



PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2015 ?



7 milliards de personnes dans le monde. Pour nous, chacune est importante.

« Chez Mylan, nous travaillons
chaque jour pour donner
accès à des soins de qualité
aux 7 milliards d'individus
dans le monde, une
personne après l'autre. »

Heather Bresch

Heather Bresch, PDG, Mylan

Une meilleure santé
pour **un monde meilleur**
7Mrd:1

Chez Mylan, nous considérons que chaque médicament doit toujours être de qualité.

Nos médicaments génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et une bioéquivalence démontrée par rapport aux médicaments d'origine.

Et nous nous engageons à choisir les excipients limitant au maximum les risques d'intolérance.

Pour en savoir plus, consultez le site Mylanmondemeilleur.fr

*voir c'est croire



17^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

**DPC
en cours**

- Jeudi 31 mars 2016
**Neurologie et
développement
de l'enfant**
sous la présidence
de B. Chabrol
- Vendredi 1^{er} avril 2016
**L'enfant et
l'environnement :
vraies et fausses idées**
sous la présidence
de B. Delaisi

JEUDI 31 MARS ET VENDREDI 1^{er} AVRIL 2016

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR :
www.jirp.info



JEUDI 31 MARS 2016
NEUROLOGIE ET DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Sous la présidence du Pr. B. Chabrol

Mises au point interactives

9 h 00
-
12 h 30

- Inquiétudes sur le développement psychomoteur : que faire ?
- Traitement de l'épilepsie : anciens médicaments ou nouvelles thérapeutiques ?
- Troubles de l'apprentissage : tous "dys" ?
- Comment s'y retrouver dans les troubles du spectre autistique ?

B. Chabrol
M. Milh
Y. Chaix
L. Vallée

Questions flash

14 h 00
-
17 h 00

- La thérapie génique dans les myopathies est-elle révolutionnaire ?
- Unités neuro-vasculaires (STROKE) chez l'enfant : pour qui ?
- Convulsions fébriles : quand traiter en 2016 ?
- Céphalées : que faut-il pour parler de migraine ?
- Migraine : quelle stratégie de traitement pour le pédiatre ?
- Quelles craniosténoses faut-il vraiment opérer ?
- Découverte fortuite d'un kyste arachnoïdien ou d'une syringomyélie : que faire ?
- Troubles aigus de la marche : comment reconnaître une urgence neurologique ?
- Filières maladies rares : comment s'y retrouver ?
- Suivi du handicap : quelle articulation entre le pédiatre et la MDPH ?
- Syndrome d'alcoolisation fœtale : quand y penser ?

I. Desguerre
M. Milh
L. Vallée
D. Scavarda
B. Chabrol
B. Chabrol
D. Germanaud

Questions aux experts

17 h 00
-
17 h 30

**Tous les experts présents sont réunis autour du président
et répondent à chaud aux questions de la salle**

Messages clés en Ophtalmopédiatrie

17 h 30
-
18 h 30

D. Brémond-Gignac

VENDREDI 1^{er} AVRIL 2016

L'ENFANT ET L'ENVIRONNEMENT : VRAIES ET FAUSSES IDÉES ?

Sous la présidence du Dr. B. Delaisi

Mises au point interactives

9 h 00
-
12 h 30

- Pollution et pathologies respiratoires de l'enfant : que sait-on vraiment ?
- Perturbateurs endocriniens : doit-on s'en inquiéter ?
- Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?
- Incidence des cancers de l'enfant : met-on en évidence des facteurs environnementaux préoccupants ?

B. Delaisi
F. Paris
E. Grimprel
F. Doz, J. Clavel

Questions flash

14 h 00
-
16 h 30

- Alimentation infantile bio : marketing ou réel intérêt ?
- La viande est-elle cancérigène chez l'enfant ?
- Lutte contre le tabagisme passif, électronique ou pas : comment motiver les parents ?
- Conseillers en environnement : pour qui et comment ?
- Théorie hygiéniste dans la prévention de l'allergie : quelles applications pratiques ?
- Réseaux sociaux et adolescence : construction identitaire ou asservissement ?
- Multiplication des écrans chez le jeune enfant : stimulation de l'éveil ou danger pour le développement ?
- Pollution sonore : quels risques et à quel âge ?
- Téléphone portable : y a-t-il des risques locorégionaux ?
- Nouveaux animaux de compagnie : y a-t-il des risques spécifiques ?
- Présence d'hormones dans l'eau et les aliments : mythe ou réalité ?

P. Tounian
L. Refabert
B. Delaisi
O. Revol
T. van Den Abbeele
E. Grimprel
F. Paris

Questions aux experts

17 h 00
-
17 h 45

Tous les experts présents sont réunis autour du président et répondent à chaud aux questions de la salle

N° d'agrément à la Formation Continue : 11752251475

Coordination scientifique : B. Delaisi – P. Tounian

Un site dédié aux 17^{es} JIRP



Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit rentrer l'adresse suivante dans votre navigateur : www.jirp.info
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode* imprimé sur la couverture de ce programme et ci-contre.

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.

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. Jousselle, 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. Bami 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. Perez,
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, M. Meissel

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

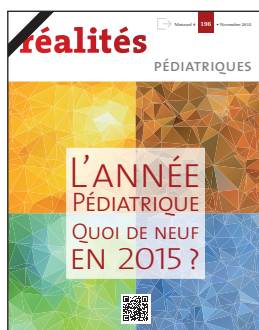
D. Chargy

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

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0117 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 4^e trimestre 2015



Novembre 2015 **#196**

⇒ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2015?

⇒ LE BILLET DU MOIS

- 7** Faire du noir une couleur de lumière
A. Bourrillon

⇒ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

- 8** Quoi de neuf en infectiologie pédiatrique ?
E. Grimpel
- 13** Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?
J.-P. Olives
- 17** Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?
Atteintes respiratoires précoces et conséquences à moyen et long terme
C. Marguet

- 21** Quoi de neuf en allergologie ?
G. Dutau

- 29** Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?
P. Tounian

- 34** Quoi de neuf en vaccinologie française ?
Ph. Reinert

- 37** Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?
N. Leboulanger

- 40** Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier

⇒ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 45** Hypoglycémies néonatales et développement neurologique à 2 ans

Incidence et caractéristiques des hépatites auto-immunes
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 15.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

LE BILLET DU MOIS

Faire du noir une couleur de lumière*

Vous n'aurez pas ma haine

“Vendredi soir, vous avez volé la vie de la mère de mon fils, mais *vous n'aurez pas ma haine*.

Je ne sais pas qui vous êtes et je ne veux pas le savoir. *Vous êtes des âmes mortes*. Nous sommes deux, mon fils et moi, mais nous sommes plus forts que toutes les armées du monde.

Nous allons jouer comme tous les jours et, toute sa vie, ce petit garçon vous fera l'affront d'être heureux et libre.

