-HUBENER S, SCHRUMPF P *et al.* Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet*, 2014;51:375-387.
6. KUHNEN P, TURAN S, FROHLER S *et al.* Identification of PNDRLN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:E169-E176.
7. CARRE A, HAMZA RT, KARIYAWASAM D *et al.* A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroidal gene expression. *Thyroid*, 2014;24:649-654.
8. LAFORTUNA CL, MINOCCI A, CAPODAGLIO P *et al.* Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with prader-will syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:1816-1824.
9. SIMON D, ALBERTI C, ALISON M *et al.* Effects of recombinant human growth hormone for 1 year on body composition and muscle strength in children on long-term steroid therapy: randomized controlled, delayed-start study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:2746-2754.
10. VILLARES R, KAKABADSE D, JUARRANZ Y *et al.* Growth hormone prevents the development of autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013;110:E4619-E4627.
11. GEALEKMAN O, GURAV K, CHOUINARD M *et al.* Control of adipose tissue expandability in response to high fat diet by the insulin-like growth factor-binding protein-4. *J Biol Chem*, 2014;289:18327-18338.
12. CIANFARANI S, INZAGHI E, ALISI A *et al.* Insulin-like growth factor-I and -II levels are associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *J Pediatr*, 2014;165:92-98.
13. BEARDSALL K, VANHAESEBROUCK S, FRYSTYK J *et al.* Relationship between insulin-like growth factor I levels, early insulin treatment, and clinical outcomes of very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2014;164:1038-1044 e1031.
14. BIANCHI ML, COLOMBO C, ASSAEL BM *et al.* Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med*, 2013;1:377-385.
15. BISHOP N, ADAMI S, AHMED SF *et al.* Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013;382: 1424-1432.
16. CARPENTER TO, IMEL EA, RUPPE MD *et al.* Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, 2014;124:1587-1597.
17. VAN DIJK FS, ZILLIKENS MC, MICHA D *et al.* PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med*, 2013;369:1529-1536.
18. NESBIT MA, HANNAN FM, HOWLES SA *et al.* Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med*, 2013;368:2476-2486.
19. MANNSTADT M, HARRIS M, BRAVENBOER B *et al.* Germline mutations affecting Galpha11 in hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 2013; 368:2532-2534.
20. MARGOLIN DH, KOUSI M, CHAN YM *et al.* Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination. *N Engl J Med*, 2013;368:1992-2003.
21. WEBB EA, ALMUTAIR A, KELBERMAN D *et al.* ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain*, 2013;136:3096-3105.
22. NEWBY PJ, GORVIN CM, CLELAND SJ *et al.* Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med*, 2013;369:2012-2020.
23. HASUWA H, UEDA J, IKAWA M *et al.* miR-200b and miR-429 function in mouse ovulation and are essential for female fertility. *Science*, 2013;341:71-73.
24. ABREU AP, DAUBER A, MACEDO DB *et al.* Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*, 2013;368:2467-2475.
25. LAZAR L, MEYEROVITCH J, DE VRIES L *et al.* Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014;80:570-576.
26. OURY F, FERRON M, HUIZHEN W *et al.* Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest*, 2013;123:2421-2433.
27. WEI J, HANNA T, SUDA N *et al.* Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes*, 2014;63:1021-1031.
28. DIAFERIA GR, JIMENEZ-CALIANI AJ, RANJITKAR P *et al.* Beta1 integrin is a crucial regulator of pancreatic beta-cell expansion. *Development*, 2013;140:3360-3372.
29. BRISSOVA M, AAMODT K, BRAHMACHARY P *et al.* Islet microenvironment, modulated by vascular endothelial growth factor-A signaling, promotes beta cell regeneration. *Cell Metab*, 2014;19:498-511.
30. ZIEGLER AG, REWERS M, SIMELL O *et al.* Seropositivity to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*, 2013;309:2473-2479.
31. BONIFACIO E, KRUMSIEK J, WINKLER C *et al.* A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*, 2014;51:403-411.
32. HOVORKA R, ELLERI D, THABIT H *et al.* Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2014;37:1204-1211.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# “ YA' 2 TITAC ?\* ”



\* “CAP’ DE RETENIR 2 NOMS ? ,”

”

## Formule Épaissie

Effet bénéfique de la souche *L.reuteri* sur les rejets de lait<sup>(1)</sup>



## “bAa,”

Effet bénéfique de la souche *L.reuteri* sur les constipations<sup>(2)</sup>



Des formules qui bénéficient de toute l'expertise des Laboratoires Guigoz, notamment grâce à l'ajout de *Lactobacillus reuteri* souche DSM 17 938\*\*.

**Effet bénéfique de la souche sur :**

- Les troubles fonctionnels intestinaux<sup>(1,2,3)</sup>
- Les pleurs du nourrisson dès 7 jours<sup>(3)</sup>

\*\* Sous licence Biogaia AB

1 - Indrio F *et al.* *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *European Journal of Clinical Investigation* 2011 Apr;41(4):417-22.

2 - Coccorullo P *et al.* *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with Functional Chronic Constipation : A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157(4):598-602.

3- Savino F *et al.* *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics*. 2010 Sep; 126(3):e526-33.

**AVIS IMPORTANT :** Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

LABORATOIRES  
**Guigoz**

PARLONS BÉBÉ.  
guigoz.fr

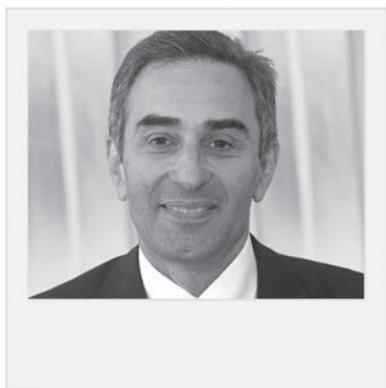
# Nutrition pédiatrique : quoi de neuf ?

**L**e cru 2014 des nouveautés en nutrition pédiatrique se distingue par la remise en question de concepts nutritionnels qui semblaient solidement ancrés.

L'engouement autour des formules infantiles à base de protéines de riz est remis en question par la présence d'arsenic dans ces produits. L'âge recommandé d'introduction du gluten est controversé par 2 nouvelles études. Le rôle des protéines dans la survenue ultérieure d'une obésité semble avoir été confirmé, mais une lecture attentive de l'étude concernée sème un sérieux doute. Le *Lancet* a publié la prévalence de l'obésité dans tous les pays de la planète, les valeurs observées remuent certaines idées reçues. Enfin, il était impossible de ne pas évoquer la polémique autour de l'étiquetage nutritionnel des produits alimentaires, en vous révélant certains envers qui vous aideront peut-être à choisir votre camp.

les plus jeunes enfants. Ce comité a cette fois été interpellé par la présence d'arsenic dans le riz dont la consommation, notamment sous forme de formules infantiles ou de boissons végétales standards, a crû au cours des dernières années chez l'enfant. L'arsenic se concentre surtout dans le son de riz, utilisé pour fabriquer les formules et boissons précédemment mentionnées, alors qu'il est moins présent dans le riz blanc consommé comme féculent. Le comité précise cependant que les données dont il dispose sont encore insuffisantes pour savoir si la concentration en arsenic de ces produits atteint des valeurs toxiques.

Si ces révélations risquent de freiner l'engouement autour des formules infantiles à base de riz, largement prescrites chez les enfants suspects d'allergie aux protéines du lait de vache, elles ont au moins l'intérêt d'ajouter un argument supplémentaire pour dissuader les parents qui choisissent d'alimenter leur nourrisson par des jus végétaux inadaptés à base de riz. Une série de 9 enfants ayant présenté des complications sévères après consommation de ces jus végétaux a été publiée cette année, confirmant ainsi le danger de ces produits à cet âge [2].



→ **P. TOUNIAN**

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital-Trousseau, PARIS.

## [ De l'arsenic dans le riz

Le Comité de nutrition de la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques vient de publier un papier dénonçant la présence d'arsenic dans le riz [1]. L'arsenic est un cancérigène connu, mais également un perturbateur du développement, notamment pulmonaire, chez l'enfant. Sa présence dans les poissons sauvages a déjà occasionné des recommandations destinées à limiter la consommation de poissons chez

## [ L'âge d'introduction du gluten remis en cause

Depuis 2008, les instances internationales recommandent d'introduire le gluten dans l'alimentation des nour-

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

rissons entre 4 et 7 mois, idéalement pendant qu'ils sont encore allaités au sein. S'il était connu depuis longtemps que l'introduction trop précoce du gluten (avant 4 mois) augmentait significativement la survenue d'une maladie cœliaque, le risque lié à son introduction différée après 7 mois était une nouveauté. Le fondement de ce nouveau concept était cependant fragile dans la mesure où il reposait principalement sur une seule étude [3]. L'hypothèse avancée pour l'étayer était la charge de gluten qui serait d'autant plus importante que son introduction était retardée, provoquant ainsi l'emballement des processus immunitaires sur un terrain génétiquement prédisposé (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8).

Une première étude a testé cette hypothèse en randomisant 944 enfants, porteurs d'un groupe HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 et ayant au moins un parent du premier degré atteint d'une maladie cœliaque, à recevoir entre 4 et 6 mois soit du gluten, soit un placebo [4]. À l'âge de 3 ans, le pourcentage d'enfants ayant une maladie cœliaque n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (5,9 % dans le groupe gluten et 4,5 % dans le groupe placebo). Cette étude ne confirmait donc pas l'effet protecteur de l'introduction du gluten avant 6 mois. De plus, elle ne montrait aucune influence de l'allaitement maternel sur le risque de survenue d'une maladie cœliaque.

Une seconde étude, publiée dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*, allait dans le même sens [5]. Cinq cent cinquante-trois nouveau-nés, également porteurs d'un groupe HLA à risque et ayant un parent du premier degré atteint de maladie cœliaque, ont été randomisés pour une introduction du gluten dans leur alimentation, soit à 6 mois, soit à 12 mois. À l'âge de 2 ans, la proportion de maladie cœliaque était plus importante dans le groupe ayant eu une introduction plus précoce du

gluten (12 % vs 5 %,  $p = 0,01$ ), mais il n'y avait plus de différence à l'âge de 5 ans (16 % dans les 2 groupes). Dans ce travail non plus, l'allaitement maternel n'avait pas d'effet protecteur sur le risque de maladie cœliaque.

Ces deux études, d'une méthodologie irréprochable, remettent en question l'intérêt d'introduire impérativement le gluten avant l'âge de 7 mois pour prévenir l'apparition ultérieure d'une maladie cœliaque. La seconde montre même qu'une introduction du gluten repoussée à l'âge d'un an chez des enfants à risque retarde le début de la maladie cœliaque et pourrait donc s'avérer bénéfique. Ces résultats devraient probablement faire évoluer les recommandations concernant l'âge d'introduction du gluten. Ils devraient également exclure la prévention de la maladie cœliaque des arguments de promotion de l'allaitement maternel.

### Protéines et obésité

Depuis 1995, l'excès de protéines chez l'enfant est accusé de faire le lit d'une obésité ultérieure [6], bien que cette hypothèse ait été sérieusement controversée [7]. Les résultats de la seule étude prospective débutée en 2002 étaient très attendus, car ils étaient censés apporter une réponse définitive à cette divergence d'opinion. Ils ont été publiés cette année. La conclusion de ce travail est sans équivoque pour ses auteurs, la réduction des ingesta protéiques chez le nourrisson est susceptible de prévenir la survenue ultérieure d'une obésité, confirmant ainsi le lien entre cette maladie et l'excès protéiques [8].

Dans cette étude, 2 groupes de nourrissons ont été randomisés, l'un a reçu un lait infantile 1<sup>er</sup> puis 2<sup>e</sup> âge pauvre en protéines (1,25 et 1,6 g/dL) et l'autre très riche en protéines (2,05 et 3,2 g/dL). À l'âge de 6 ans, le poids et la taille moyens n'étaient pas significativement

différents entre les 2 groupes, mais le z-score de l'indice de masse corporelle et le nombre d'obèses étaient tous les deux 2 fois plus élevés dans le groupe aux ingesta protéiques excessifs. Ce travail semble donc limpide au premier abord.

Mais une lecture plus attentive soulève de sérieux doutes. Tout d'abord, les laits riches en protéines utilisés dans cette étude n'existent pas dans la mesure où les concentrations protéiques maximales des formules actuellement disponibles sont respectivement de 1,6 g/dL (1<sup>er</sup> âge) et 1,8 g/dL (2<sup>e</sup> âge), donc très inférieures à celles du lait choisi. Mais le principal biais de ce travail est indiscutablement le nombre de perdus de vue puisque sur les 1 090 enfants initialement randomisés, seuls 448 (41 %) ont terminé l'étude ! On ajoutera aussi qu'il y avait seulement 12 enfants obèses en plus (sur 448) dans le groupe surchargé en protéines (22 vs 10, toujours sur 448 enfants étudiés), une différence certes statistiquement significative mais scientifiquement dérisoire. On rappellera enfin que la majorité des enfants gros à l'âge de 6 ans, âge auquel l'étude s'est arrêtée, ne le restent pas dans les années qui suivent [9].

Tous ces biais majeurs décrédibilisent totalement les résultats de cette étude qui ne peuvent donc en aucun cas soutenir le lien entre excès de protéines et obésité ultérieure. Et quand bien même ce lien existait, l'excès protéique n'aurait probablement pas de responsabilité propre mais agirait comme un simple révélateur de la prédisposition génétique, indispensable pour qu'un enfant devienne obèse.

### Prévalence planétaire du surpoids et de l'obésité pédiatriques

Pour la première fois, les prévalences du surpoids et de l'obésité pédiatriques (individus âgés de moins de 20 ans)

de tous les pays de la planète ont été publiées dans le même article en utilisant les mêmes définitions [10]. Ce travail permet donc de situer chaque pays à l'échelle mondiale.

Avec des prévalences respectives de 47,7 % (garçons) et 66,1 % (filles), le champion du monde incontesté est la république des Kiribati, constituée de 3 archipels au sein de l'Océan Pacifique et comptant moins de 150 000 habitants. Elle est talonnée par un autre état du Pacifique, les îles Samoa qui recensent des prévalences de 42,2 % (garçons) et 50,0 % (filles).

Mais où se situent les États-Unis, pays symbole de l'obésité s'il en est ? Très loin derrière les nations précédentes, mais tout de même dans le premier tiers mondial avec des prévalences de 28,8 % (garçons) et 29,7 % (filles). Ils sont cependant devancés par des états comme l'Égypte, la Lybie, le Liban, le Qatar, la Syrie, les Émirats Arabes Unis, les îles Tonga, le Chili, l'Uruguay, la Grèce et Malte.

Toutes ces données étayent de manière incontestable le rôle prépondérant de la prédisposition génétique dans la genèse d'une surcharge pondérale car ni l'environnement obésogène seul, ni encore moins les mesures de prévention mises en place ne peuvent expliquer les différences observées.

Et la France ? Avec des prévalences de 19,9 % (garçons) et 16,0 % (fille), notre pays arrive au 18e rang des 22 nations d'Europe de l'ouest (suivie par Andorre, les Pays Bas, l'Autriche et le Danemark) pour les garçons et au dernier rang (à égalité avec la Norvège) pour les filles. On notera que le podium de l'ouest européen est occupé, dans l'ordre, par la Grèce, Malte et le Royaume Uni. D'aucuns vanteront là les mérites de notre Plan National Nutrition Santé (PNNS) développé depuis 2001 et des actions de prévention mises en place

dans les écoles. Si les français se distinguent de leurs voisins européens par une vanité légendaire qui peut expliquer ce sentiment de supériorité, ils ne peuvent prétendre être les plus disciplinés d'Europe. Il serait donc étonnant que les programmes de prévention développés dans nombre de pays industrialisés aient échoué partout, sauf en France. Revenons sur terre, ce n'est sûrement pas la prévention de l'obésité qui explique ces résultats, mais là encore une génétique favorable [11]. À ce titre, rendons hommage à une équipe grenobloise qui a osé publier une étude démontrant l'inefficacité du dispositif de prévention qu'elle avait mis en place dans des écoles de zones urbaines sensibles [12]. Elle contraste avec de précédentes études françaises dont les nombreux biais méthodologiques avaient permis à leurs auteurs d'indûment conclure à des résultats favorables de leurs actions de prévention. On ne peut cependant exclure que la discrimination envers les obèses soit plus importante en France qu'ailleurs – peut-être en partie à cause du PNNS – conduisant à une moindre descendance chez les obèses, et donc à une prévalence réduite de l'obésité pédiatrique dans la mesure où le risque pour des parents en surcharge pondérale d'avoir un enfant atteint de la même maladie est accru.

### Polémiques autour de l'étiquetage nutritionnel des produits alimentaires

Un projet de loi sur l'étiquetage nutritionnel des produits alimentaires a récemment été présenté à l'Assemblée par notre ministre de la santé. Ce projet prévoit de classer les aliments et boissons en 5 classes selon leurs qualités nutritionnelles, à l'aide d'une échelle colorimétrique allant du vert au rouge. Ce projet est largement soutenu par de nombreux hiérarques de la nutrition et toutes les sociétés savantes de santé

publique, de nutrition, de pédiatrie et de cardiologie, sans oublier les associations de consommateurs. Quelques voix discordantes s'élèvent cependant sur ce qu'elles accusent d'être un pas supplémentaire vers la dictature du "bien-manger" imposée de manière dogmatique par des détenteurs du savoir auto-proclamés. La plupart d'entre-elles proviennent de professionnels de terrain, très proches des patients, mais qui ne sont toutefois pas des ceintures noires de la nutrition, contrairement aux défenseurs du projet. Il s'agit en quelque sorte de "sans-dan" de la nutrition.

Pour entrer dans le débat, il est important que vous soyez au courant de quelques dessous de cette affaire. L'idée d'un score de qualité nutritionnelle n'est pas nouvelle. Elle a été initiée il y a une dizaine d'années par des théoriciens de la nutrition dont l'habileté à manier les statistiques contraste avec leur méconnaissance de la nutrition médicale, c'est-à-dire celles de nos patients. Le projet n'est pas nouveau non plus puisqu'il avait déjà été proposé au précédent gouvernement, suscité les mêmes polémiques avant d'être classé sans suite. On avait alors accusé les dirigeants de l'époque d'avoir cédé à la pression de l'industrie agro-alimentaire. Crédible, bien sûr, mais pourquoi n'auraient-ils pas simplement entendu les arguments des opposants au projet ?

Mais vous vous dites que le projet doit être solide dans la mesure où toutes les sociétés savantes concernées le soutiennent. En fait, c'est la Société Française de Santé Publique qui a été à l'initiative du soutien au projet. Donc encore une fois des savants déconnectés du terrain clinique. Ce n'est que dans un deuxième temps qu'elle a réclamé et obtenu, dans un élan d'un panurgisme impressionnant, celui des sociétés de cliniciens. Vous vous demandez alors si les avis recueillis auprès des membres de ces sociétés étaient divisés

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

ou au contraire assez unanimes. Je peux vous donner la réponse pour la Société Française de Pédiatrie puisque j'en étais, à l'époque, le secrétaire général. Ou plutôt, j'aurais du mal à vous fournir ces précisions puisque ni le secrétaire général, ni le Conseil d'administration, ni encore moins les 1 500 membres actifs de la société n'ont été sollicités pour donner leur avis.

Dans un remarquable plaidoyer – que je vous recommande de lire – Jean-Paul Laplace dénonce la volonté de ceux qui veulent “éduquer le consommateur pour qu'il mange ce qu'une politique particulière aura décidé de lui faire manger” et défend la liberté de chacun à choisir son alimentation au gré de sa culture, ses goûts, sa santé et surtout du plaisir que cet acte lui procure [13]. La notion de pensée unique qu'il semble évoquer trouve un écho auprès de la polémique générée tout récemment par la société Carrefour. En effet, devant les décisions institutionnelles, Carrefour a mis en place son propre système d'étiquetage nutritionnel destiné à aider le consommateur à choisir les aliments selon leurs qualités nutritionnelles. Ces logos n'ont rien à envier au système colorimétrique “officiel”. Ils ont même l'avantage d'exclure la catégorie “rouge” destinée aux aliments et boissons jugés les plus nocifs

et éviteront ainsi aux consommateurs de dissimuler au fond de leur caddie les produits estampillés de cette pastille indécente. Mais de quel droit ce groupe s'est-il permis de proposer une alternative au choix des sachants, seuls autorisés à décider comment les français doivent se nourrir? Les pétitions et communiqués de presse du troupeau bêlant de sociétés savantes se sont empressés de lui rappeler.