Vous n'aurez pas sa haine non plus.” ~ *Antoine Leiris (journaliste à France Bleue)*

Quand on aime, on compte les uns sur les autres

“Chacun, selon ses moyens, ses connaissances, ses réflexions, travaille en silence. Personne n'a jamais fait face à une telle crise et, malgré cela, tout le monde est là et apporte ses soins.

Une équipe naturelle s'est formée, sans mots.

À la fin, tout le monde est parti, et je n'ai pas pu leur serrer la main.

Se sentir utile, me direz-vous, pas tant que ça.

Se sentir unis? **Ah oui, comme jamais.**” ~ *Témoignage d'un interne aux Urgences. Le Quotidien du Médecin*

J'ai osé rajouter à son témoignage, parmi les réactions des lecteurs, *Le Savoir-être* est le plus grand de nos savoirs.

Être

Auprès des victimes et de leurs familles.

Auprès de ceux qui partagent ici et ailleurs les souffrances induites par le terrorisme et les guerres.

Auprès des bénévoles qui ont spontanément apporté, dans les secours improvisés, le meilleur d'eux-mêmes. Avec simplicité et grandeur!

Auprès des forces de paix qui sont à nouveau intervenues avec le courage et l'humilité d'un très noble devoir.

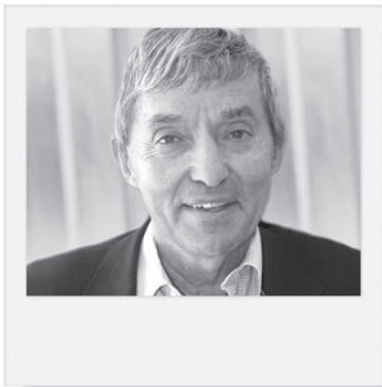
Le Billet de ce mois-ci n'est pas le mien.

Il est le leur.

Il est aux uns et aux autres.

Il est, au cœur de nos interrogations blessées, exprimé dans “la simple formule” que Marcel Rufo** nous transmet pour apaiser nos enfants, **tous les enfants d'ici ou d'ailleurs**, face à leurs peurs:

“*Je te protège*”.



→ A. BOURRILLON

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

* *Mort d'un silence*, Clémence Boulouque.

** *Lettre de la Société française de pédiatrie*,
17 novembre 2015, Marcel Rufo.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en infectiologie pédiatrique?



→ **E. GRIMPREL**
Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Trousseau, PARIS.

C'est un exercice difficile que de succéder à Antoine Bourrillon pour ce rendez-vous annuel d'infectiologie pédiatrique. Souhaitons que les lecteurs aient une certaine indulgence pour ce premier essai.

L'année 2015 aura malheureusement été particulièrement polluée par l'abondance des "polémiques", pétitions et autres messages antivaccinaux activement véhiculés sur le Web. Heureusement, l'année 2015 aura été riche de nouvelles données dans ce domaine de la vaccinologie et de ses impacts épidémiologiques. En voici une sélection parmi les plus importants.

Les vaccins méningococciques

1. Vaccination méningococcique B

Le vaccin Bexsero (*Novartis vaccines and diagnostics*) est actuellement le seul vaccin protéique ayant obtenu une AMM européenne (2013) pour la prévention des infections invasives méningococciques (IIM) de sérogroupe B, chez l'adulte et l'enfant mais également chez le nourrisson à partir de 2 mois. Un second vaccin protéique (Trumenba, Pfizer) a obtenu en 2015 une AMM américaine (FDA) pour la même indication, mais limitée à l'adolescent et l'adulte jeune (entre 10 et 25 ans) [1].

De ce fait, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) n'a, à ce jour, donné

d'avis de recommandation que pour le Bexsero, en limitant l'indication aux sujets à risque élevé de contracter une IIM et aux situations épidémiologiques et épidémiques particulières [2]. Cette restriction est justifiée par de multiples raisons, en particulier le manque de données d'efficacité clinique, l'absence de démonstration d'un effet sur le portage et sur la constitution d'une immunité du groupe et la crainte d'une durée de protection limitée dans le temps.

Ce vaccin a fait l'objet d'une campagne de vaccination à large échelle, en 2014, dans une région du Québec (56 000 sujets). Une couverture vaccinale élevée a été obtenue avec 83 % pour une dose et 73 % pour deux doses [3]. Cette expérience a permis de fournir des données de tolérance rassurantes chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte [4]. La surveillance des IIM sur le terrain a montré une efficacité encourageante puisqu'aucun cas d'IIM B n'a été rapporté chez les sujets vaccinés sur les trois derniers trimestres de 2014. Ce vaccin a également été utilisé aux États-Unis à l'occasion de deux épidémies survenues dans des populations d'étudiants en 2013 [5]. Ici encore, la tolérance clinique du vaccin a été jugée bonne, et son efficacité a pu être démontrée sur le phénomène épidémique. Ces données restent cependant insuffisantes pour démontrer une immunité de groupe dans la population vaccinée, et nous devons attendre les résultats du Royaume-Uni qui, le premier, déploiera "à l'anglaise" (c'est-à-dire de façon efficace avec une excellente couverture

vaccinale) une stratégie de vaccination universelle.

2. Vaccination méningococcique conjuguée C

• *Durée de protection des vaccins méningococciques C conjugués (MenCC)*

La protection vaccinale contre les IIM repose sur la présence, à des taux définis, d'anticorps circulants à activité bactéricide (hSBA > 8). La mesure de ces taux d'anticorps à distance d'une vaccination permet de définir un état de "séroprotection" résiduelle. Plusieurs études nous montrent la baisse rapide de ces taux d'anticorps après vaccination et la nécessité de rappels pour maintenir une protection individuelle, en l'absence de mise en place d'une immunité de groupe. Cela est particulièrement vrai lorsque la primo-vaccination a été effectuée tôt chez le nourrisson. Ainsi, après une primo-vaccination MenCC à 2, 3, 4 mois suivie d'un rappel Hib-MenC-TT à 12-15 mois, la moitié seulement des sujets vaccinés restent séroprotégés à l'âge de 5 ans [6]. Il semble exister par ailleurs une différence selon le type de vaccin utilisé.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Le taux de séroprotection résiduelle à 5 ans le plus élevé (59,3 %) est obtenu avec le vaccin conjugué à la protéine tétanique (MenC-TT) vs 44,8 % avec un vaccin conjugué avec la protéine CRM méningococcique (MenC-CRM).

Une autre étude montre l'absence de séroprotection tardive (15 % seulement) chez les adolescents vaccinés avec une seule dose de vaccin conjugué entre 1 et 4 ans, et justifie la nécessité du rappel à l'adolescence des sujets ayant été vaccinés dans les premières années de vie. L'adolescence représente en effet le second pic épidémiologique des infections méningococciques et, par conséquent, un risque d'exposition important [7].

Enfin, la persistance des anticorps après rappel chez l'adolescent semble meilleure que chez le nourrisson, et ce y compris avec les vaccins tétravalents conjugués. Mais ce résultat ne concerne que les valences C, W et Y et non la valence A [8]. Cela doit donc rendre prudent en cas de voyage en zone d'exposition (Afrique), et justifie un éventuel rappel vaccinal.

• Schémas réduits de vaccination méningococcique C conjuguée chez le nourrisson

Plusieurs études ont comparé des schémas de primo-vaccination à une seule dose vs deux doses chez le nourrisson avant 1 an avec les vaccins MenC-TT (NeisVac) et MenC-CRM (Menjugate). Seul le vaccin MenC-TT permet d'obtenir, avec une seule dose, un taux de séroprotection élevé en attendant l'âge du rappel dans la seconde année de vie. Ces résultats ont permis de modifier l'AMM de ce vaccin (NeisVac) pour autoriser un schéma de primo-vaccination réduit à une dose unique chez les nourrissons âgés de plus de 4 mois, schéma de primo-vaccination identique à celui préconisé déjà chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte [9, 10].

Vaccination coqueluche de la femme enceinte et cocooning

Tous les pays industrialisés ont axé leur politique vaccinale coqueluche sur l'objectif de protection des jeunes nourrissons de moins de 3 mois non encore protégés par la vaccination.

Le *cocooning*, qui consiste en la vaccination de l'entourage proche de ces jeunes nourrissons, est une stratégie qui a été développée en premier en France. Son efficacité reste actuellement médiocre, essentiellement du fait d'une mauvaise application des recommandations et d'une couverture vaccinale très insuffisante dans la population concernée, en particulier chez les parents.

Même si certaines études pilotes locales ont démontré la faisabilité de cette stratégie en vaccinant en maternité ou après la sortie au décours de l'accouchement [11], elle nécessite le déploiement d'efforts considérables qui ne semblent pas raisonnablement généralisables à l'ensemble du pays.

Il existe une alternative à cette stratégie qui consiste à vacciner la femme enceinte pendant le dernier trimestre de grossesse. Cette vaccination permet d'obtenir un double effet : protéger la femme enceinte et réduire son risque de transmission *post-partum*, mais également transmettre aux nouveau-nés des anticorps maternels qui lui conféreront une protection passive de quelques semaines en attendant qu'il soit vacciné.

Ce concept de vaccination *per partum* à double impact est déjà validé pour la grippe, et la France recommande la vaccination grippale de la femme enceinte depuis plusieurs années dans cet objectif [12]. Ce même concept a été appliqué depuis 2012 avec succès pour la vaccination coqueluche au Royaume-Uni, à la suite d'un pic épidémique important de coqueluche survenu en 2011 et

accompagné d'une surmortalité significative chez le jeune nourrisson par rapport aux années précédentes.

Cette stratégie a été appliquée une fois de plus "à l'anglaise" – c'est-à-dire avec une excellente couverture vaccinale, supérieure à 80 % chez les femmes enceintes – et a permis de confirmer la très bonne tolérance du vaccin dans cette population et de démontrer son importante efficacité chez le jeune nourrisson (environ 90 %) [13, 14].

Vaccination rotavirus et invaginations intestinales aiguës (IIA)

Les vaccins rotavirus de seconde génération Rotarix et RotaTeq ont tous les deux obtenu une AMM européenne en juin 2006. Le CTV via le HCSP donnera trois avis successifs concernant ces vaccins :

>>> Le premier avis, en 2006, conclut à l'absence de recommandation universelle avec comme principal argument la nécessité d'améliorer d'abord la prise en charge des gastro-entérites en France et de réévaluer le rapport bénéfice/risque du vaccin, avec un recul plus important sur ses effets indésirables.

>>> Le second avis de 2010 est une révision du premier avis ; il maintient l'absence de recommandation universelle avec, parmi les arguments retenus, l'absence d'impact sur la mortalité par gastro-entérite à rotavirus, la révélation d'un signal d'alerte sur un risque d'IIA post-vaccinale et le problème de la présence d'ADN de circovirus porcin dans les préparations vaccinales.

>>> Le troisième avis, en 2013, propose une recommandation universelle de vaccination rotavirus chez le nourrisson, avis soutenu cette fois-ci par les données épidémiologiques concernant le poids des infections à rotavirus, les démonstrations

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

multiples et univoques de l'impact épidémiologique bénéfique de la vaccination dans les pays ayant utilisé ce vaccin, la démonstration d'une immunité de groupe et la mesure d'un taux faible de risque d'IIA post-vaccinale estimé entre 1 et 6 cas pour 100 000 vaccinés, soit un taux très inférieur à celui retrouvé avec le premier vaccin rotavirus RotaShield qui avait mené à son retrait [14]. Cet avis sera, d'une certaine manière, contredit par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui jugera, dans ses avis successifs de 2014 et 2015, le service médical rendu comme "insuffisant" pour les deux vaccins Rotarix et RotaTeq, interdisant tout espoir d'obtenir un prix de remboursement par l'Assurance Maladie [15, 16].

C'est finalement en avril 2015 que le coup de grâce tombera avec un rapport du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) émanant de l'ANSM, qui analysera les données d'effets indésirables déclarés en France entre 2006 et 2014. Bien que le taux de notification des IIA dans les 7 jours suivant la vaccination rotavirus soit trouvé conforme aux estimations établies par les études publiées et dûment mentionnées dans l'AMM des vaccins et dans l'avis du HCSP, c'est la révélation de deux décès par IIA survenus après vaccination qui conduira le CTPV à estimer que le taux de notification est "préoccupant", à souligner la gravité de ces cas d'invagination et à "s'interroger" sur le bien-fondé de la recommandation du HCSP [17].

Les termes de ce rapport officiel conduiront le CTV à donner en urgence un avis de suspension de la recommandation de vaccination rotavirus en France.

Malgré ce rapport qui a été communiqué aux autorités européennes, aucun autre pays à ce jour – européen ou extra-européen – ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle du nourrisson, n'a confirmé la justesse de

la décision française et remis en cause sa politique vaccinale, au contraire [18]. On peut en effet s'interroger sur la qualité des données de ce rapport et de leur interprétation.

>>> Les deux décès sont survenus avant 2013, et ont été rapportés avec retard à la pharmacovigilance ; ils n'ont donc pas pu être analysés par le CTV lors de la publication de son avis de recommandation en 2013.

>>> Sur ces deux décès, un seul peut être raisonnablement attribué à la vaccination rotavirus étant survenu dans les 7 jours suivant la première dose de vaccination, période où le risque est maximal. Cependant, l'autopsie a retrouvé l'existence d'un mésentère commun complet, pouvant à lui seul expliquer la survenue de l'IIA. Le second est survenu plus de 7 jours après la troisième dose de vaccin, situation où le risque d'IIA post-vaccinale n'a pas été établi.

>>> Enfin et surtout, dans les deux cas, un retard au diagnostic majeur (plus de 48 heures) explique à lui seul, et de façon évidente, l'évolution fatale.