Maintenant que vous connaissez mieux l'historique et les turbulences de ce projet, il ne vous reste plus qu'à choisir votre camp...

## Bibliographie

1. ESPGHAN Committee on Nutrition. Arsenic in rice – a cause for concern. A comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014; doi 10.1097 [Ahead of print].
2. LE LOUER B, LEMALE J, GARCETTE K *et al*. Conséquences nutritionnelles de l'utilisation de boissons végétales inadaptées chez les nourrissons de moins d'un an. *Arch Pediatr*, 2014;21:483-488.
3. NORRIS JM, BARRIGA K, HOFFENBERG EJ *et al*. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*, 2005;293:2343-2351.
4. VRIEZINGA SL, AURICCHIO R, BRAVI E *et al*. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*, 2014;371:1304-1315.
5. LIONETTI E, CASTELLANETA S, FRANCAVILLA R *et al*. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*, 2014;371:1295-1303.
6. ROLLAND-CACHERA MF, DEHEGER M, AKROUT M *et al*. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995;19:573-578.
7. HOPPE C, MOLGAARD C, THOMSEN BL *et al*. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*, 2004;79:494-501.
8. WEBER M, GROTE V, CLOSA-MONASTEROLO R *et al*. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 2014;99:1041-1051.
9. WHITAKER RC, WRIGHT JA, PEPE MS *et al*. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 1997;337:869-873.
10. NG M, FLEMING T, ROBINSON M *et al*. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014;384:766-781.
11. TOUNIAN P. Why are there fewer obese children in France than in other Western European countries? *Acta Paediatr*, 2015 [in press].
12. FRANÇOIS P, GUYOMARD A, BAUDET D *et al*. Evaluation d'un dispositif de prévention de l'obésité chez des enfants scolarisés dans des zones urbaines sensibles. *Arch Pediatr*, 2014;21:727-735.
13. LAPLACE JP. Non, je ne veux pas de cette prévention-là ! Laisser-nous manger tranquilles. Cholédéc 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Pneumologie pédiatrique : quoi de neuf ?

## La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est-elle une maladie pédiatrique ?

### 1. Le concept de BPCO chez le non fumeur

Celui-ci commence à être étudié, mais demeure polémique dans la mesure où cette maladie n'étant pas associée au tabac, elle pourrait être différente sur le plan nosologique. La définition de la BPCO est fonctionnelle avec un rapport VEMS/CVF  $< 0,7$  non ou peu réversible après bronchodilatateurs. Cependant, cette définition ne peut pas être appliquée à tout âge, le ratio variant au cours de la vie. Ainsi, certains auteurs ont prôné de prendre en compte un rapport VEMS/CVF avec un Z-score  $< -2$ , appuyant le concept de BPCO du jeune adulte non fumeur dont la frontière avec l'asthme est discutée.

Les facteurs de risque associés sont évidemment l'âge croissant, mais en ce qui concerne les pédiatres, la prématurité, les antécédents d'asthme, d'hospitalisation pour problème respiratoire dans l'enfance ; l'exposition à un tabagisme passif  $> 14$  cigarettes par jour et le statut nutritionnel dont l'obésité [1, 2]. Récemment, les résultats du suivi de la cohorte néo-zélandaise d'asthmatiques (non traités pendant l'enfance) de 7 ans à 50 ans ont été rapportés [3]. Ces cohortes longitudinales à long terme nous avaient enseigné que la fonction respiratoire conservait une évolution dans un couloir qui lui était propre.

Ainsi, les enfants ayant une altération marquée de leur VEMS/CVF à 7 ans, la conservaient toute leur vie. L'évolution rapportée à 50 ans montrent deux populations distinctes au sein des patients avec un VEMS/CV altéré : des asthmatiques sévères et des BPCO. Par conséquent, il apparaît que l'évolution vers l'une ou l'autre pathologie est, de manière probable, génétiquement contrôlée depuis la naissance [2].

### 2. L'asthme transitoire du nourrisson apparaît être un facteur de risque majeur de développer une pathologie obstructive chronique

Ainsi, dans la cohorte néerlandaise PIAMA [4], ce phénotype d'asthme transitoire, évalué de façon annuelle jusqu'à 8 ans, est associé à l'atopie familiale, la présence d'une fratrie, le sexe masculin mais aussi à des facteurs modifiables tels la crèche, le poids de naissance, le tabagisme *in utero*. L'allaitement maternel au moins 3 mois apparaît protecteur. Les conséquences fonctionnelles respiratoires sont de mieux en mieux établies. Il avait déjà été montré au sein des cohortes que les nourrissons ayant un asthme transitoire, c'est-à-dire ne sifflant plus après 6 ans, avaient plus fréquemment une fonction respiratoire perturbée.

Le suivi à long terme, dans la cohorte finlandaise [5], montre qu'effectivement les asthmatiques en rémission, avec une altération de leur fonction respiratoire à 2 mois, ont une altération du VEMS/CVF à 16 ans ; dans la cohorte



→ C. MARGUET

Service Pédiatrie,  
Allergologie-Pneumologie,  
Hôpital Charles-Nicolle, ROUEN.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

néo-zélandaise [6], 21 % des adultes ayant fait une bronchiolite avaient un syndrome obstructif fixé. Cette “prédisposition génétique” a été soulignée récemment par la mise en évidence d’une interrelation entre trois gènes liés à la morphogenèse et connus pour être associés à la BPCO, l’asthme du nourrisson transitoire et/ou une altération persistante du VEMS [7]. Dans cette étude, le tabagisme *in utero* est associé comme un facteur d’environnement important, qui pourrait être responsable d’une partie de ces modifications épigénétiques.

### 3. La prématurité et le petit poids de naissance sont des facteurs de risque majeurs de pathologie chronique obstructive

Deux méta-analyses concernant un grand nombre d’enfants sont venues apporter leur contribution à la relation entre prématurité et risque respiratoire. La première [8] regroupe plus de 1,5 millions d’enfants au sein de trente études. L’objectif est d’analyser le risque de siffler dans les années qui suivent. Celui-ci est augmenté de 1,7 pour la population des prématurés et de 1,4 si des facteurs confondants comme le sexe masculin, le tabagisme passif et les antécédents d’asthme sont pris en compte. Cette étude a le mérite de démontrer que la prématurité est un facteur de risque quel que soit le terme, mais est considérablement augmenté (OR = 3) si la prématurité est < 32 SA.

Sonnenschein-van der Voort *et al.* [9] ont colligé les données de 147 000 enfants à partir de nombreuses cohortes de nouveau-nés. La prématurité augmente le risque de 1,37 de siffler dans les 4 premières années de vie et de 1,40 le diagnostic d’asthme entre 5 et 10 ans. Le deuxième facteur de risque mis en évidence dans cette méta-analyse est le petit poids de naissance, avec une augmentation du risque de 1,2 environ. L’hypotrophie se révèle un facteur de risque d’autant plus important pour les

moins de 32 SA. De façon paradoxale, un poids de naissance > 1 DS est également un facteur de risque, essentiellement chez les prématures. Enfin, quel que soit le terme, le risque de siffler pendant ces deux périodes augmente avec la vitesse du gain pondéral. À 25 ans [10], seul le petit poids de naissance est associé à une altération du VEMS, CVF et du VEMS/CVF.

De façon intéressante, ces études à moyen ou à long terme font le constat que l’altération persistante des fonctions respiratoires est indépendante des symptômes post-néonataux, argumentant pour une altération de la morphogenèse et un tableau proche de la BPCO. La bronchodysplasie [11], qui associe des anomalies bronchiques et parenchymateuses visibles à l’imagerie, est constamment retrouvée comme un facteur aggravant. En revanche, selon les études, les altérations des fonctions respiratoires touchent le VEMS, la CVF ou les deux, préservant le rapport VEMS/CVF.

### 4. En conclusion

Il se dessine deux profils évolutifs aux pathologies respiratoires néonatales. Celui d’un asthme, pour lequel argumenteraient l’atopie familiale, l’allergie, la variabilité des symptômes et des fonctions respiratoires et une réponse franche aux bronchodilatateurs. L’autre profil serait celui plus proche d’une BPCO, peut être en rapport avec ce que l’on nomme asthme post-infectieux. Dans ce cadre, le tabagisme *in utero*, la (grande) prématurité, le petit poids de naissance, l’accélération trop rapide du gain pondéral ou un antécédent d’asthme du nourrisson transitoire apporteraient des arguments anamnesticques.

Il est trop tôt pour pouvoir affirmer une différence précoce entre ces deux tableaux, ce d’autant que les pathologies “sifflantes” sont étudiées. Cependant,

il est essentiel de poser ces questions aux parents pour identifier les facteurs de risque. Ces nouvelles données ne remettent pas en question les attitudes thérapeutiques préconisées dans les recommandations.

## La bronchiolite aiguë du nourrisson

### 1. Les recommandations de l’Académie américaine de Pédiatrie

L’académie américaine de pédiatrie a remis à jour ses recommandations [12] pour accentuer le fait que les thérapeutiques utilisées n’ont pas fait leur preuve. Ainsi, elle se positionne clairement sur la non utilisation des bronchodilatateurs inhalés, que ce soit le salbutamol ou l’épinéphrine, ni celle de la kinésithérapie. Elle exprime des doutes quant à l’utilisation systématique des nébulisations de sérum salé hypertonique, laisse la possibilité de le faire chez le nourrisson hospitalisé, mais rappelle que la nébulisation unique aux urgences n’a pas fait ses preuves. Plus discutable est le choix laissé au médecin de ne pas supplémenter en oxygène un nourrisson qui a une SpO<sub>2</sub> % < 90 %, ce qui est un peu surprenant en période aiguë et est en opposition avec nos recommandations récentes sur l’oxygénothérapie. Parmi les points intéressants, il y a la limitation à cinq doses maximum de palivizumab dans la prévention des bronchiolites à VRS chez le prématuré et le nourrisson avec cardiopathie avec shunt.

Ces recommandations soulignent les difficultés à aborder des stratégies uniques et, à leur lecture, il est flagrant que les niveaux de preuves sont au maximum de grade B et souvent de faible grade C ou D, lesquelles reflètent l’expérience de chacun et la culture médicale du pays qui les produit. Une

Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Oralair® pourra être proposé en seconde intention lorsque le traitement symptomatique par antihistaminiques et/ou corticoïdes s'est avéré insuffisant.



- Immunothérapie par comprimé sublingual<sup>(1)</sup>
- Traitement pré et co-saisonnier\*<sup>(1)</sup>
- 5 graminées<sup>(1)</sup>
- Efficacité et tolérance constatées à l'issue d'une saison pollinique<sup>(2)</sup>

**Oralair®**  
100 IR & 300 IR ou 300 IR, comprimés sublinguaux



\* Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la saison pollinique.

1- Résumé des caractéristiques du produit Oralair® 100 IR & 300 IR et Oralair® 300 IR.  
2- Wahn U et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in paediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 160-6.

 **STALLERGENES**

**ORALAIR 100 IR & 300 IR ou 300 IR, comprimés sublinguaux** Traitement d'initiation et traitement d'entretien. **Composition\*** : Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes: dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata* L.), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum* L.), vivale vivace (*Lolium perenne* L.), pâturin des prés (*Poa pratensis* L.) et fléole des prés (*Phleum pratense* L.) 100 IR\* ou 300 IR\* par comprimé sublingual. Excipient: lactose monohydraté **Indication thérapeutique** : Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. **Posologie et mode d'administration\*** Un traitement par Oralair ne doit être prescrit et initié que par des médecins formés et expérimentés dans le traitement des maladies allergiques. Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin formé et expérimenté dans le traitement des maladies allergiques de l'enfant. La première prise du comprimé Oralair sera effectuée sous surveillance médicale pendant 30 minutes afin de prévoir la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables. **Posologie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant** (à partir de 5 ans) La thérapie se compose d'un traitement d'initiation (incluant une augmentation progressive de la dose sur une durée de 3 jours) et d'un traitement d'entretien. La boîte d'Oralair destinée au traitement en phase d'initiation contient les médicaments pour le premier mois de traitement incluant des comprimés Oralair 100 IR et Oralair 300 IR en 2 plaquettes différentes. La boîte d'Oralair destinée au traitement d'entretien ne contient que des comprimés Oralair 300 IR et sera utilisée à partir du 2<sup>e</sup> mois en poursuivant par un comprimé sublingual Oralair 300 IR par jour. Cette posologie sera maintenue jusqu'à la fin de la saison pollinique. Le comprimé sublingual doit être placé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (pendant au moins 1 minute) avant d'avaler. Pour le deuxième jour du traitement, les 2 comprimés 100 IR seront placés simultanément sous la langue avant d'avaler. Il est recommandé de prendre le comprimé le matin, à jeun. Le traitement doit être initié environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la saison pollinique. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'immunothérapie spécifique par Oralair chez le jeune enfant (< 5 ans) et chez les patients âgés de plus de 45 ans. **Contre-indications** : Hypersensibilité (allergie) à l'un des excipients; Traitement simultané par bêtabloquants; Asthme sévère et/ou instable (VEMS < 70 % de la valeur théorique); Déficit immunitaire sévère ou maladie auto-immune; Affections malignes (par ex. cancer); Inflammations de la muqueuse buccale (notamment lichen plan, ulcération ou mycose). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : En cas de chirurgie bucco-dentaire, y compris d'extraction dentaire, le traitement par Oralair doit être arrêté pendant 7 jours afin de permettre la cicatrisation de la muqueuse buccale. Le traitement peut ensuite être repris à la dose d'entretien. En cas d'interruption du traitement pendant une durée plus longue, la reprise du traitement peut se faire avec la dose d'entretien mais sous surveillance médicale. Chez les patients traités par des anti-dépresseurs tricycliques et par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les effets de l'adrénaline peuvent être potentialisés jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque devra être pris en considération avant de commencer une immunothérapie spécifique chez ces patients. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant la vaccination au cours d'une immunothérapie spécifique par Oralair. La vaccination pourra être envisagée sans interrompre le traitement par Oralair, seulement après un examen médical évaluant l'état général du patient. Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\* Grossesse et allaitement\*** Il n'est pas recommandé d'initier une immunothérapie au cours de la grossesse ou de l'allaitement. En cas de survenue de grossesse en cours de traitement, le traitement peut être poursuivi sous étroite surveillance. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\* Effets indésirables\*** Lors d'un traitement par Oralair, le patient est exposé à des allergènes pouvant provoquer des réactions allergiques locales et/ou systémiques. Des réactions allergiques locales légères à modérées peuvent donc apparaître au cours du traitement (tel que: gonflement ou gêne buccale). Dans 50% des cas, ces réactions apparaissent au cours des trois premiers jours du traitement (augmentation de la dose). Il peut être nécessaire d'envisager un traitement symptomatique (ex: antihistaminiques) si des réactions locales sévères gênant le patient apparaissent. Dans de très rares cas, des réactions allergiques plus importantes peuvent apparaître telles que: sensation de gonflement dans la gorge, troubles de la déglutition ou gêne respiratoire, et dysphonie. Le patient doit alors consulter immédiatement et le traitement doit être impérativement arrêté. Il ne devra pas être repris sans avis médical. **Surdosage\* Propriétés pharmacodynamiques\*** Classe pharmacothérapeutique : Extraits allergéniques, pollen de graminées, code ATC : V01 AA02 **Durée de conservation** : 3 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** **Traitement d'initiation** 1 x 3 comprimés sublinguaux de 100 IR dans une petite plaquette thermoformée + 1 x 28 comprimés sublinguaux de 300 IR dans une plaquette thermoformée. Chaque plaquette thermoformée (alu/alu) est composée d'un film (polyamide/aluminium/chlorure de polyvinyle) d'un côté et d'une feuille scellée à chaud (aluminium) recouverte d'un vernis (vinyle) sur l'autre face. **Traitement d'entretien** 1 x 30 comprimés sublinguaux de 300 IR dans une plaquette thermoformée (alu/alu) composée d'un film (polyamide/aluminium/chlorure de polyvinyle) d'un côté et d'une feuille scellée à chaud (aluminium) recouverte d'un vernis (vinyle) sur l'autre face. Boîte de 1 ou de 3. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Condition de prescription et de délivrance médicale** Liste I. AMM 34009 368 951 64 (boîte de 3 cp de 100IR + 28 cp de 300 IR) - Prix : 68.64 €. AMM 34009 368 952 25 (boîte de 30 cp de 300 IR) - Prix : 68.64 €. Remb. Séc. Soc : 15 %. Agréé collect. STALLERGENES S.A. - 6 rue Alexis de Tocqueville - 92160 ANTONY - France Tel : 0033 (0) 1 55 59 20 00 - Fax : 0033 (0) 1 55 59 21 68 France MISE A JOUR : octobre 2010. \*Pour toute information complémentaire consulter le RCP. **VISA N° 13/01/60425707/PM/008**

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

équipe américaine s'est penchée sur la consommation en soins et examens complémentaires et l'influence des recommandations de 2006 [13-15]. Bien que leur différents articles montrent des économies réelles et une diminution des nébulisations (donc du temps infirmier) des corticoïdes oraux et des radiographies de thorax, celles-ci restent modestes pour les deux premiers 16 % et 1 % et plus significatives pour les Rx avec 30 %, respectivement.

Une étude française récente [16] souligne l'influence de l'âge et de la gravité pour prescrire une radiographie de thorax aux urgences pédiatriques, et que l'hypoxie et la fièvre sont associées à une atelectasie ou consolidation radiologique, lesquelles ne sont retrouvées que dans 10 % des cas. Cela l'argumente pour ne pas faire de Rx dans les formes légères à modérées.

À l'inverse, l'implémentation de recommandations n'a eu aucun effet sur l'utilisation des antibiotiques malgré les progrès effectués en virologie. Cette prescription concerne plus de 40 % des nourrissons; en France, elle est supérieure à 30 %.

### 2. Le sérum hypertonique salé n'apparaît pas la solution nébulisée miracle

Une belle étude néerlandaise [17] a étudié trois bras, sérum physiologique et hypertonique à 3 % et 6 %, avec 80 nourrissons hospitalisés dans chaque bras recevant des nébulisations toutes les 8 h sous O<sub>2</sub>. L'objectif principal était la durée d'hospitalisation. Aucune différence n'était constatée, que ce soit sur l'objectif principal que l'évolution clinique dans les trois bras. Le sérum salé hypertonique apparaissait comme un peu plus délétère avec plus d'effets secondaires. La force de cette étude est l'homogénéité en âge (3 mois), des critères d'admission et de retour à domicile.

Une autre étude avec environ 200 patients a été réalisée en Australie [18] chez des nourrissons supplémentés en oxygène. Le groupe traité recevait des nébulisations de sérum salé hypertonique à 7 % *versus* sérum physiologique. De nouveau, aucun effet bénéfique n'a été constaté dans le groupe traité. Ce résultat négatif est également constaté dans une étude italienne [19] dont l'effectif est plus modeste.

Trois autres études réalisées aux États-Unis et aux urgences sont contradictoires. L'une a inclus presque 400 nourrissons [20] sur trois saisons, traités par sérum physiologique ou hypertonique à 4 %, mélangé avec du salbutamol, avec trois aérosols, et constate une réduction de presque 50 % d'admission dans le groupe contrôle. Ce qui est troublant dans cette étude, c'est qu'en parallèle les deux groupes s'améliorent cliniquement de la même façon. Aucune autre différence n'est notée. Les deux autres ont étudié respectivement du sérum salé à 3 % [21] et à 7 % avec de l'épinéphrine [22] en une seule nébulisation. Les effectifs sont plus faibles, et aucune amélioration n'a été constatée.