À ce stade, la situation semble pour le moment bloquée en France pour revenir sur l'avis du HCSP et mettre en place une vaccination rotavirus universelle chez le nourrisson, et une réévaluation scientifiquement irréprochable des données françaises de pharmacovigilance semble un préalable indispensable.

Cela dit, bien que faible, le risque d'IIA existe bien après vaccination rotavirus, et les questions soulevées sont celles de notre capacité à accepter un tel risque, même minime, dans l'état actuel de défiance d'une partie grandissante de notre population vis-à-vis des vaccinations et notre capacité à améliorer la prise en charge des IIA en général, qu'elles soient post-vaccinales ou spontanées.

Impact de la vaccination pneumococcique 13-valente (PCV13)

L'impact du vaccin pneumococcique 13-valent a été largement démontré en France et ailleurs, et rapporté l'an passé par Antoine Bourrillon dans cette même revue. L'équipe française d'ACTIV, par ses réseaux d'études et de surveillance et ses observatoires, confirme ces informations avec des données supplémentaires.

Les résultats des 13 années de l'enquête de surveillance, réalisée par ACTIV sur le portage nasopharyngé du pneumocoque chez les patients présentant une otite moyenne aiguë, ont été récemment publiés [19]. Le groupe comporte 121 pédiatres, qui ont rassemblé un total de 7 991 patients. Il a été ainsi possible d'analyser la fréquence du portage et surtout les sérotypes de pneumocoque retrouvés pendant trois périodes consécutives : 2001-2006, soit la période précédant la mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée 7-valente (PCV7) ; 2006-2010, soit pendant la période d'utilisation du PCV7 ; puis 2012-2014, après la mise en place de la vaccination PCV13 (la période 2010-2011 étant considérée comme une période de transition). Cette étude montre bien l'efficacité initiale du PCV7 sur les sept sérotypes vaccinaux, mais elle montre également ensuite le phénomène d'échappement rapide avec le remplacement sérotypique qui a considérablement réduit l'impact potentiel de ce vaccin sur les infections invasives. La bonne nouvelle est que, depuis l'utilisation du PCV13, les six sérotypes vaccinaux de remplacement dont la fréquence était montée à 21 % sous PCV7 a chuté depuis le PCV13 à 3,5 %, témoignant de l'impact fort de ce vaccin sur le portage. La conséquence de cette évolution sérotypique a été la réduction importante du portage des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline,

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

qui est passé de 67 % en 2001 à 33 % en 2014 [19].

L'étude de Varon *et al.* a analysé l'évolution des sérotypes associés aux infections invasives pneumococciques chez l'enfant de moins de 2 ans, en comparant la période 2008-2009 avant la vaccination PCV13 à la période 2012-2013 [20]. La méthode consiste à comparer la fréquence de représentativité des sérotypes pneumococciques au cours des infections invasives par rapport à leur fréquence retrouvée dans le portage pharyngé. Cela permet de déterminer une surreprésentation éventuelle des sérotypes dont l'*odds ratio* est supérieur à 1, attestant ainsi du pouvoir invasif de ces souches (*disease potential*). On observe depuis 2011 une disparition des sérotypes invasifs 7F, 3, 1 et 19A, témoignant de l'impact du PCV13 sur les sérotypes de remplacement particulièrement invasifs. Actuellement, seul persiste le sérotype 24 F.

Impact des recommandations sur les prescriptions d'antibiotiques en pédiatrie

L'étude de Sellam *et al.* a analysé les prescriptions d'antibiotiques par 27 pédiatres du réseau ACTIV pendant une période de 5 mois, entre octobre 2013 et février 2014 [21]. Cela représente un total de plus de 52 000 consultations dont 10,4 % seulement ont conduit à une prescription d'antibiotique, et dans 72 % des cas pour otite moyenne aiguë. L'amoxicilline a représenté 71 % des prescriptions d'antibiotique contre seulement 6,4 % pour les céphalosporines orales.

Ces résultats sont très encourageants, et montrent le bon respect des recommandations actuelles par les pédiatres, en particulier l'absence de prescription

d'antibiotiques pour les infections virales comme les rhinopharyngites et bronchites. Ces résultats ont cependant été comparés aux prescriptions des médecins généralistes à partir des données de l'IMS Health. Les résultats sont nettement moins bons puisque 21 % des consultations conduisent à une antibiothérapie dont 25 % seulement pour otite moyenne aiguë, l'amoxicilline représente 28 % des prescriptions antibiotiques, et les céphalosporines représentent encore presque 20 %.

Ces résultats démontrent que l'effort en termes de prescription doit être poursuivi et amplifié si l'on veut espérer à terme une réduction réelle et durable de l'antibiorésistance dans notre pays.

Bibliographie

1. <http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>
2. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>
3. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1983_Impact_Vaccination_SerogroupeB_Saguenay.pdf
4. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1975_Securite_Vaccin_Meningocoque_B.pdf
5. McNAMARA LA, SHUMATE AM, JOHNSON P *et al.* First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*, 2015;135:798-804.
6. KHATAMI A, SNAPE MD, WYSOCKI J *et al.* Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31:1069-1073.
7. GILL CJ, BAXTER R, ANEMONA A *et al.* Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Hum Vaccine*, 2010;6:881-887.
8. PACE D, KHATAMI A, MCKENNA J *et al.* Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomised controlled trial. *BMJ*, 2010;350:h1554.
9. POELLABAUER EM, PAVLOVA BG, FRITSCH S *et al.* Vaccine 2013 Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C®) in infants. *Vaccine*, 2013;31:3611-3616.
10. LEBOUCHER B, SENTILHES L, ABOU F *et al.* Impact of postpartum information about pertussis booster to parents in a university maternity hospital. *Vaccine*, 2012;30:5472-5481.
11. http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspa20110713_actuastategievaccinrippe.pdf
12. DONEGAN K, KING B, BRYAN P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*, 2014;349:g4219.
13. AMIRTHALINGAM G, ANDREWS N, CAMPBELL H *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014;384:1521-1528.
14. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404>
15. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13564_ROTARIX_PIC_INS_Avis3_CT13564.pdf
16. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13560_ROTATEQ_PIC_INS_Avis3_CT13560.pdf
17. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887_fr.pdf
18. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-rotavirus-RotaTeq-et-Rotarix-et-rappel-sur-la-prise-en-charge-de-l-invasion-intestinale-aigue-du-nourrisson-Point-d-Information>
19. COHEN R, VARON E, DOIT C *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*, 2015;33:5118-5126.
20. Varon E, Cohen R, Béchet S *et al.* Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*, 2015; in press.
21. SELLAM A, CHAHWAKILIAN P, COHEN R *et al.* Impact des recommandations sur la prescription en consultation de ville d'antibiotiques à l'enfant. *Arch Pediatr*, 2015;22:595-601.