### 3. L'oxygène à haut débit est-il le traitement d'avenir ?

Une revue systématique [23] a été publiée en 2014 pour nous dire que l'on ne pouvait pas conclure car trop de biais entre les études et pas assez d'études... Une étude randomisée [24] a comparé le sérum salé hypertonique au haut débit, et ne constate aucune différence entre les deux traitements chez des nourrissons ayant des bronchiolites de gravité modérée. En revanche, une étude de physiologie respiratoire [25] montre que ce mode d'assistance respiratoire diminue de façon nette le travail respiratoire du nourrisson, apport essentiel pour comprendre les indications de ce traitement de plus en plus utilisé.

### 3. En conclusion

Le sérum hypertonique n'a pas fait ses preuves, alors que son utilisation est croissante, voire systématique dans certains services d'urgences en France. Les deux études réalisées en milieux hospitaliers montrent clairement l'inutilité d'une prescription systématique chez le nourrisson hospitalisé, voire le risque d'augmenter des effets secondaires. Le "one shot" aux urgences n'apparaît pas être efficace.

Une des explications à cette approche est parfaitement discutée dans l'éditorial de Barben et Kuehni [26]. Les Américains continuent d'inclure des nourrissons de 1 à 24 mois. Les échelles de gravité sont variables même si ceux de Wang et le RADI prédominent. Les critères d'admission ou de retour à domicile ne sont que rarement précisés. L'utilisation de bronchodilatateurs associés est fréquente. Une large étude anglaise [27] s'est intéressée aux facteurs de risque d'hospitalisation et seuls les antécédents comme la prématurité, la mucoviscidose, les maladies neurologiques ou la prématurité sont significatifs, la grande majorité étant des nouveau-nés à terme.

Il est important de se souvenir de toutes ces divergences lorsqu'on lit les méta-analyses. Ainsi, celle récente de Chen *et al.* [28] conclut à une efficacité du sérum hypertonique nébulisé aux urgences, avec une réduction des hospitalisations. Il suffit pourtant de lire les bras "interventionnels" des études retenues pour s'apercevoir que celles-ci ne sont pas comparables sur un plan clinique.

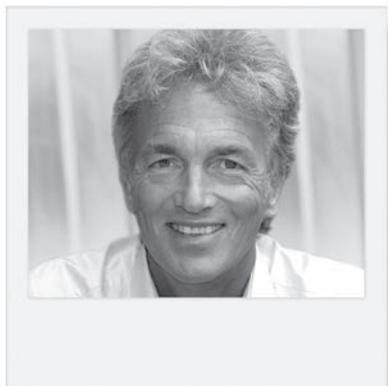
### Bibliographie

1. HAGSTAD S, BJERG A, EKERLJUNG L *et al.* Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*, 2014;145:1298-1304.

2. POSTMA DS, BUSH A, VAN DEN BERGE M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2014.
3. TAI A, TRAN H, ROBERTS M *et al*. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2014;69:805-810.
4. CAUDRI D, SAVENIJE OE, SMIT HA *et al*. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*, 2013;43:1395-1405.
5. LODRUP CARLSEN KC, MOWINCKEL P, HOVLAND V *et al*. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:917-923 e7.
6. BACKMAN K, PIPPO-SAVOLAINEN E, OLLIKAINEN H *et al*. Irreversible airway obstruction in adulthood after bronchiolitis in infancy: evidence from a 30-year follow-up study. *Respir Med*, 2014;108:218-223.
7. KERKHOF M, BOEZEN HM, GRANELL R *et al*. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:68-76 e1-4.
8. BEEN JV, LUGTENBERG MJ, SMETS E *et al*. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2014;11:e1001596.
9. SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT AM, ARENDS LR, DE JONGSTE JC *et al*. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1317-1329.
10. GIBSON AM, REDDINGTON C, MCBRIDE L *et al*. Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, 2014.
11. VOM HOVE M, PRENZEL F, UHLIG HH *et al*. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*, 2014;164:40-45 e4.
12. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC *et al*. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014;134:e1474-e1502.
13. PARIKH K, HALL M, TEACH SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics*, 2014;133:e1-e7.
14. MITTAL V, HALL M, MORSE R *et al*. Impact of inpatient bronchiolitis clinical practice guideline implementation on testing and treatment. *J Pediatr*, 2014;165:570-576 e3.
15. MITTAL V, DARNELL C, WALSH B *et al*. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics*, 2014;133:e730-e737.
16. ECOCHARD-DUGELAY E, BELIAH M, PERREAUX F *et al*. Clinical predictors of radiographic abnormalities among infants with bronchiolitis in a paediatric emergency department. *BMC Pediatr*, 2014;14:143.
17. TEUNISSEN J, HOCHS AH, VAESSEN-VERBERNE A *et al*. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 2014;44:913-921.
18. EVERARD ML, HIND D, UGONNA K *et al*. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*, 2014;69:1105-1112.
19. NENNA R, PAPOFF P, MORETTI C *et al*. Seven percent hypertonic saline--0.1% hyaluronic acid in infants with mild-to-moderate bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2014;49:919-925.
20. WU S, BAKER C, LANG ME *et al*. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014;168:657-663.
21. FLORIN TA, SHAW KN, KITICK M *et al*. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014;168:664-670.
22. JACOBS JD, FOSTER M, WAN J *et al*. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2014;133:e8-e13.
23. BEGGS S, WONG ZH, KAUL S *et al*. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;1:CD009609.
24. BUENO CAMPANA M, OLIVARES ORTIZ J, NOTARIO MUNOZ C *et al*. High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child*, 2014;99:511-515.
25. PHAM TM, O'MALLEY L, MAYFIELD S *et al*. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2014.
26. BARBEN J, KUEHNI CE. Hypertonic saline for acute viral bronchiolitis: take the evidence with a grain of salt. *Eur Respir J*, 2014;44:827-830.
27. MURRAY J, BOTTLE A, SHARLAND M *et al*. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS ONE*, 2014;9:e89186.
28. CHEN YJ, LEE WL, WANG CM *et al*. Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta-Analysis. *Pediatr Neonatol*, 2014.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Pédopsychiatrie : quoi de neuf ?



**P. FUMEAUX<sup>1</sup>, N. MILLIEZ<sup>2</sup>,  
O. REVOL<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Pédopsychiatre, chef de clinique, CHUV, Centre hospitalier universitaire vaudois et UNIL, Université de Lausanne – SUPEA, Service universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Nestlé, LAUSANNE, SUISSE.

<sup>2</sup> Pédopsychiatre, assistante-chef de clinique, Service de Neuropsychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, Hospices civils de Lyon, BRON.

<sup>3</sup> Pédopsychiatre, chef de service, Service de Neuropsychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, Hospices civils de Lyon, BRON.

## Quoi de neuf, Docteur ?

La question devient une ritournelle, posée sans relâche par des parents et des enseignants désireux de comprendre les codes d'une génération en perpétuelle mutation.

Logiquement installée dans le paysage sociétal, la médecine infantile s'attache à décrypter le sens de comportements dont la nouveauté brouille la frontière entre normal et pathologique. "Décoder pour mieux soigner" devient une des missions du pédopsychiatre, régulièrement sollicité par les médias et l'éducation nationale pour proposer un éclairage sur des conduites atypiques. Une collaboration particulièrement bienvenue pour accompagner une génération elle-même résolument axée sur la communication, le partage et l'envie de coexister de façon utile et pacifique (colocation, covoiturage, *coworking*...).

Le thème de la coexistence est d'ailleurs le fil rouge de notre propos. Nous évoquerons tout d'abord une **comorbidité** inhabituelle entre deux syndromes classiquement différents (**TDAH et autisme**). Puis nous aborderons la **confrontation** difficile de certains enfants avec l'école (**phobie scolaire**) et enfin, la **cohabitation** obligée avec

la nouvelle cohorte d'enfants qui fréquentent les cabinets de pédiatrie (**génération Z**).

## Comorbidité du déficit d'attention et trouble du spectre autistique : de l'interdit à l'évidence

Depuis de nombreuses années, l'usage était de considérer qu'un trouble envahissant du développement<sup>1</sup> (TED) ne pouvait coexister avec un trouble déficit d'attention avec/sans hyperactivité (TDA/H). En d'autres termes, une convention nosologique considérait ces groupes diagnostiques comme exclusifs (par exemple un enfant autiste ne pouvait pas présenter de déficit d'attention primaire). L'avènement de la nouvelle classification (DSM-5), évoquée l'an dernier dans ces mêmes colonnes, a changé ce paradigme. Sur ce point au moins, le DSM-5 a rejoint la réalité clinique et scientifique [1, 2].

Avant de poursuivre, précisons ici que nous allons utiliser le terme de "troubles du spectre autistique" (TSA) exclusivement et parfois en substitution du terme "trouble envahissant du développement" (TED), par soucis de simplification et de lisibilité. Le TSA remplacera dorénavant le TED dans

<sup>1</sup> Dans le DSM-IV comme dans la CIM-10, ce groupe est composé du trouble autistique (DSM)/autisme infantile et autisme atypique (CIM), du syndrome de Rett, du trouble désintégratif de l'enfance, du syndrome d'Asperger et des TED non classés ailleurs. La CIM associe encore une catégorie supplémentaire : les troubles hyperkinétiques associés à un retard mental et à des mouvements stéréotypés.

la nosologie pédopsychiatrique<sup>2</sup> et les groupes qu'il représente – bien que pas totalement assimilables – demeurent très proches.

### 1. Ce que la clinique nous apprend

Les symptômes du TDAH (inattention, impulsivité et hyperactivité) se retrouvent souvent chez les enfants présentant un trouble du spectre autistique (TSA) [3]. En outre, les enfants souffrant d'un TDAH montrent souvent des troubles des interactions avec leurs pairs. D'ailleurs, la comorbidité interdite a depuis longtemps été ignorée aux États-Unis pour des raisons asséculologiques: en effet, de nombreux médecins posaient le diagnostic de TDAH chez des enfants présentant un TSA car le traitement du déficit d'attention ne faisait pas partie du traitement standard et reconnu – donc remboursé – de ce type de pathologie [4]. Cependant, l'efficacité discutable du méthylphénidate chez ce type d'enfants renforçait l'hypothèse d'une étiologie différente des symptômes de TDAH chez l'enfant souffrant d'un TSA. Il semble, en revanche, que les résultats contradictoires entre les différentes études sur ce thème furent principalement dus à l'hétérogénéité des groupes d'étude et à l'absence de critères diagnostiques unanimement reconnus.

Le débat n'est pas nouveau, mais les données actuelles amènent de plus en plus le consensus vers une comorbidité possible et l'acceptation qu'une grande proportion d'enfants présentant un TSA rassemble également les symptômes d'un TDAH [5, 6]. Quant au méthylphénidate, il semble moins efficace chez les TSA-TDAH que chez les TDAH "purs". En outre, ses effets indésirables (diminution de l'appétit, troubles de

l'endormissement et labilité émotionnelle) seraient plus fréquents en cas de comorbidité [7].

### 2. De la clinique à l'évidence scientifique: prévalence TDAH/H-TSA

Le TSA touche environ 1/160 enfant en âge scolaire et le TDAH/H, selon les études, de 1 % à 20 % de cette population, avec une prévalence mondiale de plus de 5 %, tous âges compris [8 9].

Les données de la littérature concernant la proportion d'enfants souffrant d'un TSA qui présente un TDAH sont édifiantes: Rommelse décrit une fourchette de 30 à 80 %, alors que plus récemment Sprenger la réduit, mais elle reste impressionnante: 16 à 50 % [10, 11]. À notre connaissance, il existe une seule étude épidémiologique, et celle-ci rapporte une prévalence de 30 % de TDAH chez les TSA, soit six fois plus que dans la population générale [12]. Habituellement, le diagnostic de TSA est posé en premier, et c'est plus tardivement que sont relevés les symptômes du TDAH [13]. Le trouble attentionnel ne différerait pas, qu'il soit associé à un TSA ou non [14]. Il semble également qu'à l'inverse, 20 à 50 % des enfants présentant un TDAH expriment les symptômes d'un TSA [10].

Il est intéressant de noter qu'une étude épidémiologique suédoise chez l'adulte souligne que cette comorbidité demeure rarement diagnostiquée et, selon toute vraisemblance, reste sous-diagnostiquée. La population d'étude (n = 56 462) montrait également des proportions assez basses de TDAH (2,7 %) et de TSA (1,3 %) [15]. Les mentalités et les pratiques sont très lentes à évoluer, en particulier pour les troubles neurodéveloppementaux chez l'adulte.

### 3. L'évidence scientifique qui stimule la recherche

Maintenant que l'ancienne convention nosologique a vécu, la voie est ouverte vers un regard croisé et une nouvelle conception des troubles neurodéveloppementaux, avec des axes communs de recherche pour le TDAH et le TSA. Ainsi, des essais passionnants dans le domaine de la comorbidité TDAH-TSA se développent sur la catégorisation des différentes expressions symptomatiques, sur les traits communs et divergents – y compris au niveau génétique – et sur les outils de mesure.

La littérature laisse supposer que le TDAH et le TSA partageraient certaines particularités génétiques (études d'associations pangénomiques ou *genome-wide association studies* [GWAS]) dans les polymorphismes des nucléotides simples et les rares variantes du nombre de copies d'un gène (*rare copy number variants* [CNVs]) [10, 16-20].

Les neurosciences ne sont pas en reste, comme dans l'étude de O'Dwyler qui a démontré que la volumétrie cérébrale serait corrélée aux symptômes autistiques chez les enfants TDAH [21]. Ainsi, l'expression des symptômes du TSA serait prédictible selon certains ratios "substance blanche/substance grise"!

Partant de la constatation que les enfants TDAH partagent avec les TSA une atteinte des fonctions exécutives<sup>3</sup>, l'IRM fonctionnelle a permis d'envisager que la comorbidité TDAH-TSA ne correspond pas seulement à l'addition de deux phénotypes (TDAH + TSA), mais constitue bel et bien une pathologie neurofonctionnelle différente [13].

<sup>2</sup> Exit le TED dans le DSM-5 : les troubles du spectre autistique le remplace. Les différents troubles susmentionnés qui entraient dans le TED ont tout simplement disparu en tant que tels.

<sup>3</sup> Planification, prise de décision, inhibition et mémoire de travail.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

### 4. Perspectives cliniques et thérapeutiques

En définitive, les connaissances actuelles permettent d'observer que les symptômes du TDAH demeurent identiques, qu'ils soient associés à un TSA ou non [14]. Cependant, leur impact apparaît plus important car ils sont souvent quantitativement supérieurs, comme si la comorbidité potentialisait ces derniers. Ainsi, on observe une plus grande fréquence des troubles cognitifs et des différentes psychopathologies chez les TDAH-TSA [14, 22]. Ces derniers montreraient plus de crises de colère et de troubles des conduites que les enfants présentant uniquement un TDAH ou un TSA [23]. En définitive, les enfants affectés par une comorbidité TDAH-TSA seraient donc à risque de présenter non seulement une constellation symptomatique plus importante que leurs pairs – une exacerbation de leur psychopathologie – mais encore un danger accru de dépression, de trouble des conduites et des troubles phobiques.

L'association TDAH-TSA constitue une pathologie plus complexe qu'une simple addition des deux troubles neurodéveloppementaux. Elle nécessite avant tout une approche thérapeutique particulière, puis un accompagnement pédagogique spécifique car une telle comorbidité ne facilite pas l'intégration scolaire; surtout dans une période où de nombreux enfants éprouvent de plus en plus de difficultés pour se rendre à l'école...

#### Le refus scolaire anxieux : la confrontation impossible

##### 1. La peur de l'école, une idée folle ?

Les terminologies changent, les problématiques demeurent, voire s'aggravent.

Les demandes d'avis pour phobie scolaire explosent. Rebaptisé refus scolaire anxieux (RSA), ce syndrome complexe est à la fois mieux identifié et certainement mieux accompagné. Si le terme de refus scolaire anxieux est maintenant utilisé, c'est sans doute pour signifier qu'il ne s'agit pas réellement d'une peur de l'école. L'évitement scolaire serait plutôt, selon les cas, la conséquence d'une phobie sociale (*peur du regard de l'autre*) ou d'une anxiété de séparation (*peur qu'il arrive quelque chose à l'enfant ou sa famille lorsqu'il est séparé*) [24-26].

S'il est difficile de trouver des chiffres récents, on retiendra pour l'année scolaire 2009-2010 un taux d'absentéisme scolaire (absences de plus de 4 demi-journées/mois) de 7 % chez les collégiens et lycéens français [27]. Sur l'ensemble des élèves, le refus scolaire anxieux toucherait 0,3 à 1,7 % des enfants en âge scolaire, sachant que la prévalence de l'ensemble des troubles anxieux chez les enfants dans la population générale est de 6 à 11 % [28, 29].

À titre d'exemple, on note une augmentation significative du nombre de demandes d'enseignements aménagés entre 2012 et 2014, dans la région Rhône-Alpes. Qu'il s'agisse de l'enseignement à distance (CNED) ou de l'intervention scolaire à domicile (SAPAD), la majorité des demandes concerne des élèves souffrant de pathologies psychiatriques : anorexie, dépression et, dans plus de la moitié des cas, refus scolaire anxieux.

##### 2. Agir vite...

La règle d'or est l'urgence. Intervenir rapidement permet de rompre l'évitement anxieux du patient et d'éviter une chronicisation. Après 10 mois de déscolarisation sans prise en charge,

le pronostic est négatif; il sera meilleur si la prise en charge se fait dans les 6 mois après le début du trouble [30]. Le thérapeute de première ligne (généraliste, pédiatre, médecin scolaire, psychologue...) va donc faire un premier travail de repérage, puis d'information sur le trouble auprès du patient et de sa famille avant d'orienter, le cas échéant, vers un spécialiste.

##### 3. Et calmement...

Pour être efficaces, l'accompagnement doit être personnalisé. Ce qui incite à prendre le temps : pour retracer le parcours biographique, familial, social et scolaire de chaque enfant, pour pratiquer une évaluation clinique complète du trouble, pour rechercher d'éventuelles comorbidités psychiatriques. Certaines équipes consacrent un temps d'observation hospitalier : en hôpital de jour ou en hospitalisation complète, voire en hôpital à domicile [31]. L'enjeu est d'observer le comportement de l'enfant parmi ses pairs, dans un environnement neutre, loin de la pression extérieure. Les visites permettent d'apprécier la dynamique familiale, tandis que les temps "d'école à l'hôpital" apportent des renseignements souvent sidérants sur l'attitude de l'enfant en situation scolaire<sup>4</sup>.

Il est important de comprendre comment certaines attitudes parentales entretiennent le trouble anxieux. Cette observation méthodique et concertée nous renseigne sur les valeurs et les schémas familiaux, les règles éducatives, leur systématisation et surtout la place et les intérêts de chacun dans l'organisation familiale [32].

Il est important d'éliminer l'existence de troubles d'apprentissage. Un bilan psychométrique (QI) peut être demandé, comme premier dépistage.

<sup>4</sup> Curieusement, la plupart des RSA se comporte très bien dans ces temps d'école à l'hôpital, confirmant, si besoin était, que le problème ne vient pas uniquement de l'école.

On sait que les enfants présentant un haut potentiel intellectuel (HPI), un TDA/H ou les “multidys” sont plus à risque de désinvestissement scolaire. Il est en effet particulièrement déprimant de fournir un travail démesuré pour des résultats médiocres. Le risque est alors de se comparer et de se dévaloriser par rapport aux autres, puis de désinvestir alors l'école et ce qu'elle représente [33].

#### 4. Avec des prises en charge spécifiques

La psychothérapie reconnue comme la plus efficace est la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Une prise en charge individuelle est une première étape, avant une approche groupale, comme seconde étape complémentaire (groupe de soutien, groupe d'affirmation de soi, groupe de confiance en soi, groupe de gestion de l'anxiété...). En France, plusieurs équipes proposent maintenant une psychothérapie de type TCC, basée sur le travail motivationnel, puis l'exposition et l'habituation aux diverses situations problématiques et sur l'apprentissage de la gestion de l'anxiété. L'association à des antidépresseurs (ISRS) permet d'augmenter l'efficacité si besoin. L'inclusion des parents dans la prise en charge permet une meilleure compréhension de la thérapie, une meilleure application des stratégies d'adaptation et le changement des modes d'interaction parents/enfants [29, 34-36].

L'efficacité des TCC dans les troubles anxieux n'est plus à démontrer, notamment celle des programmes individuels de gestion de l'anxiété tels que le *Coping Cat* de P. Kendall ou les groupes de pairs [36]. Certaines équipes développent des programmes spécifiques pour travailler avec l'enfant et ses parents sur l'anxiété de séparation [37].

#### 5. L'hôpital, souvent nécessaire, rarement suffisant...

L'hospitalisation n'est pas une solution systématique. Elle est envisagée

comme faisant partie intégrante du soin et/ou comme une étape à passer, en complément de la prise en charge ambulatoire [38]. Elle nécessite une coordination des différents professionnels. L'hospitalisation est utile pour évaluer l'anxiété de séparation, pour rompre l'évitement social, ou pour limiter les bénéfices – individuels ou familiaux – secondaires à l'évitement scolaire. Ou simplement en guise de travail motivationnel pour rompre le déni dans lequel parfois le patient se trouve, car hospitaliser confirme symboliquement le diagnostic de trouble psychique nécessitant des soins. Certaines équipes proposent de l'hospitalisation à domicile, d'autres en unités de soins spécialisés dédiées au refus scolaire (sous forme d'hospitalisations complète ou de jour), enfin d'autres dans des unités de soins psychiatriques généraux [31].

#### 6. L'aide de l'école

Il y a une obligation légale à ce que les moins de 16 ans reçoivent une instruction. La prise en charge scolaire vient alors en complément des soins ambulatoires ou hospitaliers, pour rompre l'évitement scolaire, lorsque l'enfant est prêt psychologiquement à reprendre ses cours, à se confronter à nouveau aux autres, à la performance scolaire et sociale. Elle est une étape dans la progression vers la réussite et est à reprendre rapidement pour éviter une rupture totale de lien avec l'établissement et, plus symboliquement, avec “le monde extérieur”. Cela peut passer par l'aménagement de l'emploi du temps via un projet d'accueil individualisé (PAI) ou de cours à domicile voire sur site, administré à l'élève par ses professeurs (SAPAD).

Il existe dans certaines académies des *classes relais* ou *classes passerelle*, permettant l'accueil de l'élève en petits groupes afin de le réhabituer et de le remotiver. Lorsque l'état psychiatrique rend impossible la reprise de la scola-

rité en établissement scolaire général, les élèves sont orientés sur des unités soins-études, leur permettant de poursuivre leur scolarité tout en bénéficiant de soins psychiatriques quotidiens [39]. Cependant, chaque département est doté de façon inégale de ce genre de structure, ce qui engendre des inégalités en termes d'offre d'accompagnement scolaire et de soins.

Si la reprise scolaire est impossible, il reste le CNED et les associations aidant les enfants totalement déscolarisés. Ces solutions sont considérées comme un dernier recours, et ne dispensent pas de la mise en place de soins psychiques.

#### 7. L'ACT : une nouvelle thérapie prometteuse pour surfer sur la 3<sup>e</sup> vague

*L'acceptance and commitment therapy* (ACT) est dérivée de pratiques spirituelles et fait partie des psychothérapies dites de la 3<sup>e</sup> vague de TCC. L'ACT propose de porter toute son attention, de façon active et volontaire, sur une expérience directe donnée (expérience sensorielle, émotionnelle, pensées ou images mentales). L'ACT demande un regard et un focus attentionnel sans aucun jugement sur ses expériences ; le patient doit simplement accueillir et observer ses sensations, agréables ou désagréables, sans les éviter et sans se laisser emporter par son jugement [40, 41]. Il faut comprendre l'ACT comme une stratégie de prévention secondaire, axée sur le développement personnel pour permettre la gestion de situations ou de troubles avec des émotions difficiles.

L'ACT permet de désamorcer les ruminations mentales négatives qui ne font qu'entretenir l'évitement anxieux. Elle permet de relativiser et de questionner les valeurs associées à ces ruminations mentales négatives. Ainsi, l'ACT peut être utilisée pour le travail de motivation au changement, pour permettre

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

un état d'esprit différent, vers une guérison, à la fois pour les adolescents et leurs parents. Elle permet de recouvrer des tendances prosociales et un état de bien-être et d'acceptation de soi.

L'ACT a été testée dans la prise en charge de patients en refus scolaire anxieux et a montré une efficacité sur la réduction de l'anxiété sociale, du refus de la confrontation à l'école et un maintien de l'efficacité à 2 ans. L'ACT a été utilisée chez des enfants et adolescents anxieux, mais aussi chez des douloureux chroniques ou des anorexiques [41, 42]. L'une des difficultés dans la prise en charge du refus scolaire étant justement de rompre l'évitement, l'ACT paraît une solution de choix face aux patients difficiles.

### 8. Sans oublier la prévention primaire...

Si l'on considère que l'évitement scolaire demeure la complication d'un trouble anxieux, une prévention primaire peut également être menée et porter ses fruits. Des groupes de gestion de l'anxiété, d'affirmation de soi ou d'apprentissage des habiletés sociales peuvent être proposés dans les établissements médicaux. Ces dispositifs sont largement développés en Amérique du Nord, avec par exemple le programme FRIENDS de P. Barrett [29, 35]. Il faut souligner également l'existence de programmes ciblant spécifiquement les problèmes de harcèlement en milieu scolaire et de violence des adolescents entre eux [43]. Surtout dans une population dont les codes ne cessent de se modifier...

### Cohabiter avec la génération Z : "l'invasion" pacifique

Nous commençons à mieux connaître la génération Z dont nous avons évoqué les grandes lignes dans ces colonnes.

Exit la génération Y, largement décrite dans la littérature. Âgés de 18 à 30 ans, les "You" rentrent progressivement dans le monde du travail. Ils sont remplacés dans les cabinets de pédiatrie par les Z.

Ces enfants, nés après 2000, sont ceux du nouveau millénaire. Il n'est donc pas étonnant que leurs codes soient différents et novateurs. Nous avons laissé les Y et leurs doutes, leurs incertitudes sur le monde et son avenir. Leur individualisme et leur culot nous avaient désemparés. Leur besoin d'émotions fortes (alcool, sports extrêmes, jeux vidéo violents, sexualité débridée...) nous préoccupe encore.

Nous avons appris que c'est la (lente) maturation de leur cerveau, en particulier leur cortex frontal inachevé avant 25 ans, qui explique leur difficulté à résister à la tentation.

Nous avons compris que ce manque de jugement était physiologique, mais qu'il rentrait en résonance avec l'évolution de la société. Qu'il était plus difficile d'**apprendre à attendre** dans un environnement hyperactif et condamné à l'immédiateté par la dictature d'Internet. Qu'il était plus difficile de **résister à la tentation** dans un monde rendu excitant par l'inflation des tentations. On pouvait raisonnablement s'interroger sur les profils de la génération suivante.

#### 1. La génération Z : ni tout à fait la même, ni tout à fait une autre

Une bonne nouvelle ! Les enfants du millénaire semblent tirer les leçons des excès de leurs aînés. Bien sûr, ils restent obnubilés par les écrans et ne conçoivent pas la vie sans Internet. Appelés *digital natives*, les enfants de la génération Z sont nés avec le numérique. Mais à l'inverse des jeunes de la génération Y, ils auront moins de choses à apprendre à leurs parents, ce

qui rétablira la hiérarchie familiale mise à mal par l'explosion des nouvelles techniques d'information et de communication (NTIC). Bien sûr, ils restent perplexes face à l'évolution sociétale et ses excès : surconsommation de tout (toxiques, alimentation, énergies fossiles...), mondialisation de la violence (massacres de masse, terrorisme...).

Logiquement, ils acceptent mieux l'ordre établi et la morale, et ils aspirent, ensemble, à une nouvelle forme de justice et d'équité. Ils deviennent les citoyens du monde, repoussent les clivages (ethniques, religieux, sexuels...) et recherchent stabilité et sécurité. Les expériences (souvent réussies) de leurs grands frères à l'étranger les rendent plus optimistes. Ils savent que du travail existe dans les pays émergents (Inde, Brésil, Chine...), alors ils réclament une vie moins dangereuse, plus sereine et plus juste. Les enseignants décrivent des ados et pré-ados particulièrement sensibles (aux inégalités, à l'injustice...), rapidement au bord des larmes quand ils sont réprimandés.

Des enfants qui n'hésitent pas à afficher cette sensibilité, comme si Facebook leur avait appris trop tôt à partager leurs émotions. Pour toutes ces raisons, les sociologues les appellent "*emo-boomers*", en référence aux *baby-boomers*, plus joyeux et respectueux du cadre que les générations suivantes.

#### 2. Quelques paradoxes à décrypter

Certains de leurs comportements peuvent paraître contradictoires. Sans doute le reflet des influences multiples qu'ils ont subies, entre familles, médias, école et copains. Ils sont lucides, mais aussi idéalistes, accrochés à leur liberté tout en aspirant à la réassurance, solidaires mais vigilants sur leur copinage (ils commencent à élaguer leur liste "d'amis" sur les réseaux sociaux). De la même façon, on les décrit comme

individualistes, mais aussi capables de “jouer collectif” lorsqu’il s’agit de défendre leurs causes et nettement plus à l’aise avec les contacts virtuels qu’en face à face. N’hésitons pas à communiquer avec eux via leurs modes de communications. Ils répondent en temps réel à un SMS et pratiquement jamais à un message vocal!...

### 3. Une cohabitation subtile

À l’école, à la maison ou dans les cabinets médicaux, les enfants de la génération Z apparaissent matures, libres et malins...! Finies les oppositions farouches des Y, toujours prêts à en découdre pour affirmer leur présence. Si le conflit ouvert était le mode relationnel privilégié de la génération précédente, les moins de 15 ans recherchent le dialogue et le consensus. Ou font semblant. Mais faire semblant d’être conciliant, c’est déjà l’être un peu...

L’expérience prouve qu’ils savent très bien ce qu’ils souhaitent, mais leur stratégie pour l’obtenir est subtile, et s’inscrit dans une recherche d’apaisement. Ils peuvent réclamer un nouveau jeu vidéo, un téléphone (toujours la dernière version) ou une autorisation de sortie, successivement à chacun des parents (ou des beaux-parents, ou des grands-parents), sans éclats de voix, avec un discours solidement argumenté. Et finir par obtenir gain de cause, sans violence, à l’usure...

Ils sont surinformés. Pas besoin de longs discours pour leur parler du vaccin contre le papillomavirus ou de l’efficacité et des risques de l’isotrétinoïne dans l’acné [44]. Ils savent déjà...

À l’instar des Y, leurs demandes thérapeutiques restent axées sur le souhait de résultats rapides. Ils sont néanmoins plus sensibles aux arguments des adultes, à condition que le médecin ait su créer un climat propice à l’accep-

tation des soins. Car, tout comme la génération Y, les enfants du millénaire n’accordent pas d’emblée leur confiance aux adultes. Parents, enseignants ou médecins doivent acquérir leur légitimité, à travers un discours authentique, juste, argumenté, ferme (donc rassurant) et humble (donc bienveillant).

Cette nouvelle génération chercheuse d’espoir fait souffler dans nos cabinets médicaux un vent léger nouveau, créatif, rafraîchissant et rassurant. Notre mission consiste à ne pas les décevoir ni les désenchanter.

## Conclusions

La nouvelle tendance en pédopsychiatrie est cette volonté de créer, encourager et restaurer du lien. Un challenge complexe et nécessaire pour découvrir des passerelles entre des affections classiquement cloisonnées, entre l’école et la maison et surtout entre des générations ayant grandi dans des atmosphères si différentes.

Une mission à la hauteur des attentes des enfants du millénaire, rebaptisés récemment génération C. Sans doute pour leur éviter d’être considérés comme la fin d’une époque. Mais surtout pour rendre compte des quatre caractéristiques spécifiques inscrites en filigrane dans leurs comportements, et peut-être dans leur ADN: **Communication, Collaboration, Connexion et Créativité...**

## Bibliographie

1. FUMEAUX P, REVOL O. Pédopsychiatrie : quoi de neuf ? *Réalités Pédiatriques. L’Année Pédiatrique*, 2013;182:34-41.
2. FUMEAUX P, REVOL O. DSM-5 : tempête dans un verre d’eau ou tsunami ? Origines et conséquences d’une mise à jour controversée. *Neuropsychiatrie de l’Enfance et de l’Adolescence* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2014.02.005>
3. BOUVARD M. TDA/H et Troubles du Spectre de l’Autisme. Conférence, 3<sup>e</sup> Colloque International de Langue Française sur le TDA/H, 01.07.2014, Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
4. MATSON JL, RIESKE RD, WILLIAMS LW. The relationship between autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Research in Developmental Disabilities*, 2013;34:2475-2484.
5. FRAZIER JA, BIEDERMAN J, BELLORDRE CA *et al.* Should the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder be considered in children with pervasive developmental disorder? *Journal of Attention Disorder*, 2001;4:203-211.
6. RAO PA, LANDA RJ. Association between severity of behavioral phenotype and comorbide attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism disorders. *Autism*, 2014;18:272-280.
7. RUPP (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network). Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005;62:1266-1274.
8. CHAKRABARTI S, FOMBONNE E. Persuasive developmental disorder in preschool children. *Journal of the American Medical Association*, 2001;285:3093-3099.
9. POLANCZYK G, DE LIMA MS, HORTA BL *et al.* The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 2007;164:942-948.
10. ROMMELSE NJ, FRANKE B, GEURTS HM *et al.* Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Journal of Child & Adolescent Psychiatry*, 2010;19:281-295.
11. SPRENGER L, BÜHLER E, POUSTKA L *et al.* Impact of ADHD symptoms on autism spectrum disorder symptom severity. *Research in Developmental Disabilities*, 2013;34:3545-3552.
12. SIMONOFF E, PICKLES A, CHARMAN T *et al.* Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2008;47:921-929.
13. CHANTILUKE K, CHRISTAKOU A, MURPHY CM *et al.* the MRC AIMS Consortium, RUBIA K. Disorder-specific functional abnormalities during temporal discounting in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism and comorbide ADHD and Autism. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2014;223:113-120.
14. SINZIG J, BRUNING N, MORSCH D *et al.* Attention profiles in autistic children with and without comorbid hyperactivity and attention problems. *Acta Neuropsychiatrica*, 2008;20:207-215.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

15. NYLANDER L, HOLMQVIST M, GUSTAFSON L *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) in adult psychiatry. A 20-year register study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 2013;67:344-350.
16. RONALD A, HOEKSTRA RA. Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits: A Decade of New Twin Studies. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 2011;156:255-274.
17. O'DWYLER L, TANNER C, VAN DONGEN EV *et al.* Brain Volumetric Correlates of Autism Spectrum Disorder Symptoms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE*, 2014;9:e101130. doi10.1371/journal.pone.0101130
18. HOLTSMANN M, BÖLTE S, POUSTKA F. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in pervasive developmental disorders: Association with autistic behavior domains and coexisting psychopathology. *Psychopathology*, 2007;40:172-177.
19. JANG J, MATSON JL, WILLIAM LW *et al.* Rates of comorbid symptoms in children with ASD, ADHD, and comorbid ASD and ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, 2013;34:2369-2378.
20. MARTIN J, COOPER M, HAMSHERE ML *et al.* Biological Overlap of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Evidence From Copy Number Variants. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2014;53:761-770.
21. O'DWYLER L, TANNER C, VAN DONGEN EV *et al.* Brain Volumetric Correlates of Autism Spectrum Disorder Symptoms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE*, 2014;9:e101130. doi10.1371/journal.pone.0101130
22. HOLTSMANN M, BÖLTE S, POUSTKA F. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms in pervasive developmental disorders: Association with autistic behavior domains and coexisting psychopathology. *Psychopathology*, 2007;40:172-177.
23. JANG J, MATSON JL, WILLIAM LW *et al.* Rates of comorbid symptoms in children with ASD, ADHD, and comorbid ASD and ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, 2013;34:2369-2378.
24. MC SHANE G *et al.* Characteristics of adolescent with school refusal. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2001;35:822-826.
25. HEYNE D *et al.* Evaluation of child therapy and caregiver training in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002;41:687-695.
26. KEARNEY CA, ALBANO AM. The functional profiles of school refusal behavior. Diagnostic aspects. *Behavior Modification*, 2004;28:147-161.
27. ANTONMATTEI P, FOUQUET A. La lutte contre l'absentéisme et le décrochage scolaires. Octobre 2011.
28. WOOD JJ. Parental intrusiveness and children's separation anxiety in a clinical sample. *Child Psychiatry and Human Development*, 2006;37:73-87.
29. Inserm expertises collectives. Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent 2002. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1>
30. OKUYAMA M *et al.* Factors responsible for the prolongation of school refusal. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1999;53:461-469.
31. DENIS H. "Le refus scolaire anxieux". *Enfances & Psy*, 2005;28:98-106.
32. REY Y ET GAILLARD JP. Esprit de famille et conscience de soi : une lecture de la phobie scolaire. *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratiques de réseaux*, 2001;2;27:135-153.
33. VERA L. Phobie scolaire : attention danger. *La Revue du Praticien, Médecine Générale*, 2001;545:1473-1476.
34. Inserm expertises collectives. Psychothérapies, 3 approches évaluées. 2004. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1>
35. TURGEON L, GENDREAU PL. Les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent. Édition Solal, collection "les troubles du développement psychologiques et des apprentissages", 2007.
36. TURGEON L, PARENT S. Intervention cognitivo-comportementale auprès des enfants et des adolescents ; Tome 1 : Troubles interiorisés. Édition Presse de l'Université au Québec, 2012.
37. BLATTER-MEUNIER J, SCHNEIDER S. Thérapie comportementale cognitive des troubles émotionnels liés à l'anxiété de séparation. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 2011;21:84-89.
38. DESOMBRE H *et al.* Le Refus Anxieux de l'École. *Arch Pédiatr*, 1999;6:97-101.
39. <http://www.ac-grenoble.fr/use/>
40. COTTRAUX J. Thérapie Cognitive et Émotions, La troisième vague. Édition Masson, 2007.
41. COYNE LW, MCHUGH L, MARTINEZ ER. Acceptance and Commitment Therapy (ACT): Advances and Applications with Children, Adolescents, and Families. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2011;20:379-399.
42. SWAIN J *et al.* Acceptance and Commitment Therapy for anxious children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2013;14:140.
43. CATHELINE N. Harcèlements en milieu scolaire. *Enfances & Psy*, 2009;45:82-90.
44. REVOL O, MILLIEZ N, GERARD D. Impact of acne on XXI century adolescents. *Brit J Derm*, 2015. Submitted

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Dermatologie pédiatrique : quoi de neuf ?

Cet article rapporte les principales nouveautés physiopathologiques et thérapeutiques en dermatologie pédiatrique de l'année 2013.

## Dermatite atopique

### 1. Dermatite atopique et vitamine D

Ces dernières années, les propriétés immunomodulatrices de la vitamine D ont été étudiées dans de nombreuses pathologies auto-immunes et cancéreuses. En 2013, deux principales études explorent son rôle dans la DA.

>>> L'étude de Samochocki *et al.* [1] n'a pas mis en évidence de différence entre les patients atteints de dermatite atopique (DA) et les sujets contrôles concernant le taux de vitamine D, la durée de la DA, la présence d'autres manifestations atopiques, l'exacerbation saisonnière, la sévérité de la maladie mesurée par le SCORAD (paramètres objectifs et subjectifs), l'indice de masse corporelle et le taux d'IgE total chez 95 patients atteints de DA. En revanche, les patients étaient améliorés de manière significative ( $p < 0,05$ ) par une supplémentation en vitamine D (dose unique).

>>> Chiu *et al.* [2] ne mettent pas non plus en évidence de lien entre la sévérité de la DA et le taux de vitamine D dans une population pédiatrique de 94 enfants.

En revanche, une étude coréenne [3] réalisée chez 15 212 individus met en

évidence un surrisque de dermatite atopique chez les sujets ayant un faible taux de vitamine D. IL n'y avait pas de surrisque pour l'asthme ou la rhinite allergique.