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

ULTRA LEVURE®

SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745

**Il faut avoir un microbiote intestinal
pour en apprécier tous les bienfaits**



MÉDICAMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL

**Traitement symptomatique
d'appoint de la diarrhée
en complément de la réhydratation**



Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base publique des médicaments :
base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

microbiote-intestinal.fr
voyage au cœur du microbiote

BIOCODEX 

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



→ J.-P. OLIVES
Hôpital des Enfants,
CHU TOULOUSE.

Le diagnostic non invasif de la maladie cœliaque

En 2012, la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) avait proposé une procédure de diagnostic fondée sur le dosage des anticorps antitransglutaminase, anti-endomysium et le typage HLA-DQ2/DQ8 dans le but de limiter le recours à la biopsie intestinale [1] chez les patients suspects de la maladie cœliaque.

Une étude multicentrique menée en Espagne, incluant 2 177 enfants ayant une maladie cœliaque diagnostiquée par biopsie intestinale, confirme que la procédure non invasive aurait permis d'éviter l'endoscopie dans 52 % des cas et qu'elle n'expose pas au risque de surdiagnostics [2].

Chez 17 505 enfants revus rétrospectivement aux États-Unis, l'association des anticorps antitransglutaminase et anti-endomysium a été évaluée comme ayant une bonne sensibilité pour le diagnostic. Les auteurs insistent sur le fait que l'interprétation des résultats sérologiques doit être rigoureuse avant de proposer une endoscopie ou un régime sans gluten [3]. La procédure est également validée positivement chez 286 sujets asymptomatiques [4].

Dans les pays défavorisés, le typage génétique n'étant pas disponible, le recours à la biopsie intestinale est toujours nécessaire si le résultat du dosage des anticorps antitransglutaminase est supérieur à la normale [5].

En 2014, dans un éditorial rédigé pour le Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP), nous avons souligné que ces recommandations européennes n'apportaient pas réellement à une simplification de la procédure de diagnostic, et que le nombre d'endoscopies ne serait pas significativement diminué eu égard au grand nombre d'enfants mis au régime sans gluten trop rapidement sans respect de la procédure [6].

Intolérance au gluten : uniquement la maladie cœliaque ?

Depuis toujours, il existe un véritable engouement dans les pays industrialisés pour les régimes d'éviction, et tout récemment le régime sans gluten est devenu plus qu'un phénomène de mode. Il a atteint le niveau d'un véritable problème de société avec d'énormes enjeux économiques, et pose un réel problème de santé publique. Les allégations et prétendus bienfaits pour la santé sont largement diffusés par les médias, et les produits sans gluten sont de plus en plus nombreux et facilement accessibles.

En Europe, la croissance du marché des produits sans gluten est estimée à 10,4 % par an dans les 5 prochaines années. Aux États-Unis, 100 millions d'Américains consomment des produits sans gluten chaque jour, ce qui représente un marché de 4,6 milliards de dollars, qui devrait atteindre 7,6 bil-

lions en 2020 (soit 7 600 milliards de dollars) [7].

À ce jour, deux pathologies sont clairement définies chez l'enfant comme étant en relation avec l'ingestion du gluten : la maladie cœliaque et l'allergie au blé. Cependant, comme chez l'adulte, de nombreux enfants qui souffrent de troubles fonctionnels intestinaux (ballonnements postprandiaux, douleurs abdominales, diarrhée) voient leurs symptômes améliorés par la diminution ou la suppression du gluten dans leur alimentation. Parmi ces sujets, un certain nombre présente sûrement un syndrome de l'intestin irritable (SII) [8]. Sa physiopathologie reste encore mal définie, mais la régulation de la motricité et la nature du régime alimentaire sont certainement des facteurs prépondérants.

Chez l'adulte, une nouvelle entité a été individualisée : l'hypersensibilité au gluten non cœliaque (HSGNC) [9-11]. Elle est caractérisée par la présence de symptômes digestifs semblables à ceux du SII, mais aussi extradiigestifs (asthénie, arthralgies, myalgies, céphalées), en relation avec l'ingestion du gluten chez des sujets ne souffrant ni de

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

maladie cœliaque ni d'allergie au blé. Les sujets affirment une amélioration spectaculaire de leurs symptômes après la suppression du gluten.

L'HSGNC est donc maintenant classée comme une affection faisant partie des maladies induites par l'ingestion de gluten [12]. La réalité de l'HSGNC est cependant controversée, sa physiopathologie n'est pas connue, et son existence chez l'enfant reste à démontrer; le sujet a fait l'objet d'une littérature foisonnante en 2015 [13-17]. Prédisposition génétique, stigmates d'auto-immunité, forme mineure de maladie cœliaque, allergie alimentaire à médiation lymphocytaire? Toutes les hypothèses ont été soulevées. Actuellement, il n'existe aucun marqueur spécifique clinique, immunologique, allergologique ou endoscopique de cette pathologie.

À ce jour, un seul consensus se dégage: l'HSGNC est un diagnostic d'élimination. La maladie cœliaque et l'allergie immédiate au blé doivent avoir été écartées (dosage des anticorps IgA antitransglutaminase et anti-endomysium normaux en l'absence de déficit en IgA, anticorps IgG antitransglutaminase non augmentés, biopsie duodénale sans signes de maladie cœliaque et tests allergologiques négatifs). Surtout le diagnostic d'HSGNC n'est confirmé que s'il y a une amélioration nette des symptômes lors de l'éviction du gluten et une réapparition lors de sa réintroduction au cours d'un test en double aveugle contrôlé contre placebo [18]. Des études multicentriques respectant ces critères sont indispensables pour préciser le rôle délétère du gluten dans cette affection.

Malheureusement, compte tenu du nombre croissant d'enfants mis spontanément – sans examen préalable – à un régime sans gluten, le démantèlement des maladies possiblement liées à l'ingestion de gluten risque d'être compliqué et de prendre beaucoup de temps.

Biothérapies des maladies inflammatoires intestinales: bientôt des génériques?

Le brevet du Remicade (anticorps anti-TNF) a expiré le 14 février 2015. Le marché s'est ouvert à la concurrence de copies avec la commercialisation des premiers biosimilaires en 2015. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu à la similarité entre infliximab biosimilaire et Remicade, même si les molécules ne sont pas totalement identiques. Deux biosimilaires, Inflectra® et Remsima®, ont déposé des dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

L'ESPGHAN a pris position sans pouvoir faire de véritables recommandations [19]. Le GFHGNP, compte tenu de l'ensemble de ces données, propose dans un article à paraître prochainement:

- il existe une équivalence thérapeutique entre infliximab biosimilaire et princeps;
- les contraintes légales actuelles imposent au prescripteur de renouveler le traitement avec le même médicament biologique. Tout traitement *de novo* peut être commencé avec un biosimilaire;
- toutes les administrations de spécialité à base d'infliximab doivent être tracées dans le dossier du patient afin d'améliorer la sécurité autour de ces thérapeutiques;
- il est recommandé de tenir un registre.

Helicobacter pylori: qui traiter? On enfonce le clou!

Doivent être traités les enfants qui, en raison de symptômes évocateurs, ont eu une endoscopie montrant un ulcère gastrique ou une gastrite associée à la présence d'*Helicobacter pylori* sur les biopsies. Un traitement d'éradication est dans ce cas recommandé pendant 10 à 14 jours. Le contrôle de l'éradica-

tion doit être fait 4 à 8 semaines après la fin du traitement, au moyen d'un test fiable et non invasif (*breath test* à l'urée C13), si disponible. *A contrario*, un test thérapeutique "à l'aveugle" face à des symptômes dyspeptiques ou une sérologie positive n'est pas recommandé [20].

Pour les anglophones

À lire en complément de ce résumé: une revue des principales avancées en gastroentérologie pédiatrique de ces 5 dernières années, parue dans les *Archives of Diseases in Childhood*, qui met particulièrement l'accent sur l'infection à *Helicobacter pylori*, l'œsophagite à éosinophiles, la maladie cœliaque et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [21].

Bibliographie

1. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABÓ IR *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:136-160.
2. DONAT E, RAMOS JM, SÁNCHEZ-VALVERDE F *et al.* SEGHPN Working Group on Coeliac Disease. Espghan 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation through a retrospective Spanish multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015 May 25. [Epub ahead of print]
3. GIDREWICZ D, POTTER K, TREVENEN CL *et al.* Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*, 2015;110:760-767.
4. TROVATO CM, MONTUORI M, ANANIA C *et al.* Are ESPGHAN "Biopsy-Sparing" Guidelines for Celiac Disease also Suitable for Asymptomatic Patients? *Am J Gastroenterol*, 2015;110:1485-1489.
5. PAUL SP, MAZHAR H, SPRAY CH. Applicability of the New ESPGHAN Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease in Children from Resource Limited Countries. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015;25:455-457.
6. OLIVES JP, LAMIREAU T, RUEMMLE F. Groupe francophone d'hépatologie gastroentérologie et nutrition pédiatrique (GFHGNP). Nouvelles recommandations européennes pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2014;21:241-244.

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

15

Pour traiter les maladies respiratoires du nourrisson
et de l'enfant avec des aérosols-doseurs



**Remboursé
par
la Sécurité
Sociale**

VORTEX®

CHAMBRE

D'INHALATION



Embout buccal transparent

pour un contrôle visuel facile de
l'aérosol

**Chambre métallique
antistatique**

favorise un dosage fiable

Adaptateur universel

Convient à tous les aérosols doseurs
courants

Prescrivez le matériel PARI et
précisez « aucune substitution »

**Masques ludiques,
souples et adaptés**

Marie La Coccinelle (0-2 ans)
Félix La Grenouille (2 ans et plus)

VORTEX® Chambre d'inhalation

avec masque « Coccinelle » (0-2 ans)

Code ACL 3401099592532

avec masque « Grenouille » (2 ans et plus)

Code ACL 3401099592303

Les résultats d'études démontrent que la chambre d'inhalation VORTEX® délivre
Une dose pulmonaire élevée combinée à une faible dose pharyngée *

* Source : Laube B et al. 2011; Eur Respir J; 37(6): 1308-31; Goncalves TM et al. 2012; J Aerosol Med Pulm Drug Deliv; 26(4):223-7

Dispositifs médicaux de classe II a.

Pour toute question, contactez-nous à l'adresse suivante: infos.pari-pulmomed@pari.com

www.pari.com/fr

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?

Atteintes respiratoires précoces et conséquences à moyen et long terme



→ C. MARGUET

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

Des fonctions altérées dès le plus jeune âge pour des raisons multifactorielles

Il est maintenant établi que les enfants ayant un syndrome obstructif sévère à 7 ou 9 ans conservent cette obstruction bronchique toute leur vie, et sont de plus à risque de BPCO précoce. L'évolution des fonctions respiratoires de 1 mois à 18 ans ont été rapportée chez 241 enfants australiens [1]. Dans cette étude australienne, les facteurs associés à une obstruction persistante sur les petites voies aériennes étaient le tabac pendant la grossesse, le tabagisme maternel, l'atopie détectée précocement et le fait d'être une fille, ainsi qu'une diminution des débits bronchiques précoces. Mais, à l'inverse, le non contrôle de l'asthme n'avait aucune influence sur la dynamique des fonctions respiratoires. La conclusion est que des facteurs environnementaux et génétiques jouent sur le devenir du capital respiratoire.

Cette étude, très pertinente, doit cependant être considérée – à l'égard de ses faiblesses – comme une analyse essentiellement sur les petites et moyennes voies aériennes (DEM 25-75) rapportée à la CRF, mesure peu pratiquée en routine et qui limite la comparaison avec d'autres études. La vitesse de croissance pondérale précoce [2] favorise

une élévation des débits et des volumes (CVF) pendant l'enfance, comme le montre une étude récente sur plus de 9000 enfants suivis de 3 mois à l'adolescence. Cependant, une vitesse de croissance pondérale rapide augmente le risque d'asthme et d'hyperréactivité bronchique chez le jeune enfant.

1. Les séquelles morphologiques des bronches sont indépendantes de l'inflammation cellulaire à un instant donné

Le remodelage bronchique, la vascularisation et l'inflammation cellulaire des voies aériennes et tissulaires ont été étudiés chez 49 nourrissons et jeunes enfants ayant un asthme sévère. Lezmi *et al.* [3] les ont catégorisé en moins de 3 ans, entre 3 et 6 ans, et ont comparé leurs résultats avec leur étude antérieure menée chez des grands enfants. Les principaux résultats montrent que l'évolution entre le remodelage qui pourrait expliquer la persistance du syndrome obstructif fonctionnel et l'inflammation, probablement plus en rapport avec les symptômes, évolue différemment et indépendamment. Cela rejoint les conclusions des auteurs de l'étude longitudinale sur les fonctions respiratoires. Seule l'atopie détectée précocement est associée à un épaississement du muscle lisse, confirmant son statut de facteur de sévérité

2. Âge gestationnel (terme) et croissance pondérale rapide, bronchodysplasie pulmonaire

Des facteurs de risque de siffler précocement et de développer un asthme : dans une large méta-analyse regroupant 147 000 nourrissons européens [4], les auteurs se sont intéressés aux facteurs associés à la survenue de sibilants et d'asthme. Ils ont tenu compte des facteurs de confusion tels l'allaitement maternel, le tabagisme maternel et les infections respiratoires récurrentes. La prévalence de l'asthme du jeune enfant était de 31 % et celle de l'asthme de 12,8 % ; ces chiffres sont proches des données françaises. Ainsi, être un prématuré qui grossit vite multiplie par 4,4 le risque d'être asthmatique avant 3 ans. Le risque est multiplié par 1,34 et 1,4 pour l'asthme du nourrisson et l'asthme de l'enfant respectivement s'il est prématuré. Le lien existe avec un petit poids de naissance, mais se révèle faible (risque multiplié par 1,1) comparé à celui de l'âge gestationnel.