### 2. Dermatite atopique, compléments alimentaires et probiotiques

Le rôle préventif des probiotiques est soutenu par de nouvelles études. Une revue systématique de la littérature [4] a été réalisée afin d'identifier l'impact d'une supplémentation en probiotiques, prébiotiques, acides gras et lait maternel. Cette revue met en évidence un rôle préventif de la supplémentation en probiotique (chez la mère et l'enfant), notamment en ce qui concerne *Lactobacillus rhamnosus GG* et suggère également un impact sur la sévérité de la DA.

### 3. DA et climat

Les facteurs climatiques sont connus pour avoir une incidence sur la survenue de poussée de la dermatite atopique. Cette étude s'intéresse non pas à la survenue de poussée mais à la prévalence de la dermatite atopique en fonction du climat : un taux d'humidité, un indice UV et une température plus élevés sont significativement corrélés à une prévalence de l'eczéma plus faible [5].

Sargen *et al.* (JID) se sont intéressés au rapport entre le climat et la sévérité de l'eczéma [6]. Leur étude à propos d'une cohorte de 5 595 enfants (*Pediatric Eczema Elective Registry*) retrouve une



→ H. AUBERT

Service de Dermatologie, UF de Dermatologie pédiatrique, CHU, NANTES.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

corrélation entre température, ensoleillement et humidité élevés et une DA sévère.

### 4. La barrière cutanée

Un nouveau syndrome renforçant le rôle de la barrière cutanée dans la marche atopique a été rapporté en 2013 par Samuelov *et al.* [7]. Ce syndrome associe une dermatite sévère, des allergies multiples et un hypermétabolisme. Une mutation homozygote du gène de la desmogléine 1 (Dsg1) a été mise en évidence chez 3 patients atteints, induisant une diminution de l'adhésion entre les kératinocytes. Le rôle de la desmogléine 1 était connu au cours du pemphigus (atteinte auto-immune), de l'impétigo bulleux et de l'épidermolyse bulleuse staphylococcique (atteinte toxinique) et de la kératodermie palmoplantaire striée. De plus, ce défaut d'expression de la desmogléine 1 est associé à l'augmentation de l'expression de gènes codant pour des cytokines de l'allergie (Il-4, Il-5, TSLP).

Le rôle de la barrière cutanée et son immaturité connue chez le prématuré pouvaient laisser supposer que ceux-ci étaient plus à risque de développer une DA. L'étude de Barbarot *et al.* infirme cette hypothèse, voire retrouve que les grands prématurés avec un âge gestationnel de moins de 29 semaines d'aménorrhée ont un risque plus faible de développer une dermatite atopique *versus* les enfants nés après 29 SA et nés à terme [8].

Le rôle de la filaggrine dans la fonction barrière cutanée et dans la DA est connu depuis déjà plusieurs années. Cette étude danoise s'intéresse aux phénotypes des enfants ayant une DA avec une mutation du gène de la filaggrine identifiée. Dans une cohorte (COPSAC) de 411 enfants nés de mère asthmatique, 170 ont développé une dermatite atopique parmi lesquels 26 avaient une mutation du gène de la filaggrine.

Les enfants ayant une mutation de la filaggrine avaient une dermatite atopique significativement plus sévère, plus précoce et touchant davantage les zones exposées (joues, mains) [9].

Des chercheurs ont étudié un modèle murin de défaut de la barrière cutanée et l'impact du microbiote cutané sur la survenue des allergies [10]. Les souris élevées dans un milieu classique présentaient une inflammation cutanée et une hyperréactivité des voies aériennes similaires aux souris élevées dans un milieu stérile. Toutefois, ces dernières présentaient un taux de TSLP bien plus élevé. Ainsi, les auteurs suggèrent que le microbiote cutané induit une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes.

En effet, le rôle de TSLP dans la sensibilisation aux allergènes à travers la barrière cutanée et la marche atopique semble être crucial.

### 5. Un traitement par antibiotique dans la petite enfance augmente-t-il le risque de survenue d'une dermatite atopique ?

Ce lien était suggéré par beaucoup d'études. Cette méta-analyse montre qu'une exposition aux antibiotiques dans la première année de vie augmente le risque de survenue d'une dermatite atopique de 40 % avec un effet plus prononcé des antibiotiques à large spectre. Chaque traitement majore ce risque de 7 %. Les antibiothérapies doivent donc être prescrites de manière réfléchie chez les enfants à risque [11].

### 6. La corticophobie

Les dermocorticoïdes sont toujours la première ligne du traitement de la DA, et la corticophobie reste d'actualité comme le montre cette étude japonaise qui s'intéresse à la corticophobie des parents, notamment des mères d'enfants atopiques [12]. Dans cette

étude, la corticophobie était définie par une réponse négative ("non" ou "jamais") à la question suivante : *seriez-vous d'accord pour appliquer des dermocorticoïdes à votre enfant ?* 38,3 % des parents étaient corticophobes. Le risque de corticophobie était corrélé au sexe féminin, à un antécédent paternel de DA et au fait d'avoir déjà consulté plusieurs médecins. En revanche, comme cela a déjà été rapporté auparavant, la corticophobie n'est pas corrélée à la sévérité de la DA.

### 7. L'éducation thérapeutique (ETP)

L'ETP aide les patients atteints de maladie chronique à acquérir et conserver des compétences de traitement et de gestion de leur maladie. L'ETP dans le domaine de la DA se généralise de plus en plus à travers le monde [13] et des recommandations pour l'ETP dans la DA de l'enfant ont été élaborées par les membres du réseau OPENED (*Oriented Patient-Education Network in Dermatology*) [14].

### 8. Traitement des DA sévères de l'enfant

L'efficacité de l'Imurel (azathioprine) chez l'enfant était soutenue par de nombreuses études, toute rétrospectives. Cette étude confirme l'efficacité de l'Imurel pour 11 des 12 enfants atteints de DA sévère et suivis de manière prospective [15]. Ce traitement était bien toléré. Cette étude cherche également à corréler l'efficacité du traitement et l'activité de la TPMT (thiopurine méthyltransférase), principale enzyme impliqué dans le métabolisme de l'azathioprine. En effet, certains auteurs suggèrent une augmentation de l'activité de cette enzyme sous traitement conduisant à un échec thérapeutique. D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.

Une étude de pratique, réalisée en Europe par *The European TREATment of severe Atopic eczema in child-*

ren Taskforce (TREAT) auprès de 343 médecins dans huit pays différents, confirme la variabilité des approches thérapeutiques [16]. Le premier choix de traitement systémique dans la DA sévère était la ciclosporine (43 %), la corticothérapie orale (30 %) et l'azathioprine (21 %). Le deuxième choix était toujours la ciclosporine dans 33 % et le méthotrexate en troisième choix pour 26,2 %.

## Psoriasis de l'enfant

Les particularités cliniques du psoriasis de l'enfant ont été précisées dans cette étude américaine, réalisée dans huit centres à propos de 181 enfants. 79 % avaient eu une atteinte du cuir chevelu, 39,2 % une atteinte des ongles; mais ces deux localisations n'étaient pas corrélées à la sévérité du psoriasis.

Un psoriasis sévère et l'antécédent d'infection streptococcique étaient corrélés avec une présentation initiale en goutte [17].

Une nouvelle étude soutient le lien entre psoriasis de l'enfant et surpoids ou syndrome métabolique. Cette étude transversale multicentrique réalisée en Europe, Asie et Amérique montre un excès d'adiposité et une obésité abdominale plus importante chez les enfants atteints de psoriasis par rapport aux témoins, mais sans corrélation avec la sévérité du psoriasis [18].

En revanche, le fait de développer un psoriasis dans l'enfance n'est pas un facteur de risque de comorbidité métabolique et cardiovasculaire chez l'adulte. C'est ce que montre cette étude multicentrique française à propos de 2 201 patients psoriasiques dont 24,8 % avaient un début dans l'enfance. Ce début pédiatrique n'augmente pas la survenue de maladie cardiovasculaire ou métabolique à l'âge adulte en analyse multivariée [19].

## Maladies infectieuses

### 1. Pieds-mains-bouche

Le syndrome pieds-mains-bouche (PMB) est habituellement associé au coxsackie A16 ou entérovirus 71.

Ces dernières années, des cas de syndrome PMB particulièrement sévère ont été rapportés dans plusieurs pays liés au virus coxsackie A6 (CV-A6). Cette étude nationale réalisée aux États-Unis, rétrospective et multicentrique, cherchait à préciser les aspects cliniques de ces syndromes PMB sévères liés à coxsackie A6 [20]. 80 patients étaient inclus sur un prélèvement positif à CV-A6 ou des caractéristiques cliniques typiques. 99 % des patients avaient une éruption vésiculo-bulleuse ou érosive, 61 % présentait un rash touchant plus de 10 % de la surface corporelle. L'exanthème touchait en plus des localisations classiques (paumes, plantes, fesses) la zone péri-orale, le tronc et les extrémités. Plus de la moitié des patients présentait une atteinte des plis suggérant ce terme d'*eczema coxsackium*, choisi par les auteurs. Les mêmes constatations ont été retrouvées par Lott *et al.* avec mise en évidence du rôle de CV-A6 par biologie moléculaire [21].

### 2. Verrue

Une étude de prévalence des verrues a été réalisée aux États-Unis à partir de l'étude de 2007 [22]. Celle-ci retrouvait une prévalence des verrues de 3,3 %. Le pic de fréquence était retrouvé pour les enfants de 8 à 9 ans. La prévalence des verrues était plus élevée chez les sujets caucasiens et non hispaniques, à revenu et de niveau socioéconomique plus élevé. Ces données sont concordantes avec des études précédentes.

### 3. VZV

La vaccination contre la varicelle est réalisée aux États-Unis pour les nour-

rissons de plus de 12 mois depuis 1995. La vaccination contre la varicelle est connue pour être très efficace avec un bénéfice supplémentaire d'une deuxième dose. L'incidence de la varicelle a été étudiée dans cette étude de cohorte ayant suivie 7 585 enfants, de 1995 à 2009, en Californie [23]. 2 826 enfants avaient reçu une deuxième dose. Les taux d'incidence étaient comparés à ceux antérieurs à 1995. L'incidence était 9 à 10 fois moins fréquente. Le taux d'efficacité du vaccin était de 90 %. Les cas de varicelle étaient tous modérés et de survenue rapide après la vaccination. Il y avait également moins de zona. L'efficacité de ce vaccin semble durable dans le temps.

### 4. Rash à l'amoxicilline et mononucléose

La fréquence du rash suite à la prise d'antibiotique, en particulier l'amoxicilline, dans la mononucléose infectieuse (MNI) est estimée entre 80 et 100 %. Ces chiffres sont ceux d'études réalisés dans les années 60. Cette étude israélienne est rétrospective et porte sur 238 enfants ayant eu une MNI; 173 avaient été traités par antibiotique. Parmi eux 32,9 % avaient présenté un rash cutané, et la survenue du rash était plus fréquente après la prise d'amoxicilline par rapport à d'autre antibiotique. 23,1 % des enfants non traités avaient eu une éruption cutanée. Ainsi, le taux de survenue d'un rash après prise d'amoxicilline (environ 30 %) semble plus faible que les taux classiquement rapportés [24].

## Hémangiome infantile et malformation vasculaire

### 1. Hémangiomes infantiles et PHACE

Deux études de grande envergure ont été publiées en 2013 concernant l'efficacité et la tolérance du propranolol dans les hémangiomes infantiles (HI).

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Ces deux études confirment l'efficacité et la bonne tolérance de ce traitement.

>>> La première est une revue systématique de la littérature ayant étudié 41 articles [25]. Au total, 1 264 patients dont 74 % étaient des filles ont été inclus. L'âge moyen d'introduction du traitement était de 6,6 mois et la dose moyenne de 2,1 mg/kg/j. Une réponse au traitement a été observée pour 98 % des patients ; un rebond à l'arrêt du traitement était rapporté pour 17 % des patients. 371 effets indésirables ont été notés, la plupart peu sévères : troubles du sommeil et acrocyanose. Les effets secondaires sévères étaient rares : 5 cas d'hypotension sévère, 4 cas d'hypoglycémie et 1 cas de bradycardie symptomatique.

>>> La seconde est une étude hollandaise ayant suivi de manière prospective 174 enfants traités par propranolol pour un HI [26]. Le traitement a été efficace pour 173 enfants. La durée moyenne du traitement était de 8 mois. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : des extrémités froides (36,2 %), des troubles du sommeil (22,4 %), un bronchospasme (9,2 %) et une hypotension (3,4 %). Le traitement par propranolol est efficace pour la plupart des enfants.

>>> Une étude française rapporte des cas d'HI résistants au traitement par propranolol [27]. Ces HI existent mais sont rares (0,9 %) et une résistance au traitement peut se voir à tous les stades de l'évolution de l'HI.

Le risque de rebond à l'arrêt du traitement est une question qui se pose souvent en pratique. Cette étude rétrospective française cherche à préciser les facteurs de risque de rebond à l'arrêt du propranolol [28]. 158 enfants ont été inclus. Le rebond est plus fréquent pour les HI segmentaire et pour les HI avec une composante profonde importante. Dans une autre étude rétrospective, il apparaît clairement qu'un traitement plus long (12 mois *versus* moins de

8 mois) diminue significativement le risque de rebond à l'arrêt du traitement (5 % *versus* 90 %) [29].

Actuellement, les modalités de prescription du propranolol en France sont soumises aux règles de l'ATU. Les recommandations de l'AMM attendue pour 2014 seront peut-être différentes.

Une conférence de consensus a eu lieu aux États-Unis qui propose des recommandations pour le traitement par propranolol des HI [30]. Les auteurs retiennent comme indication à un traitement par propranolol les HI ulcérés, les HI avec risque vital, fonctionnel ou esthétique majeur. La dose recommandée est de 1 à 3 mg/kg/j, le plus souvent 2 mg/kg/j répartie en 3 prises quotidiennes. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/j. L'introduction doit se faire en hospitalisation pour les enfants âgés de moins de 8 semaines d'âge corrigé ou en cas d'autres pathologies associées. Pour les enfants âgés de plus de 8 semaines, le traitement peut être introduit en ambulatoire avec une surveillance de la fréquence cardiaque (FC) et de la tension artérielle 1 heure et 2 heures après la prise. Ces paramètres doivent être surveillés après toute augmentation de dose  $\geq 0,5$  mg/kg/j. La FC et la survenue d'une bradycardie semblent être un meilleur critère de surveillance que la tension artérielle.

Concernant le bilan préthérapeutique, les auteurs recommandent un examen clinique complet, un interrogatoire précis à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux notamment cardiaques, la mesure de la FC et de la tension artérielle. Un ECG est préconisé, surtout si la FC est basse pour l'âge (< 70 pour les moins de 1 mois, < 80 de 1 à 12 mois, < 70 pour les plus de 12 mois), en cas d'antécédents familiaux cardiaques ou s'il y a une notion d'arythmie. Une échographie cardiaque systématique n'est pas recommandée.

Dans le cadre du syndrome PHACE, le traitement par propranolol doit être introduit avec beaucoup de précaution en raison des cas rapportés d'AVC chez les patients avec anomalies des gros vaisseaux. Il convient donc d'introduire très progressivement le traitement avec une surveillance rapprochée, l'objectif étant d'éviter des variations tensionnelles importantes.

Les complications neurologiques chez les enfants atteints de PHACE traités par bêtabloquant ont été recherchées dans cette étude rétrospective, à propos de 32 enfants atteints de PHACE [31].

Parmi eux, 7 enfants étaient à haut risque d'AVC (anomalie importante d'une artère cérébrale avec mauvaise collatéralité). Seul 1 enfant a présenté des symptômes neurologiques à type d'hémiplégie d'évolution favorable sous traitement. Les auteurs incitent à la prudence chez ces enfants avec une surveillance très rapprochée du traitement.

La physiopathologie du syndrome PHACE reste mal comprise. Une étude génétique des variations du nombre de copies (CNV), réalisée chez 98 patients, retrouvait 10 rares CVN, mais aucun n'était présent chez plus d'un patient [32].

### 2. Consensus sur la prise en charge des hémangioendothéliomes kaposiformes (HEK) compliqués

Cet article rapporte les conclusions de la réunion d'un groupe de 43 experts [33]. Ces recommandations ont été établies à partir d'un système de vote. Concernant les HEK ou angiome en touffe symptomatique par leur croissance ou leur douleur sans phénomène de Kasabach Merritt (KM) associé, les auteurs recommandent – lorsque la chirurgie est impossible – une corticothérapie orale à 2 mg/kg/j associée si besoin à un traitement par aspirine à la dose de 2 à 5 mg/kg/j.

En cas de phénomène de KM associé, les auteurs recommandent en première ligne la vincristine à la dose de 0,05 mg/kg/semaine (traitement de 24 semaines environ), toujours en association à une corticothérapie orale (2 mg/kg/j), ou par voie intraveineuse (1,6 mg/kg/j) pendant 3 à 4 semaines. Les transfusions plaquettaires ne sont recommandées qu'en cas d'hémorragies sévères ou en préopératoire. À noter que les auteurs ne parlent pas des antiagrégants comme la ticlopidine ou le clopidogrel.

Une étude rétrospective, réalisée au centre des anomalies vasculaires de Boston, étudiait 107 patients ayant présenté un HEK de 1991 à 2009. L'objectif était de préciser le mode de présentation clinique et le risque de KM de ces lésions [34]. La présentation clinique habituelle de l'HEK était une lésion de taille croissante (71 %), une thrombopénie (56 %), une douleur et un déficit moteur lié à une atteinte musculosquelettique (23 %) surtout pour les formes profondes. Le phénomène de KM survenait dans 71 % des cas.

### 3. Découvert d'une mutation de *GNAQ* à l'origine des malformations capillaires et du syndrome de Sturge-Weber

Cette étude, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, présente une avancée majeure de l'année 2013 en dermatologie et confirme l'hypothèse ancienne que les malformations capillaires (MC) et le syndrome de Sturge-Weber (SSW) ont pour origine une mutation somatique en mosaïque commune, la sévérité clinique étant fonction du moment de l'apparition de la mutation au cours du développement. Les auteurs ont étudié des prélèvements cutanés de peau de MC de tissu cérébral de SSW et de peau normale. Ils ont mis en évidence une mutation somatique activatrice en mosaïque du gène *GNAQ* chez 88 % des patients atteints du syndrome de SW et chez 92 % des patients

atteints de MC. Cette mutation était absente dans tous les prélèvements des sujets contrôle. Des mutations de *GNAQ* ont été retrouvées dans le syndrome de McCune-Albright (SMA), le nævus de Ota et 50 % des mélanomes uvéaux. Cependant, la mutation de *GNAQ* retrouvée dans les MC est différente de celle identifiée dans les mélanomes uvéaux, activant de manière différente et moins importante la voie des MAP kinases [35].

### 4. Malformations capillaires et hypertrophie

Le syndrome de Klippel-Trenaunay (KT) associe une MC d'un membre à une malformation veineuse et/ou lymphatique à une hypertrophie du membre. Cette étude rétrospective porte sur 73 patients présentant une MC diffuse et étendue et une hypertrophie de sévérité variable dans le territoire ou en dehors du territoire de MC. Il n'y avait pas de complications majeures chez ces patients [36]. Lee *et al.* proposent donc d'individualiser cette entité – DCMO (*diffuse capillary malformation with overgrowth*) – qui se distingue des autres causes de MC et hypertrophie (KT, CLOVES, syndrome de Protée, macrocéphalie [MC]) par son pronostic favorable.

Dans une autre série rétrospective plus petite à propos de 17 cas, Uihlein *et al.* [37] proposent un phénotype clinique associant MC, veines proéminentes et hypertrophie mineure d'un membre (malformation capillaro-veineuse des membres inférieurs) et distingue cette entité du KT par son pronostic beaucoup moins sévère.

### 5. Syndrome de malformation capillaire-malformation artérioveineuse

Le syndrome de malformation capillaire-malformation artérioveineuse (MC-MAV) est transmis de manière

autosomique dominante et lié à une mutation du gène *RASA1*. Il se présente par de multiples MC de petite taille associées ou non à des MAV (1/3 des patients). Ainsi, le diagnostic peut être parfois difficile. Cet article propose des critères diagnostiques du syndrome MC-MAV à partir d'une revue de la littérature.