La dysplasie bronchopulmonaire n'est pas analysée dans cette étude, mais une

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

revue très complète publiée récemment [5] confirme que la BDP est un facteur de risque de siffler plus fréquemment avant 2 ans et avant 6 ans, de consommer plus de bronchodilatateurs; qu'ils sont plus distendus, distension améliorée par la mise en place d'un traitement par CSI, hypothéquant une récupération partielle de leur maladie des petites voies aériennes. Les mêmes auteurs rappellent que ces patients sont plus à risque de développer une maladie obstructive des voies aériennes à tous les âges de la vie.

Peut-on prévenir la BDP par une utilisation précoce de la corticothérapie inhalée chez le prématuré ?

Bessler *et al.* [6] ont mené une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, chez des prématurés de 23-27 SA, qui ont reçu dans les 12 premières heures un traitement par budésonide, de 800 mg/24 h, administré par une chambre d'inhalation de 110 mL, soit avec un masque facial, soit sur le ventilateur. Le critère principal était composite, mortalité et/ou BDP à 36 SA. L'administration précoce de ce CSI diminue de 30 % le risque de mortalité/BDP, mais les auteurs modèrent leurs résultats car la mortalité augmente dans le groupe traité et les BDP diminuent, avec une interaction qui n'a pas pu être éliminée. Le traitement diminue de 52 % le nombre de réintubation et de 54 % l'opération du canal artériel. En revanche, autant d'enfants ont été traités par corticothérapie systémique dans les deux groupes, bien que peu discuté, relatif le bénéfice du traitement inhalé.

En conclusion, cette étude apporte pour la première fois des éléments intéressants sur l'utilisation de la corticothérapie inhalée précoce chez ces prématurés à haut risque de maladie respiratoire sans pouvoir le recommander.

Conduire au mieux la prise en charge de l'asthme : place du web

L'ACT (*Asthma control test*) ou la mesure du FeNO (*Fractional exhaled nitric oxide*) peuvent-elles être un plus ? Une étude néerlandaise ont randomisé des enfants âgés de 10 ans en moyenne en trois groupes : un groupe avec une autoévaluation mensuelle *online* de l'ACT, un groupe via une mesure du FeNO avec le suivi tous les 4 mois et un groupe avec un suivi quadrimestriel uniquement [7]. Si cette étude montre en filigrane qu'il est difficile d'obtenir une amélioration de tous les critères liés au contrôle total, elle montre que l'autoévaluation mensuelle de l'ACT permet de diminuer les doses de CSI, et augmenter la fréquence des contacts avec les soignants. En parallèle, le *monitoring* du FeNO avec un seuil de 25 ppb n'apporte pas d'amélioration, comme l'ont déjà démontré les précédentes études, un argument de plus pour cesser les mesures ambulatoires itératives et coûteuses pour les parents.

Corticothérapie inhalée et croissance

Le bon CSI à la bonne dose et pour une bonne indication et... une surveillance indispensable.

D.B. Allen [8], dans une revue, rappelle les mécanismes freinateurs multiples et insiste sur les deux points majeurs que sont le passage systémique par voie pulmonaire (taille des particules) et par voie orale (biodisponibilité digestive). Ainsi, le changement de gaz CFC pour HFA actuellement utilisé a diminué la taille des particules de la béclo-métasone (BDP) de presque un tiers, et a peu modifié celle de la fluticasone (FP). La BDP a une forte biodisponibilité par voie digestive (25-40 %) suivi par le budésonide (BUD) (10 %), alors que la FP et la ciclesonide étaient < 1 %. Dans

un schéma très pédagogique, il montre que les effets attendus de passage systémique sont, par ordre décroissant, la BDP-HFA largement en tête, suivi de BUD poudre, puis FP HFA et FP poudre.

Pruteanu *et al.* [9] rapportent une analyse systématique de trois études (n = 728 enfants) industrielles avec la mesure de la taille par stadiométrie sur 1 an. Les trois molécules sont FP, ciclesonide et mométasone. Les résultats montrent un effet minime (-0,20 cm/an) bien que statistiquement significatifs, mais également un effet-dose. En conclusion, bien que les interprétations sur le ralentissement de la croissance font débat (-1,1 cm en moyenne à l'âge adulte est-elle significative et uniquement attribuable au traitement?), il est indispensable de respecter les équivalences de doses proposées qui tiennent compte de ces propriétés pharmacologiques et de la dose minimale efficace.

Le choix du CSI dépend des indications (AMM, fines particules pour les petites voies aériennes, etc.). Si un ralentissement de la croissance est constaté, il faut évaluer les propriétés du CSI (molécule + système) prescrit et en changer.

Les bronchiolites aiguës du nourrisson

L'Académie américaine de Pédiatrie a publié en octobre 2014 [10] ses recommandations, avec essentiellement l'autorisation de traitements de supports (oxygénothérapie, alimentation entérale) et ne pas administrer de bronchodilatateurs (adrénaline, salbutamol), de sérum hypertonique salé aux urgences, de kinésithérapie et de corticoïdes. En revanche, la porte était laissée ouverte à une utilisation du sérum hypertonique en hospitalisation.

Deux études récentes mettent à mal le recours au sérum salé hypertonique en hospitalisation :

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

>>> La première est anglaise [11], réalisée chez 317 nourrissons, randomisée en ouvert, ne montre aucune amélioration sur la réduction du temps d'hospitalisation (médiane de 88 h), sur le transfert en unité de réanimation ou de soins continus, ou de réadmission.

>>> La seconde est rétrospective appariée cas-témoins aux États-Unis [12], avec plus de 900 nourrissons par bras. Ils ont reçu également de façon quotidienne en hospitalisation du sérum hypertonique 3 %. Il existe une réduction de 1/3 des séjours > 4 jours, seul effet noté, mais ne réduit pas la durée d'hospitalisation moyenne. Paradoxalement, une méta-analyse [13], récemment publiée, conclut en faveur de l'utilisation du sérum hypertonique 3 %, avec une réduction de 20 % des hospitalisations (*sic*) et une diminution de 0,45 jours d'hospitalisation. Les auteurs ont l'honnêteté de nuancer leurs résultats, compte tenu de la grande hétérogénéité des études et de la difficulté à les comparer. En effet, leurs conclusions vont à l'inverse des études récentes, réalisées avec un calcul approprié du nombre de patients nécessaire.

Dans tous les pays, faire appliquer les recommandations est difficile. Les Gallois [14] rapportent leur expérience après diffusion personnalisée et simplifiée des recommandations (poster dans les lieux d'urgences, résumé de poche, feuille d'information aux parents). Ils constatent une amélioration modeste de 10 % à 20 % selon les actions évaluées (observance générale, prescription des examens complémentaires...).