Un syndrome MC-MAV est défini par la présence de nombreuses MC caractéristiques (p. ex. de 1 à 3 cm de diamètre, ovalaires, rosées, entourées d'un halo anémique et avec un flux artériel au Doppler), ± MAV et des antécédents familiaux de MC ± MAV ou une mutation *RASA1* identifiée. Le syndrome MC-MAV est probable quand il y a plus de 3 MC caractéristiques, ou quand des MC sont associées à une MAV ou à des antécédents familiaux. Des formes atypiques sont parfois retrouvées : MC de grande taille, brune ou grise. La réalisation d'une IRM cérébrale et médullaire chez les sujets à risque (diagnostic probable ou certain) est proposée par les auteurs mais reste débattue. Une MAV peut apparaître tardivement. La recherche d'une mutation du gène *RASA1* est proposée pour les cas probables [38].

### 6. *Partially involuting congenital hemangioma*

Parmi les hémangiomes congénitaux, on distingue les *rapidly involuting congenital hemangiomas* (RICH) et les *non-involuting congenital hemangiomas* (NICH). À propos de 8 cas d'hémangiome congénitaux ayant involué au départ comme des RICH mais pour lesquels l'évolution est restée partielle avec un aspect de NICH persistant, les auteurs proposent un nouveau sous-type clinique d'hémangiome congénital : le PICH (*partially involuting congenital hemangioma*). La question de savoir si ces entités sont bien distinctes ou appartiennent à un même spectre reste d'actualité [39].

# L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

## Génodermatoses

### 1. NF1 et hamartome anémique

Dans une étude multicentrique prospective française, 210 patients atteints de taches café au lait (TCL) multiples étaient inclus. La présence d'un nævus anémique était notée chez 77 % des patients atteints de NF1 *versus* aucun des patients avec des TCL dans le cadre d'une autre génodermatose et 2 % des sujets contrôles. Les nævi anémiques semblent donc plus fréquents dans la NF1, de localisation souvent thoracique, sans pour autant être associés à un phénotype particulier notamment neurologique ou ophtalmologique [40].

### 2. *Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI)*

Ce nouveau score a été élaboré afin de permettre une évaluation plus précise de la sévérité des épidermolyses bulleuses, tous types confondus, et permet notamment de séparer la sévérité en rapport avec une activité de la maladie et celle en rapport avec les séquelles. Ce score présente de bonnes propriétés psychométriques [41].

## Nævi congénitaux et mélanome

### 1. Mélanomes

Une étude rétrospective a analysé l'évolution de l'incidence du mélanome de l'enfant et de l'adolescent aux États-Unis. De 1973 à 2009, 1 230 cas de mélanomes chez l'enfant ou l'adolescent ont été rapportés, soit une augmentation de 2 % par an. Le taux d'incidence était plus élevé chez les filles, chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans et chez ceux vivant dans des zones géographiques où l'exposition aux UV était plus faible. Le mélanome était plus fréquent sur le tronc et le visage chez les garçons et,

chez les filles, sur les jambes et sur les hanches [42].

Le mélanome de l'enfant est rare, parfois de diagnostic plus difficile. Cette étude rétrospective monocentrique avait pour objectif d'étudier la pertinence des critères classiques ABCDE dans le mélanome de l'enfant et de l'adolescent. 60 cas de mélanomes et 10 cas de tumeurs mélanocytaires ambiguës étaient étudiés : 19 étaient âgés de moins de 10 ans et 51 de 11 à 19 ans. Parmi ces cas, 60 % des moins de 10 ans et 40 % des 11-19 ans ne remplissaient pas les critères ABCDE au diagnostic. Les caractéristiques des tumeurs les plus fréquemment décrites au diagnostic étaient le caractère achromique, le saignement, un aspect nodulaire, une couleur homogène, une variation de diamètre et une apparition *de novo*. Les auteurs proposent donc des critères ABCD complémentaires pour le mélanome pédiatrique : *achromic, bleeding, bump, color uniformity, de novo, any diameter*.

Sur le plan histopathologique, 44 % des tumeurs étaient inclassables au moment du diagnostic. Un décès parmi les 0-10 ans et 9 parmi les 11-19 ans étaient survenus. 70 % des enfants décédés avaient des tumeurs achromiques [43].

### 2. Nævi congénitaux multiples, mélanose neurocutanée et mutation NRAS

La compréhension du mécanisme de survenue des nævi congénitaux (NC) multiples associés à une mélanose neurocutanée se précise avec cette étude. Différentes mutations avaient été rapportées dans les NC géants (NRAS, BRAF, TP53), mais leur rôle n'était pas clair.

Cette étude retrouve une mutation oncogénique post-zygotique du gène NRAS dans les prélèvements cutanés et neurologiques chez 12 des

15 patients étudiés. Cette mutation n'était pas retrouvée dans le sang et en peau saine, confirmant qu'il s'agit bien d'une mosaïque. Une perte d'hétérozygotie était retrouvée chez 2 patients atteints de mélanome.

Les auteurs concluent que les NC multiples associée à une mélanose neurocutanée sont dus à un phénomène de mosaïque par mutation post-zygotique du codon 61 de NRAS au niveau d'une cellule progénitrice neuroectodermique [44].

### 3. NC géants : prise en charge et risque de mélanome

Le risque de mélanome survenant sur les nævi congénitaux géants est controversé.

Cette revue de la littérature par Vourc'h-Jourdain *et al.* [45] ont étudié 14 études et retrouvent un total de 52 cas de mélanomes survenus chez 51 patients, soit un risque de 2 % parmi 2 578 patients atteints de NCG. L'âge moyen au diagnostic était de 12,6 ans. La localisation du mélanome primitif était le plus souvent cutanée et localisée sur le tronc dans 68 % des cas. Les NCG les plus à risque étaient ceux du tronc (68 %) et ceux avec des nævi satellites (94 %).

## Divers

### 1. Nævus sébacé

L'hypothèse d'une mutation somatique en mosaïque pour expliquer la survenue des nævi sébacés était connue. Les auteurs de cette étude ont mis en évidence une mutation des gènes *HRAS* et *KRAS* dans 27 échantillons de nævus sébacé [46]. Ces gènes sont impliqués dans la régulation de la voie des MAP kinases et donc de la prolifération cellulaire. De manière intéressante, les mêmes mutations ont été mises en

évidence dans les nævi épidermiques kératinocytaires, ceux-ci étant localisés de manière préférentielle sur le tronc tandis que les nævi sébacés sont situés habituellement sur la tête. Les auteurs proposent de regrouper ces lésions : en effet, une même mutation pourrait être à l'origine de ces deux lésions avec des aspects cliniques différents en fonction de leur localisation, les déterminants du phénotype en fonction du site restant inexplicables.

## 2. Morphées

Cette étude précise les anomalies neurologiques et d'imagerie cérébrale retrouvées chez les patients atteints de sclérodémie linéaire de l'extrémité céphalique : sclérodémie en coup de sabre et syndrome de Parry-Romberg [47]. Cette étude rétrospective rapporte 32 cas. 19 % d'entre eux avaient des anomalies à l'IRM (essentiellement hypersignal T2) dont la moitié présentait des symptômes neurologiques (céphalées 9 %, épilepsie 13 %). La sévérité des anomalies retrouvées à l'IRM, la sévérité de l'atteinte cutanée et la présence de symptômes neurologiques ne semblent pas corrélées.

Dans une autre étude cas-témoin à propos des morphées de l'enfant mais aussi de l'adulte, les auteurs ont étudié la présence d'auto-anticorps. Cette étude a concerné 187 patients, 110 ayant des morphées à l'âge adulte et 77 dans l'enfance [48]. La prévalence des anticorps antinucléaires, anti-histones et anti-ADN natif était respectivement de 34 %, 12 % et 8 %.

Leur présence était plus fréquente que chez les sujets contrôles. La présence d'auto-anticorps n'était pas liée à l'activité des morphées ou à leur type ; leur utilité clinique semble donc modeste en dehors cependant des morphées linéaires où la présence d'auto-anticorps était corrélée à la sévérité (extension, retentissement fonctionnel).

Concernant l'évolution à long terme des morphées linéaires, cette étude monocentrique rétrospective à propos de 52 patients ayant eu une morphée linéaire dans l'enfance étudiait leur évolution par interview téléphonique [49].

Cette étude révèle que les membres sont deux fois plus atteints que le visage, les lésions se stabilisant en moyenne au bout de 5,4 ans ; l'évolution est marquée de longues périodes de rémission puis de possible reprise évolutive nécessitant un suivi à long terme de ces enfants. 31 % des patients rapportaient une maladie active à 10 ans, tous avaient des séquelles esthétiques et 38 % d'entre eux avaient un retentissement fonctionnel.

Concernant la prise en charge thérapeutique, l'association corticothérapie-méthotrexate classiquement utilisée est efficace à court terme, mais ne permet pas de prévenir les récurrences à distance.

## 3. Rosacée et IFAG

Une étude française rétrospective a cherché à déterminer si la présence d'IFAG (*idiopathic facial aseptic granuloma*), ou pyodermite froide, était associée à la rosacée chez l'enfant, celle-ci étant définie par la présence d'au moins deux symptômes parmi flushs, érythème, télangiectasies, papulopustules sans lésions rétentionnelles, localisation sur les convexités du visage et atteinte ophtalmologique de rosacée (chalazions récidivants, hyperhémie conjonctivale et kératite) [50]. 38 cas d'IFAG étaient inclus. 11 des 32 enfants avec un seul IFAG présentaient une rosacée et 5 des 6 enfants avec plus de deux lésions.

Les enfants présentant des IFAG sont donc plus à risque de développer une rosacée ; un suivi de ces enfants est recommandé par les auteurs, notamment sur le plan ophtalmologique.

## Bibliographie

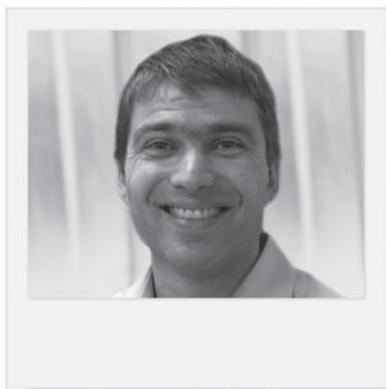
1. SAMOCHOCKI Z, BOGACZEWICZ J, JEZIORKOWSKA R *et al*. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:238-244.
2. CHIU YE, HAVENS PL, SIEGEL DH *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:40-46.
3. CHENG HM, KIM S, PARK GH *et al*. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1048-55. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.055. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24388009 [PubMed - in process]
4. FOOLAD N, BREZINSKI EA, CHASE EP *et al*. Effect of Nutrient Supplementation on Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review of Probiotics, Prebiotics, Formula, and Fatty Acids. *JAMA Dermatol*, 2013;149:350.
5. SILVERBERG JL, HANIFIN J, SIMPSON EL. Climatic Factors Are Associated with Childhood Eczema Prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1752-1759.
6. SARGEN MR, HOFFSTAD O, MARGOLIS DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J Invest Dermatol*, 2014;134:51-57.
7. SAMUELOV L, SARG O, HARMON RM *et al*. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*, 2013;45:1244-1248.
8. BARBAROT S, GRAS-LEGUEN C, COLAS H *et al*. Lower risk of atopic dermatitis among infants born extremely preterm compared with higher gestational age. *Br J Dermatol*, 2013;169:1257-1264.
9. CARSON CG, RASMUSSEN MA, THYSSEN JP *et al*. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis by Filaggrin Gene Mutation Status during the First 7 Years of Life in a Prospective Cohort Study. Simon M, éditeur. *PLoS ONE*, 2012;7:e48678.
10. YOCKEY LJ, DEMEHRI S, TURKOZ M *et al*. The absence of a microbiota enhances TSLP expression in mice with defective skin barrier but does not affect the severity of their allergic inflammation. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2714-2721.
11. TSAKOK T, MCKEEVER TM, YEO L *et al*. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*, 2013;169:983-991.
12. KOJIMA R, FUJIWARA T, MATSUDA A *et al*. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:29-35. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01808.x. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22747965 [PubMed - indexed for MEDLINE]
13. STALDER JF, BERNIER C, BALL A *et al*. Therapeutic Patient Education in Atopic Dermatitis: Worldwide Experiences. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:329-334.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

14. BARBAROT S, BERNIER C, DELEURAN M *et al.* Therapeutic Patient Education in Children with Atopic Dermatitis: Position Paper on Objectives and Recommendations. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:199-206.
15. CAUFIELD M, TOM WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: Clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:29-35.
16. PROUDFOOT LE, POWELL AM, AYIS S *et al.* The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. *BR J DERMATOL*, 2013. doi: 10.1111/bjd.12505. [Epub ahead of print].
17. MERCY K, KWASNY M, CORDORO KM *et al.* Clinical Manifestations of Pediatric Psoriasis: Results of a Multicenter Study in the United States. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:424-428.
18. PALLER AS, MERCY K, KWASNY MJ *et al.* Association of Pediatric Psoriasis Severity With Excess and Central Adiposity: An International Cross-Sectional Study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:166.
19. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al.* Childhood onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol*, 2013;169:889-895.
20. MATHES EF, OZA V, FRIEDEN IJ *et al.* "Eczema Coxsackium" and Unusual Cutaneous Findings in an Enterovirus Outbreak. *Pediatrics* [Internet]. 2013 [cité 19 janv 2014]; Disponible sur: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/06/12/peds.2012-3175.abstract>
21. LOTT JP, LIU K, LANDRY ML *et al.* Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:736-741.
22. SILVERBERG JI, SILVERBERG NB. The U.S. prevalence of common warts in childhood: a population-based study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2788-2790.
23. BAXTER R, RAY P, TRAN TN *et al.* Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. *Pediatrics*, 2013;131:e1389-e1396.
24. CHOVEL-SELLA A, BEN TOV A, LAHAV E *et al.* Incidence of Rash After Amoxicillin Treatment in Children With Infectious Mononucleosis. *Pediatrics*, 2013;131:e1424-e1427.
25. MARQUELING AL, OZA V, FRIEDEN IJ *et al.* Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:182-191.
26. HERMANS DJJ, BAULAND CG, ZWEEGERS J *et al.* Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions: Propranolol in haemangioma treatment. *Br J Dermatol*, 2013;168:837-843.
27. CAUSSÉ S, AUBERT H, SAINT-JEAN M *et al.* Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*, 2013;169:125-129.
28. AHOGO CK, EZZEDINE K, PREY S *et al.* Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*, 2013;169:1252-1256.
29. GIACHETTI A, GARCIA-MONACO R, SOJO M *et al.* Long-Term Treatment with Oral Propranolol Reduces Relapses of Infantile Hemangiomas. [JOURNAL ARTICLE]; *Pediatr Dermatol*, 2013. AbstractPublisher Full Text.
30. DROLET BA, FROMMELT PC, CHAMLIN SL *et al.* Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*, 2012;131:128-140.
31. METRY D, FRIEDEN IJ, HESS C *et al.* Propranolol Use in PHACE Syndrome with Cervical and Intracranial Arterial Anomalies: Collective Experience in 32 Infants. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:71-89.
32. SIEGEL DH, SHIEH JT, KWON E *et al.* Copy Number Variation Analysis in 98 Individuals with PHACE Syndrome. *J Invest Dermatol*, 2012;133:677-684.
33. DROLET BA, TRENOR CC, BRANDÃO LR *et al.* Consensus-Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma. *J Pediatr*, 2013;163:285-291.
34. CROTEAU SE, LIANG MG, KOZAKIEWICH HP *et al.* Kaposiform Hemangioendothelioma: Atypical Features and Risks of Kasabach-Merritt Phenomenon in 107 Referrals. *J Pediatr*, 2013;162:142-147.
35. SHIRLEY MD, TANG H, GALLIONE CJ *et al.* Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *N Engl J Med*, 2013;368:1971-1979.
36. LEE MS, LIANG MG, MULLIKEN JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: A clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:589-594.
37. UIHLEIN LC, LIANG MG, FISHMAN SJ *et al.* Capillary-Venous Malformation in the Lower Limb. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:541-548.
38. ORME CM, BOYDEN LM, CHOATE KA *et al.* Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: Review of the Literature, Proposed Diagnostic Criteria, and Recommendations for Management. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:409-415.
39. NASSERI E, PIRAM M, McCUAIG CC *et al.* Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:75-79.
40. MARQUE M, ROUBERTIE A, JAUSSENT A *et al.* Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:768-775.
41. LOH CCH, KIM J, SU JC *et al.* Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:89-97.e13.
42. WONG JR, HARRIS JK, RODRIGUEZ-GALINDO C *et al.* Incidence of Childhood and Adolescent Melanoma in the United States: 1973-2009. *Pediatrics*, 2013;131:846-854.
43. CORDORO KM, GUPTA D, FRIEDEN IJ *et al.* Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:913-925.
44. KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al.* Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
45. VOUREC'H-JOURDAIN M, MARTIN L, BARBAROT S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:493-498.e14.
46. LEVINSOHN JL, TIAN LC, BOYDEN LM *et al.* Whole-Exome Sequencing Reveals Somatic Mutations in HRAS and KRAS, which Cause Nevus Sebaceus. *J Invest Dermatol*, 2012;133:827-830.
47. CHIU YE, VORA S, KWON EKM *et al.* A Significant Proportion of Children with Morphea En Coup De Sabre and Parry-Romberg Syndrome Have Neuroimaging Findings. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:738-748.
48. WARNER DHARAMSI J, VICTOR S, ACUWA N *et al.* Morphea in Adults and Children Cohort III: Nested Case-Control Study—The Clinical Significance of Autoantibodies in Morphea. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1159.
49. PIRAM M, McCUAIG CC, SAINT-CYR C *et al.* Short- and long-term outcome of linear morphea in children. *Br J Dermatol*, 2013;169:1265-1271.
50. PREY S, EZZEDINE K, MAZEREUEW-HAUTIER J *et al.* IFAG and Childhood Rosacea: A Possible Link? *Pediatr Dermatol*, 2013;30:429-432.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# Rhumatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



## → P. QUARTIER

Université Paris-Descartes,  
Institut Universitaire IMAGINE  
et Centre de référence national  
maladies rares pour la rhumatologie  
et les maladies inflammatoires  
en pédiatrie ([www.cerhumip.fr](http://www.cerhumip.fr)),  
PARIS.

Unité d'Immunologie-Hématologie  
et Rhumatologie pédiatriques,  
Hôpital Necker-Enfants malades,  
PARIS.

**L**a prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) vise de plus en plus l'obtention d'une maladie inactive ou avec activité minimale, ce qu'essayent de mieux mesurer de nouveaux scores, notamment les *juvenile arthritis disease activity scores* (JADAS), 10 et 27 testés dans des travaux rétrospectifs et prospectifs. Cependant, malgré les progrès thérapeutiques, environ la moitié des patients suivis dans les grands centres hospitaliers ont une activité de la maladie persistante à l'adolescence ou l'âge adulte, et certains développent encore des séquelles ou des complications de leur maladie. Parmi les complications les plus sévères, le syndrome d'activation macrophagique observé dans la forme systémique d'AJI (FS-AJI), – syndrome pour lequel de nouveaux critères diagnostiques sont en cours de validation – pourrait chez une proportion importante des patients être lié à des mutations de gènes impliqués dans la lymphohistiocytose familiale, suggérant un chevauchement entre les deux entités.

Sur le plan thérapeutique, les anti-interleukine (IL)1 et 6 confirment leur intérêt dans la FS-AJI avec des tentatives de traitement précoce pour l'ana-kinra et des résultats encourageants d'essais d'interruption du traitement chez les patients mis en rémission complète. Dans les AJI non systémiques avec atteinte oligoarticulaire étendue ou polyarticulaire, les publications d'essais avec les anti-TNF etanercept et adalimumab ainsi que l'anti-IL6

tocilizumab montrent une efficacité et une tolérance satisfaisantes, justifiant l'AMM accordée à ces trois médicaments chez les patients en échec du méthotrexate dès l'âge de 2 ans.

Dans les syndromes auto-inflammatoires, des travaux issus de la cohorte Eurofever font apparaître des corrélations génotype-phénotype intéressantes dans les cryopyrinopathies et une influence de l'environnement dans la fièvre méditerranéenne familiale. De nouvelles entités génétiques ont été rapportées avec une composante auto-inflammatoire, notamment les tableaux systémiques précoces et sévères liés à des mutations de *NLR4* et, élargissant le spectre des interféronopathies, de *STING*. De manière plus éparse, sont abordés l'intérêt de la pharmacocinétique du micophénolate mofétil dans le lupus pédiatrique, la valeur pronostique du profil d'anticorps spécifique dans la dermatomyosite juvénile et l'intérêt potentiel du rituximab dans cette maladie, des présentations arthritiques dans les mastocytoses et la possibilité de vacciner contre le papillomavirus des adolescentes avec AJI, lupus ou dermatomyosite.

## Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

### 1. Scores d'activité : *juvenile arthritis disease activity score* (JADAS)

Plusieurs publications ont fait état de l'intérêt du score JADAS pour évaluer

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

l'activité d'une AJI. Plusieurs JADAS ont été développés; les deux plus simples – JADAS 27 et 10 – s'imposent comme les scores privilégiés, notamment le JADAS 10 qui a l'avantage de donner la même pondération de 10 points à chacune des quatre catégories évaluées (le nombre d'articulations inflammatoires, en scorant à 10 les patients avec 10 articulations ou plus, l'évaluation sur échelle visuelle [EVA] de l'activité de la maladie par le médecin d'une part, le patient ou ses parents d'autre part, la VS ou la CRP).

>>> À partir du registre allemand BIKER, les patients ont été classés en maladie inactive (JADAS < 5/40), faiblement active (5 à < 15), modérément active (15 à < 25) et très active (25 à 40); des analyses multivariées ont permis de proposer qu'une amélioration minimale mais significative à 3 mois d'un traitement pouvait être considérée pour une baisse du JADAS 10 d'au moins 4 points, une amélioration modérée pour une baisse d'au moins 10 points et une amélioration importante par une baisse d'au moins 17 points [1]. Les auteurs suggèrent d'utiliser ainsi le JADAS en complément des scores classiques ACR pédiatriques 30 %, 50 %, 70 % et plus.

>>> Pour une équipe hollandaise, l'évaluation du JADAS 27 comme marqueur d'amélioration ou poussée de la maladie sous traitement (en corrélation avec les scores ACR) faisait proposer une amélioration de 5,5 points ou une aggravation de 1,7 points comme significatives [2].

>>> L'équipe de Gênes a effectué une démarche un peu différente en partant de leur base de donnée de patients avec AJI. Dans ce travail, des seuils différents ont été proposés pour les patients avec oligoarthritis (un seuil de 4,2 était proposé pour définir une maladie très active sur le JADAS 10 ou 27) ou polyarthrite (seuils de 8,5 pour le JADAS 10 et 10,5 pour le JADAS 27) [3]. Ce type de travail pourrait amener à sélectionner, en fonction de

ces scores, les patients inclus dans des essais thérapeutiques, à l'image de ce qui est fait avec le DAS pour la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.

Par ailleurs, la même équipe a étudié la validité d'un score JADAS clinique chez les mêmes 609 patients avec AJI oligo ou polyarticulaire, prenant simplement en compte le nombre d'articulations inflammatoires et les EVA de l'activité de la maladie par le médecin d'une part, le patient ou un parent d'autre part, sans VS ni CRP. Les seuils proposés étaient pour une maladie inactive un score inférieur ou égal à 1, pour une activité faible un score supérieur à 1 mais inférieur ou égal à 1,5 (oligoarthrites) ou 2,5 (polyarthrites), pour une activité modérée un score entre 1,51 et 4 (oligoarthrites) ou entre 2,51 et 8,5 (polyarthrites), les scores supérieurs correspondant à une maladie très active [4].

Dans le souci de valider la faisabilité et la validité des scores JADAS 10, 27 et 71 de manière prospective, des auteurs anglais ont appliqué ces scores lors d'une première visite puis lors des visites ultérieures à partir du 3<sup>e</sup> mois pour démontrer une bonne faisabilité et une bonne corrélation des variations de ces scores avec celles d'autres marqueurs d'activité de la maladie [5].

### 2. Complications à long terme

Parmi les complications à long terme observées chez les patients avec AJI, plusieurs articles ont rappelé l'impact d'une inflammation prolongée sur l'articulation temporo-mandibulaire [6], la croissance [7], ou encore une tendance à l'excès de masse grasse [7, 8]. Même à l'ère des biothérapies, des travaux d'auteurs nord-américains [9] et d'auteurs scandinaves [10] montrent que chez un peu plus de la moitié des patients, notamment chez des adolescents, une activité de la maladie persiste au moins de manière discontinue. Par ailleurs, un travail français mon-

trait que parmi 100 patients vus dans un centre de référence et mis sous biothérapie avant ou au tout début de la puberté, sans traitement concomitant par hormone de croissance, la tendance était à une normalisation de la vitesse de croissance sans récupération d'éventuels couloirs perdus avec, dans une dizaine des cas, une petite taille ou un défaut de croissance encore significatif au dernier suivi [11].

### 3. Syndrome d'activation macrophagique (SAM) et forme systémique d'AJI (FS-AJI)

L'une des complications les plus redoutées car potentiellement létale de la FS-AJI est le SAM. Un travail collaboratif a permis de collecter les données de 362 patients issus de 33 pays différents ayant développé un SAM soit au diagnostic dans 22 % des cas, soit au cours de l'évolution [12]. Sur le plan clinique, la fièvre était présente dans 96 % des cas, hépato- et splénomégalie chez respectivement 70 et 58 % des patients, des signes neurologiques chez 35 % et hémorragiques chez 20 %. Les examens biologiques les plus discriminants en faveur d'un SAM, et non d'une simple poussée de la maladie, étaient la diminution des plaquettes, l'élévation des transaminases, de la ferritine, des LDH, des triglycérides et des D-dimères. Des signes d'hémophagocytose étaient retrouvés sur le myélogramme chez 60 % des patients chez lesquels cet examen avait été réalisé. Ce travail nourrit un effort pour développer un score visant à aider au diagnostic de SAM dans le contexte d'une maladie rhumatologique inflammatoire.

Sur le plan génétique, des auteurs américains ont réalisé une analyse de l'exome chez 14 patients avec une FS-AJI compliquée de SAM et 29 patients avec une FS-AJI qui n'avaient pas développé de SAM. Parmi les résultats les plus notables, 5 des 14 patients du premier groupe et 4 des 29 patients du second

groupe avaient des variants rares dans des gènes associés à la lymphohistiocytose familiale, maladie génétique exposant à des SAM dont le pronostic est généralement sombre en l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques [13]. En accord avec des résultats similaires déjà publiés sur de plus petites séries, les auteurs posent la question d'un chevauchement entre certaines FS-AJI associée au SAM et des maladies génétiques sévères avec défaut de contrôle de l'activation lymphocytaire T.

#### 4. Avancées thérapeutiques dans la FS-AJI

Après la publication de grands essais de phase III randomisés avec l'anti-récepteur de l'IL6 tocilizumab et de l'anticorps anti-IL1 bêta canakinumab fin 2012, quelques travaux plus modestes ont apporté des éclairages intéressants.

Ainsi, le suivi de patients traités au Japon a montré que le traitement par tocilizumab était associé à une accélération de la vitesse de croissance remarquable chez des patients dont la maladie avait eu pour conséquence un ralentissement de leur croissance, en particulier quand il avait été possible de réduire significativement la corticothérapie générale [14]. Dans un autre travail réalisé également au Japon, chez 40 patients avec une FS-AJI et un recul moyen de 4 ans et demi sous tocilizumab, l'évolution radiologique était favorable sur les petites articulations de la main évaluées par score de Poznanski mais le plus souvent moins favorable au niveau des grosses articulations avec aggravation du score de Larsen. Cette dissociation avec aggravation de l'atteinte des grosses articulations était corrélée avec le maintien de taux sériques élevés de la métalloprotéinase MMP-3 [15].

L'investigateur principal de l'étude internationale TENDER a, quant à

lui, publié les résultats d'une tentative d'arrêt progressif du tocilizumab chez des patients dont la maladie était inactive et qui avaient pu arrêter toute corticothérapie. Un espacement des perfusions de toutes les 2 à 3 semaines pendant 3 mois, puis toutes les 4 semaines pendant 3 mois, précédait l'arrêt du traitement si la rémission clinique et biologique persistait. Un quart des patients concernés a pu ainsi arrêter le tocilizumab et maintenir au décours une maladie inactive [16].

Par ailleurs, l'essai de phase III de l'anti-IL1 riloncept a été publié récemment [17]. Cet essai portait sur 71 patients dont certains avaient participé à une étude pilote comparant deux bras riloncept (2,2 ou 4,4 mg/kg par semaine) à un placebo et n'avait pas permis, sur un petit effectif global de 24 patients, de montrer de différence significative en termes de réponse à 4 semaines. Ici, la comparaison portait sur un bras de patients recevant d'emblée une dose de charge de riloncept de 4,4 mg/kg puis 2,2 mg/kg par semaine à un bras de patients recevant initialement un placebo, avant de recevoir après 4 semaines le riloncept également avec une dose de charge de 4,4 mg/kg puis 2,2 mg/kg par semaine. Les auteurs rapportent à un délai de réponse significativement plus court dans le bras traité d'emblée par riloncept que dans le bras contrôle, s'agissant cependant d'un traitement dont l'efficacité dans cet essai semble plus lente que ce qui a été décrit pour l'anakinra et le canakinumab. Un taux plus élevé d'élévation des transaminases était décrit sous riloncept *versus* placebo.

Enfin, l'équipe hollandaise a publié son travail pilote, déjà présenté plusieurs fois en congrès les années précédentes, sur l'utilisation précoce de l'anakinra à la dose de 2 mg/kg par jour, avant toute corticothérapie, chez 20 patients avec FS-AJI et un suivi moyen de 32 mois (12 à 54 mois) [18]. À 3 mois, 85 % des

patients avaient une maladie inactive ou une réponse ACR pédiatrique 90 et une absence de signes systémiques. 73 % de ces patients devaient arrêter l'anakinra en situation de maladie inactive au cours des 12 mois suivants. À 1 an, 17 patients sur 20 avaient une maladie inactive dont 13 n'avaient reçu que l'anakinra ; 7 patients ont eu besoin de traitements associés, le plus souvent une corticothérapie générale, du fait d'une activité de la maladie sous monothérapie par anakinra.

Les auteurs concluent qu'un traitement précoce par anakinra permettrait à 2/3 des patients avec FS-AJI d'obtenir une rémission de leur maladie persistant à distance de l'arrêt du traitement et d'éviter toute corticothérapie. L'absence d'un groupe contrôle et le suivi limité dans le temps ne permettent pas de démontrer de manière indiscutable l'impact de l'anakinra dans une maladie qui peut avoir une évolution monocyclique ou des rémissions spontanées suivies de rechutes ; cependant, une telle évolution n'est classiquement observée que chez une minorité des patients.

#### 5. Avancées thérapeutiques dans les AJI non systémiques

Ici encore, les publications de l'année ont fait la part belle aux traitements biologiques. Un registre hollandais portant sur 86 patients avec FS-AJI et 335 patients avec d'autres formes d'AJI traités par biologiques montre que ces traitements sont prescrits de plus en plus précocement, à des niveaux d'activité de la maladie de moins en moins élevés et de plus en plus souvent sans même traitement préalable par corticostéroïdes ou traitements de fond non biologiques [19]. Aux Pays-Bas comme dans la plupart des pays, le récepteur soluble du TNF alpha etanercept reste la molécule la plus prescrite dans l'AJI, même si l'antagoniste du récepteur de l'IL1 anakinra s'est positionné comme biothérapie privilégiée des FS-AJI.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Pour l'etanercept et pour l'anticorps anti-TNF adalimumab, des études internationales [20, 21] ont permis d'obtenir en 2014 des extensions d'AMM chez l'enfant de 2 à 4 ans, plus récemment aussi pour l'adalimumab dans les enthésites avec AJI. Certaines données de registre montrent que l'etanercept peut être utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans avec une efficacité et une tolérance qui semblent similaires à celles des enfants plus âgés [22].

Pour l'adalimumab, les résultats des analyses du registre allemand suggèrent que son efficacité était très significativement inférieure chez des patients non naïfs de biothérapie comparativement aux patients naïfs : à 6 mois de traitement, les taux de réponse ACR pédiatriques 30, 50, 70 et 90 étaient respectivement de 63 %, 61 %, 49 % et 34 % chez les patients naïfs contre seulement 48 %, 28 %, 22 % et 15 % chez les autres [23]. Il faut cependant noter que l'activité de la maladie mesurée sur le JADAS était plus élevée à l'initiation de l'adalimumab chez les patients naïfs, ce qui pouvait favoriser une amplitude de réponse plus marquée. L'un des points clés pour l'adalimumab est son efficacité sur l'uvéite, encore mise en avant par des petites séries ou des revues générales [24, 25], et pour laquelle les premiers résultats des essais randomisés en double insu contre placebo français ADJUVITE et britannique SYCAMORE [26] sont attendus courant 2015.

A également été publié cette année 2014 l'essai CHERISH [27], présenté en congrès les années précédentes. Cet essai a montré l'efficacité du tocilizumab intraveineux dans les AJI polyarticulaires avec ou sans facteur rhumatoïdes et les oligoarthritis étendues et a validé une dose de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les enfants de moins de 30 kg *versus* 8 mg/kg chez les patients de 30 kg et plus, permettant dès 2013 l'obtention d'une AMM à ces doses

chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inappropriée au méthotrexate ou à un premier traitement biologique. Pour mémoire, 188 enfants de 2 à 17 ans avaient été inclus dans cette étude dont 69 de moins de 30 kg. Parmi ces patients, plus jeunes, la durée moyenne de la maladie était de 3 ans et demi contre 4 ans et demi chez les autres. Sur l'ensemble de la population, une vingtaine d'articulation était active en moyenne à l'entrée dans l'étude. Plus des trois quarts des patients étaient sous méthotrexate et presque la moitié sous corticostéroïdes. Après 16 semaines de traitement en ouvert, les réponses étaient excellentes, surtout pour les patients de 30 kg ou plus et pour les patients de moins de 30 kg recevant la dose de 10 mg/kg, avec des réponses au seuil ACR pédiatrique 30 dans 90 % des cas et un ACR pédiatrique 70 chez les deux tiers. La tolérance a été jugée satisfaisante, avec cependant quelques événements indésirables graves infectieux.

Deux publications ont présenté le devenir à moyen terme de patients avec AJI polyarticulaire traités précocement par l'association etanercept, méthotrexate et corticostéroïdes. Ces publications viennent dans la suite d'un essai de conception moderne quant à ses objectifs, visant la maladie inactive puis la rémission complète, mais mené sur de trop petits effectifs (85 patients), hétérogènes quant à la durée de maladie avant inclusion et probablement soumis à des doses de corticostéroïdes trop élevées. Cet essai n'avait pas montré de différence significative à 6 mois en double insu contre placebo-méthotrexate et corticostéroïdes. Une durée de la maladie plus courte avant l'initiation de l'etanercept et l'obtention d'une réponse de bonne amplitude après 4 mois (un ACR pédiatrique 70 %) étaient associées à une plus forte probabilité d'obtenir une maladie inactive prolongée [28]. Par ailleurs, l'évaluation lors de la phase d'extension de l'étude principale chez des patients suivis en moyenne 28 mois

(de 12 à 42 mois) montrait un taux de rémission complète, donc de maladie inactive maintenue au moins 6 mois chez 54 % des patients sous traitement, une maladie faiblement active et souvent par intermittence chez la plupart des autres, mais seulement 2 patients sur 85 avaient pu arrêter tout traitement et rester en rémission plus de 12 mois au décours [29].

### Syndromes auto-inflammatoires et interféronopathies

#### 1. Enseignements du projet Eurofever

Plusieurs publications ont été nourries par le projet Eurofever qui a permis de réunir des informations sur des patients avec différents syndromes auto-inflammatoires.

En étudiant 136 patients avec une cryopyrinopathie, urticaire familial au froid, syndrome de Muckle-Wells ou syndrome chronique, inflammatoire, neurologique, cutané et articulaire (CINCA), avec un âge médian de début de la maladie de 9 mois et un suivi médian de 15 ans, la lourdeur de l'atteinte sensorielle était mise en avant, avec 71 % d'atteintes ophtalmologiques et 42 % de pertes auditives, s'agissant de patients dont la maladie avait évolué avant mise sous traitement anti-IL1. Un début précoce de la maladie, avant l'âge de 5 ans, était associé à un risque de complications et séquelles plus élevé. Parmi les 31 différentes mutations de *NLRP-3* identifiées chez 133 patients, 7 étaient retrouvées chez 78 % des patients alors que 27 patients avaient des variants rares, le plus souvent associés à un phénotype sévère [30]. Ce travail est important dans la perspective d'études de qualité de vie et médico-économiques en cours pour mieux évaluer le bénéfice de traitements anti-IL1, pour certains très coûteux dans ces maladies.

Par ailleurs, l'étude de patients avec une fièvre méditerranéenne familiale, en fonction de leur origine ethnique et de leur environnement géographique, suggérait que ce dernier facteur influençait le phénotype, des patients qui vivaient en Europe de l'Ouest présentant une maladie moins sévère, à origine ethnique égale, que des patients vivant à l'est de la Méditerranée [31].

## 2. Nouvelles entités génétiques

Plusieurs entités génétiques particulièrement intéressantes ont été décrites.

Dans un même numéro de *Nature Genetics*, deux articles ont rapporté des mutations d'un gène codant pour l'une des protéines clés de l'inflammasome, *NLR4*, associées à un tableau auto-inflammatoire sévère, de début précoce avec entérocolite [32] ou SAM récurrent [33]. Les mutations de *NLR4* entraînaient chez ces patients une dérégulation de l'activité de l'inflammasome avec production excessive d'IL1 bêta et d'IL18, à l'image de ce qui est connu dans d'autres maladies auto-inflammatoires.

Par ailleurs, chez des patients présentant un tableau très sévère et très précoce, dès les premiers mois de vie, avec une atteinte systémique, pulmonaire et vasculaire périphérique (associée à des pertes de substance des extrémités), des mutations ont été retrouvées sur le gène *TMEM173* codant pour le *stimulator of interferon genes* (STING), permettant de dénommer ce syndrome *Sting-associated vasculopathy with onset in infancy* (SAVI) et surtout de proposer un traitement par une molécule inhibitrice de JAK [34], représentant une famille d'agents thérapeutiques intéressants dans certains syndromes avec une composante inflammatoire comme également le syndrome CANDLE. Ces patients dont la présentation clinique était extrêmement précoce pourraient cependant ne représenter que le phéno-

type le plus sévère des mutations associées à STING. Cette entité, tout comme une autre entité génétique décrite en 2014 avec mutation gain de fonction de MDA5 résultant en un phénotype surtout neurologique [35], s'intègre dans le spectre toujours plus large des pathologies interféron, comme discuté dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* [36].

## Connectivites

### 1. Lupus pédiatrique

Peu d'avancées dans ce domaine hormis la mise en évidence ces dernières années des bases moléculaires de certains lupus monogéniques.

À noter une description intéressante des comorbidités associées au lupus pédiatrique, dans une étude menée à Taiwan à partir des données de leur assurance maladie nationale sur 904 patients lupiques, inclus entre janvier 2003 et décembre 2008. Les infections venaient en premier touchant 86 % des patients avec lupus pédiatrique sur la période étudiée. Les enfants avaient un risque plus élevé de complications cardiovasculaires (défaillance cardiaque, HTA), d'ostéoporose, de dyslipidémie, de complications ophtalmologiques (cataracte, glaucome) et neurologiques (convulsions, encéphalopathie) [37].

Sur le plan thérapeutique, une étude française a montré l'intérêt de "monitorer" les dosages de micophénolate mofétil chez les enfants lupiques en étudiant en parallèle l'activité de la maladie afin d'ajuster au mieux les doses de CellCept [38].

### 2. Dermatomyosite juvénile (DMJ)

Dans cette maladie orpheline dont l'incidence chez l'enfant est estimée entre 1 et 4 par million, des efforts col-

laboratifs permettent la constitution de grandes cohortes de patients afin d'avancer sur l'étude de cette maladie, avec notamment la constitution d'une cohorte nord-américaine de 384 patients, inclus entre 2011 et 2012, dont les principales caractéristiques cliniques, les scores d'activité et les traitements à l'inclusion – essentiellement corticostéroïdes (96 %) et méthotrexate – ont été décrits dans un article récent [39].

Après bien des déceptions liées à la faible performance des recherches d'auto-anticorps spécifiques des myosites dans des laboratoires non spécialisés, l'étude de ces auto-anticorps dans les laboratoires experts a permis de mieux discriminer différentes formes de DMJ. Ainsi, une étude menée en Hongrie dans 337 myosites de l'adulte et de l'enfant montrait l'association dans les deux populations, comme précédemment décrit dans quelques articles, des anticorps anti-TIF1 avec des dermatomyosites pouvant se compliquer d'ulcérations dans certains cas d'atteintes pulmonaires, également observées avec les anti-NXP2 et les anti-SAE, et associées chez l'adulte à un risque de cancer (risque non décrit chez l'enfant) [40].

Des publications issues d'une cohorte anglaise de 285 patients avec DMJ montrait l'association des anticorps anti-MDA5, présents chez 21 patients de cette cohorte, avec des ulcérations cutanées et muqueuses souvent très problématiques ainsi que des arthrites [41], l'association des anti-NXP2 avec des calcinose sous-cutanées souvent diffuses [42].

L'exploration par IRM des JDM a permis à une équipe italienne de décrire une bonne corrélation entre scores d'activité IRM et scores d'activité clinique [43]. Malgré le caractère très varié du type d'atteinte à l'imagerie, ce type d'évaluation demeure aujourd'hui du domaine de la recherche.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Sur le plan thérapeutique, un essai ambitieux a été mené avec l'anticorps anti-CD20 rituximab dans des myosites réfractaires de l'enfant et de l'adulte, avec 200 patients randomisés dont 48 DMJ entre un bras début précoce et un bras début retardé du rituximab. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence significative sur l'objectif principal qui évaluait le délai à l'obtention d'une amélioration sur un score composite; une amélioration était notée chez 83 % des patients sur l'ensemble des patients randomisés [44]. Dans un second article, des analyses complémentaires sur cette population montraient des taux de réponses plus élevés dans la DMJ que dans les myosites de l'adulte et également de meilleurs taux de réponse chez les patients avec des auto-anticorps, notamment des anti-Mi2 ou des anti-synthétases (Jo-1) [45]. Le rituximab, bien que n'ayant pas prouvé son efficacité dans la DMJ, pourrait donc être un traitement à considérer au moins dans certaines formes réfractaires avec présence d'auto-anticorps.

## Divers

Dans une série française de 31 patients avec mastocytose et atteinte articulaire, un diagnostic de spondylarthrite avait été porté dans 16 cas, d'arthrite indifférenciée dans 7, de polyarthrite rhumatoïde dans 6 et d'AJI chez 2 patients [46]. Les traitements par méthotrexate (13 patients), sulfasalazine (8 patients) et anti-TNF (7 patients) ont été bien tolérés dans l'ensemble.

Deux études menées avec la vaccination antipapillomavirus dans l'AJI [47], dans la DMJ et dans le lupus pédiatrique [48] ont montré la bonne tolérance et la bonne immunogénicité de ce vaccin.

Enfin, chez 13 patients de cinq familles consanguines du sud de l'Arabie Saoudite, chez lesquels avait été dia-

gnostiquée une FS-AJI, l'analyse génétique incluant l'étude de l'exome a permis d'identifier une mutation de *LAC1*, gène déjà associé à la maladie de Crohn [49].

## Bibliographie

- HORNEFF G, BECKER I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology* (Oxford), 2014;53:1229-1234.
- BULATOVIĆ CALASAN M, DE VRIES LD, VASTERT SJ *et al.* Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2014;53:307-312.
- CONSOLARO A, RUPERTO N, BRACCIOLINI G *et al.* Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1380-1383.
- CONSOLARO A, NEGRO G, GALLO MC *et al.* Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2014 Jun 30. [Epub ahead of print]
- MCÉRLANE F, BERESFORD MW, BAILDAM EM *et al.* Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1983-1988.
- CEDSTRÖMER AL, AHLQWIST M, ANDLIN-SOBOCKI A *et al.* Temporomandibular condylar alterations in juvenile idiopathic arthritis most common in longitudinally severe disease despite medical treatment. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014;12:43.
- BECHTOLD S, SIMON D. Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*, 2014 Apr. 24. [Epub ahead of print]
- GRÖNLUND MM, KAARTOAHO M, PUTTO-LAURILA A, *et al.* Juvenile idiopathic arthritis patients with low inflammatory activity have increased adiposity. *Scand J Rheumatol*, 2014 Sept. 2:1-5. [Epub ahead of print]
- GUZMAN J, OEN K, TUCKER LB *et al.* The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*, 2014 May 19. [Epub ahead of print]
- VIDQVIST KL, MALIN M, VARJOLAHTI-LEHTINEN T *et al.* Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology* (Oxford), 2013;52:1999-2003.
- UETTILLER F, PERLBARG J, PINTO G *et al.* Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2014;41:128-135.
- MINOIA F, DAVI S, HORNE A *et al.* Clinical features, treatment and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol*, 2014 July 30. [Epub ahead of print]
- KAUFMAN KM, LINGHU B, SZUSTAKOWSKI JD *et al.* Whole exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*, 2014 July 21. [Epub ahead of print]
- MIYAMAE T, YOKOYA S, YAMANAKA H *et al.* Effect of tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol*, 2014;24:567-571.
- AOKI C, INABA Y, CHOE H *et al.* Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2014;41:1171-1177. Erratum in: *J Rheumatol*, 2014;41:1567.
- DE BENEDETTI F, RUPERTO N, BRUNNER H *et al.* Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:S8-S9.
- ILOWITE NT, PRATHER K, LOKHNYGINA Y *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2570-2579.
- VASTERT SJ, DE JAGER W, NOORDMAN BJ *et al.* Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1034-1043.
- OTTEN MH, ANINK J, PRINCE FH *et al.* Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar. 18. [Epub ahead of print]
- HORNEFF G, BURGOS-VARGAS R, CONSTANTIN T *et al.* Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1114-1122.
- KINGSBURY DJ, BADER-MEUNIER B, PATEL G *et al.* Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*, 2014;33:1433-1441.
- WINDSCHALL D, MÜLLER T, BECKER I *et al.* Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int*, 2014 Sept. 11. [Epub ahead of print]

23. SCHMELING H, MINDEN K, FOELDVARI I *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2580-2589.
24. LA TORRE F, CATTALINI M, TERUZZI B *et al.* Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes*, 2014;7:316.
25. TUGAL-TUTKUN I, QUARTIER P, BODAGHI B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis--classification and diagnostic approach. *Ocul Immunol Inflamm*, 2014;22:56-63.
26. RAMANAN AV, DICK AD, BENTON D *et al.* A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*, 2014;15:14.
27. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*, 2014 May 16. [Epub ahead of print]
28. WALLACE CA, GIANNINI EH, SPALDING SJ *et al.* Clinically inactive disease in a cohort of children with new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with early aggressive therapy: time to achievement, total duration, and predictors. *J Rheumatol*, 2014;41:1163-1170.
29. WALLACE CA, RINGOLD S, BOHSACK J *et al.* Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis *J Rheumatol*, 2014 Sept. 1. [Epub ahead of print]
30. LEVY R, GÉRARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2014 July 18 [Epub ahead of print]
31. OZEN S, DEMIRKAYA E, AMARYAN G *et al.* Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:662-667.
32. ROMBERG N, AL MOUSSAWI K, NELSON-WILLIAMS C *et al.* Mutation of NLR4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*, 2014;46:1135-1139.
33. CANNA SW, DE JESUS AA, GOUNI S *et al.* An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*, 2014;46:1140-1146.
34. LIU Y, JESUS AA, MARRERO B *et al.* Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:507-518.
35. RICE GI, DEL TORO DUANY Y, JENKINSON EM *et al.* Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat Genet*, 2014;46:503-509.
36. CROW YJ, CASANOVA JL. STING-associated vasculopathy with onset in infancy--a new interferonopathy. *N Engl J Med*, 2014;371:568-571.
37. CHAN PC, YU CH, YEH KW *et al.* Comorbidities of pediatric systemic lupus erythematosus: A 6-year nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014 July 24. [Epub ahead of print]
38. WOILLARD JB, BADER-MEUNIER B, SALOMON R *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*, 2014;78:867-876.
39. ROBINSON AB, HOELTZEL MF, WAHEZI DM *et al.* Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014;66:404-410.
40. BODOKI L, NAGY-VINCZE M, GRIGER Z *et al.* Four dermatomyositis-specific autoantibodies--anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5--in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev*, 2014 Aug. 23. [Epub ahead of print] Review.
41. TANSLEY SL, BETTERIDGE ZE, GUNAWARDENA H *et al.* Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:R138.
42. TANSLEY SL, BETTERIDGE ZE, SHADDICK G *et al.* Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford)*, 2014 July 1 [Epub ahead of print]
43. MALATTIA C, DAMASIO MB, MADEO A *et al.* Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:1083-1090.
44. ODDIS CV, REED AM, AGGARWAL R *et al.* Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*, 2013;65:314-324.
45. AGGARWAL R, BANDOS A, REED AM *et al.* Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:740-749.
46. BADER-MEUNIER B, BULAI LIVIDEANU C, LARROCHE C *et al.* Association of mastocytosis with inflammatory joint diseases: A series of 31 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2014 June 17. [Epub ahead of print]
47. ESPOSITO S, CORONA F, BARZON L *et al.* Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*, 2014;13:1387-1393.
48. HEIJSTEK MW, SCHERPENISSE M, GROOT N *et al.* Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2013;40:1626-1627.
49. WAKIL SM, MONIES DM, ABOUELHODA M *et al.* Mutation of LACC1 is associated with a Monogenic Form of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014 Sept. 12. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Facteurs de risque cardiovasculaires chez les adolescents nés prématurément

SIPOLA-LEPPÄNEN M *et al.* Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*, 2014;134:e1072-1081.

Environ 11 % des nouveau-nés vivants naissent prématurément dans le monde. Une augmentation du risque cardiovasculaire à l'âge adulte avec une hypertension artérielle (HTA) et une insulino-résistance a été notée chez les plus immatures et ceux présentant un très petit poids de naissance. Des différences entre les hommes et les femmes ont également été suggérées. En revanche, peu d'études ont évalué la santé à long terme des nouveau-nés avec une prématurité modérée. Ce groupe d'enfant n'est pas négligeable car, aux États-Unis, on estime que 74 % des prématurés sont nés entre 34 et 36 SA et, en Europe, plus de 80 % des prématurés sont nés entre 32 et 36 SA.

Le but de ce travail est d'évaluer si les adolescents issus de la même région de Finlande nés prématurément (quel que soit le terme) ont un risque cardiovasculaire plus important que ceux nés à terme, et de voir si des différences existent selon le sexe.

À partir de la cohorte nord-finlandaise d'enfants nés entre 1985 et 1986, 6 642 adolescents dont le terme de naissance était connu, ont pu être évalués vers l'âge de 16 ans (14,6-17 ans) en ce qui concerne leur BMI, leur tension artérielle (TA), leur profil lipidique et leur métabolisme glucidique. Parmi ceux-ci, 79 (1,2 %) étaient nés avant 34 SA (groupe 1) et 238 (3,6 %) étaient nés entre 34 et 37 SA (groupe 2). Le groupe contrôle comprenait 6 325 (95,2 %) enfants nés à terme. Une HTA était définie par des mesures  $\geq 140/90$  mmHg, une pré-HTA par des valeurs  $\geq 120/80$  mmHg. Les adolescents et les parents complétaient un questionnaire sur les conditions de vie et le statut socio-économique de la famille.

À l'adolescence, le poids, la taille et le BMI n'étaient pas différents entre les groupes prématurés et le groupe contrôle. On observait un niveau d'éducation moins élevé dans le groupe 1 par rapport aux autres groupes. Les filles du groupe 1 avaient une TA significativement plus élevée que dans le groupe contrôle, avec une augmentation moyenne de 6,7 mmHg de la TA systolique et de 3,5 mmHg de la TA diastolique. Une semaine de gestation supplémentaire entraînait une diminution de TA systolique de 0,5 mmHg et de la TA diastolique de 0,2 mmHg. Il n'y avait pas de différence retrouvée chez les garçons des différents groupes.

Concernant le profil lipidique, il n'était pas noté de différence selon les groupes pour les filles ; en revanche, les garçons du groupe 1 avaient des valeurs moyennes de cholestérol total

(+6,7 %), cholestérol LDL (+11,7 %) et ApoB (+12,3 %) plus élevées que dans le groupe contrôle. Les triglycérides étaient significativement plus élevés chez les garçons du groupe 2 par rapport aux autres groupes. Chez les garçons, une semaine de gestation supplémentaire correspondait à une baisse du cholestérol de 0,5 %, une baisse du LDL-cholestérol de 1 % et une baisse de l'ApoB de 1 %. Pour le métabolisme glucidique, les garçons du groupe 2 avaient des index HOMA plus élevés que les garçons du groupe contrôle.

Les différences retrouvées demeuraient similaires après ajustement sur le tabagisme maternel, le BMI, le stade pubertaire, le poids de naissance et le niveau d'éducation. Les résultats étaient également identiques après exclusion des enfants nés post-terme, avec RCIU ou de mère ayant eu un diabète gestationnel.

Cette étude met en évidence qu'il existe chez l'adolescent une association entre naissance prématurée et risque cardiovasculaire ; ce risque est en revanche différent selon les sexes. Les filles prématurées sont plus à risque d'avoir une HTA alors que les garçons ont un profil lipidique plus athérogène. Ces risques semblent d'autant plus importants que la durée de gestation est courte. Malgré le nombre important de participants, les enfants nés avant 34 SA sont peu représentés dans ce travail, et leur terme de naissance reste imprécis. Quoiqu'il en soit, une vigilance particulière doit être portée aux adolescents anciennement prématurés concernant leur risque cardiovasculaire afin de mettre en place des mesures préventives de façon précoce.

### Introduction du gluten chez les enfants à risque de développer une maladie cœliaque

VRIEZINGA SL *et al.* Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*, 2014;371:1304-1315.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune déclenchée par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés. La prévalence de la maladie est de 1 à 3 % dans la population générale et d'environ 10 % chez les apparentés au premier degré d'un cas index. Les individus atteints ont une prédisposition génétique : 95 % des patients ont l'hétérodimère HLA-DQ2 et 5 % ont HLA-DQ8.

Le traitement repose sur un régime d'exclusion du gluten. Les résultats d'études observationnelles récentes ont mis en évidence qu'une introduction du gluten dans une "fenêtre d'opportunité de tolérance", soit entre 4 et 6 mois, diminuait le risque de survenu de MC. De plus, un rôle supposé protecteur de l'allaitement maternel a été rapporté par plusieurs travaux.

L'objectif du travail était de montrer qu'il existait à l'âge de 3 ans chez des enfants génétiquement prédisposés à développer une MC, une diminution de la fréquence de la maladie, lorsque le gluten était introduit en petite quantité entre 16 et 24 semaines de vie, au mieux lorsque l'enfant était encore allaité.

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée en double aveugle menée entre 2007 et 2013 dans plusieurs pays européens. Les enfants inclus avaient tous un HLA-DQ2 ou DQ8 et un membre de la famille apparenté au premier degré atteint de MC. Les enfants prématurés, atteints de trisomie 21 ou d'un syndrome de Turner ont été exclus. Les enfants ont été randomisés pour recevoir soit 200 mg de gluten de blé, soit un placebo tous les jours pendant 8 semaines à partir de 16 semaines de vie. Par la suite, le gluten était introduit graduellement dans l'alimentation. Une mesure régulière des anticorps anti-transglutaminases et anti-gliadine était réalisée.

Au total, 944 enfants ont été randomisés pour recevoir soit du gluten (475), soit le placebo (469). Il existait une perte de suivi pour 6,2 % des patients la première année, 5,2 % la deuxième et 3,5 % la troisième. Le suivi moyen des patients était de 4 ans. Concernant l'allaitement maternel, 55,9 % des enfants étaient encore allaités à 6 mois et cela de façon exclusive dans 28,1 % des cas. Une MC a été confirmée sur le plan histologique chez 77 enfants sur les 94 ayant eu des biopsies digestives pour suspicion clinique de MC, et chez 3 enfants diagnostiqués selon les critères de l'ESPGHAN. L'âge moyen du diagnostic était de 2,8 ans ; tous les enfants atteints avaient

des anticorps anti-transglutaminases augmentés, et 59 % étaient des filles.

L'incidence cumulative de MC était de 5,2 %, 8,8 % et 12,1 % respectivement à 3, 4 et 5 ans. Une MC était plus fréquente chez les filles, l'incidence cumulative était de 7,2 % à 4 ans et de 14,5 % à 5 ans contre 3,4 % et 9,9 % chez le garçon ( $p = 0,04$ ). L'allaitement maternel et sa durée n'influençaient pas significativement le développement de la MC. L'intervention d'administration du gluten ou non entre 4 et 6 mois n'avait pas d'influence sur la survenue d'une MC, l'incidence cumulative à 3 ans était de 5,9 % dans le groupe gluten et de 4,5 % dans le groupe placebo.

Ce travail met en évidence qu'une introduction dès 4 mois de petites quantités de gluten ne réduit pas le risque de survenue de MC à 3 ans chez des enfants génétiquement prédisposés. De plus, pour ces enfants, l'allaitement maternel n'a pas d'effet significativement protecteur dans la survenue d'une MC. L'étude confirme également une prédominance féminine de la maladie.

Cette étude remet ainsi en question les recommandations européennes actuelles d'introduction du gluten pour les enfants génétiquement à risque de développer une MC.

J. LEMALE

*Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,  
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.*



## Hôpital de Manosque

L'hôpital de Manosque (04) recherche, suite à un départ pour son pôle Mère-Enfant, à partir de mars 2015 un pédiatre temps plein. Le pôle comprend une maternité de niveau 1 (800 naissances par an), un service de pédiatre de 8 lits, un secteur de consultations externes. L'équipe est constituée de 2 PH temps plein et de 2 PH temps partiel.

Pour tout renseignement merci de téléphoner au 06 11 04 10 20.

Dr O. Pélaez, pédiatre à Manosque.

# De 0 à 2 ans, bébé multiplie sa taille par 2

Les 1000 premiers jours de bébé sont une période clé pour le développement de son organisme.

Lui fournir ce dont il a besoin pour bien grandir est essentiel. C'est pourquoi NESTLÉ NIDAL<sup>®</sup> contient :

Un taux de protéines ajusté\*\*

POUR UNE CROISSANCE<sup>1,2</sup> HARMONIEUSE

Des AGPI-CL\*\*\*

POUR LE BON DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL<sup>3,4,5</sup>



Bien grandir, c'est pour la vie

Document strictement réservé à l'usage des professionnels de santé

**Avis important :** le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

\*Des formules qui conviennent à l'alimentation particulière du nourrisson dès la naissance, quand il n'est pas allaité et dès 6 mois dans le cadre d'une alimentation diversifiée. \*\*Conformément à la réglementation. \*\*\*Acide Gras Poly-Insaturés à Chaine Longue. Hors NESTLÉ NIDAL Croissance, qui contient des acides gras essentiels (acide linoléique et alpha-linolénique). (1) Rāihā NCR *et al.* Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1,8 g/100 kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. JPGN 2002; 35: 275-281. (2) Turck D *et al.* Adequacy and safety on an infant formula with a protein/energy ratio of 1,8/100 kcal and enhanced protein efficiency for term infants during the first 4 months of life. JPGN 2006; 43: 364-371. (3) Colombo J *et al.*, Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. Am J Clin Nutr 2013;98:403-12. (4) Briend A *et al.* 2014, Lipid intake in children under 3 years of age in France. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. (5) Willatts P. *et al.* Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. Lancet 1998;352:688-91.