Le seuil de l'hypoxémie justifiant d'un apport d'oxygène reste assez discuté [15]. Il est de 90 % dans les recommandations américaines.

Les Anglais ont étudié les seuils de 90 % et 94 % de la SpO₂ % pour administrer de l'O₂. Ils ont randomisé 615 nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois

(21 semaines en moyenne), hospitalisés et suivis par des oxymètres "classiques" et "modifiés", ces derniers affichant 95 % dès que la SPO₂ % était > 90 %. Les infirmières avaient pour consigne de supplémenter si la SPO₂ % < 94 %. Les résultats de cette étude montrent que la durée d'hospitalisation était raccourcie de 10 h (50,9 vs 40,9 h) dans le groupe modifié, avec une évolution comparable pendant le premier mois et un avis de retour à la normale équivalent par les parents. La durée de supplémentation en O₂ était plus courte de presque 20 h dans le groupe modifié, ce qui peut apparaître attendu. Si ces résultats sont utiles dans un contexte de difficultés à supplémenter les enfants en O₂ et confortent l'avis de l'OMS, quelles conséquences pour nos pratiques ? Les enfants admis n'étaient pas très malades au regard de la description des populations, et 48 % ont désaturé secondairement. Alors que les prises en charges ciblent à diminuer le travail respiratoire (VNI, lunettes à haut débit), le design et la question posée par cette étude interrogent sur le fait de laisser des jeunes nourrissons avec une hypoxémie à 90 %, mais reposent clairement la question du seuil, celui de 92 % étant défendu régulièrement.

Enfin, les Finlandais [16] ont réalisé une étude randomisée sur l'efficacité des corticoïdes oraux dans les infections à RV, qui s'avère négative contrairement à leur précédente publication. L'efficacité n'est constatée que chez ceux dont la charge virale est la plus importante, critère difficile à évaluer et en clinique et dont la mesure n'est pas standardisée, affaiblissant leur conclusion.

Un épisode de bronchiolite aiguë reste cependant un événement important [17] comme le montre une étude norvégienne, qui constate une altération de la qualité de vie ressentie 9 mois après, soit à l'âge de 1 an, comparativement aux nourrissons sans aucun facteur

de risques. Ainsi, le fait d'avoir eu une bronchiolite, de l'eczéma, et d'avoir des antécédents d'atopie ou d'asthme familial influe sur la qualité de vie. Ces faits sont à prendre en compte dans la prise en charge globale des parents.

Virus, bactéries et asthme : le rhinovirus, majeur mais pas monopolistique

Bonnelykke *et al.* [18] ont étudié de nouveau la cohorte de Copenhague (COPSAC), et montrent une relation entre la survenue d'un asthme à 7 ans et une infection à VRS, rhinovirus, coronavirus et autres virus, mais aussi avec les bactéries potentiellement pathogènes que sont le pneumocoque, *Moraxella catarrhalis* et *Hæmophilus influenzae*. Ce risque est augmenté de 2,58 à 5,07 selon les pathogènes. En revanche, ce lien ne résiste pas à l'analyse multivariée où seul le nombre d'épisodes apparaît comme facteurs de risque d'avoir un diagnostic d'asthme à 7 ans. Autrement dit, l'asthme à 7 ans est indépendant du facteur déclenchant microbiologique.

Ces résultats trouvent confortés avec l'étude de Lezmi *et al.* [3], citée ci-dessus, qui montrait une indépendance entre l'inflammation (épisode aiguë) et le remodelage bronchique (conséquences des épisodes répétés ?). Les rhinovirus restent cependant une cible privilégiée pour comprendre le devenir de l'asthme [19]. Les progrès en biologie moléculaire ont montré que les HRV-A et C étaient les plus fréquemment isolés chez les patients symptomatiques, le HRV-B ayant *a priori* moins de facteurs de virulence. La différence majeure entre le A, B d'une part et les C, d'autre part, est la différence de leur récepteur. L'analyse des anticorps montre cependant que la majorité des enfants ont des anticorps anti-HRV-A, et d'autres études avaient montré que les exacerbations sévères étaient en lien avec HRV-C.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Une étude australienne [20] a suivi une soixantaine d'enfants, âgés de 5 à 12 ans, pendant 10 semaines avec une recherche de virus deux fois par semaines. La prévalence du portage est de 25 %, et est accompagnée de symptômes respiratoires confirmant l'impact pathogène de ces virus. Les trois types de virus, avec une prédominance de RV-A, sont détectés sans différence de conséquences cliniques. Ces résultats, variables d'une étude à l'autre, pourraient dépendre de l'hôte et des lieux géographiques.

De façon intéressante, le lien entre virulence du RV et allergie ont été démontré via les cellules dendritiques qui expriment le récepteur majeur des IgE [19, 21], et une étude récente a montré que l'administration de 3 mois d'omalizumab [21] diminuait les exacerbations saisonnières (septembre) attribuées au RV. Cette étude, réalisée aux États-Unis, n'a pas de prolongations cliniques évidentes pour des raisons de bénéfice/coût. Un traitement par CSI pendant les périodes estivales diminuent également le risque d'exacerbations au mois de septembre. Cependant, elle démontre l'interaction entre les facteurs déclenchants viraux et les IgE, sans que la notion de terrain atopique soit indispensable.

Bibliographie

1. TURNER S, FIELDING S, MULLANE D *et al.* A longitudinal study of lung function from 1 month to 18 years of age. *Thorax*, 2014;69:1015-1020.
2. SONNENSCHIN-VAN DER VOORT AM, HOWE LD, GRANELL R *et al.* Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1435-1443 e7.
3. LEZMI G, GOSSET P, DESCHILDRE A *et al.* Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192:164-171.
4. SONNENSCHIN-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.
5. ISLAMI F, WARD EM, JACOBS EJ *et al.* Potentially preventable premature lung cancer deaths in the USA if overall population rates were reduced to those of educated whites in lower-risk states. *Cancer Causes Control*, 2015;26:409-418.
6. BASSLER D, PLAVKA R, SHINWELL ES *et al.* Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*, 2015;373:1497-1506.
7. VOOREND-VAN BERGEN S, VAESSEN-VERBERNE AA, BRACKEL HJ *et al.* Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2015;70:543-550.
8. ALLEN DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr*, 2015;166:463-469.
9. PRUTEANU AI, CHAUHAN BF, ZHANG L *et al.* Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev*, 2015;16:51-52.
10. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014;134:e1474-e1502.
11. 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.
12. FLORIN TA, BYCZKOWSKI T, RUDDY RM *et al.* Utilization of nebulized 3% saline in infants hospitalized with bronchiolitis. *J Pediatr*, 2015;166:1168-1174 e2.
13. ZHANG L, MENDOZA-SASSI RA, KLASSEN TP *et al.* Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2015;136:687-701.
14. MURCH H, OAKLEY J, PIERREPOINT M *et al.* Using multifaceted education to improve management in acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 2015;100:654-658.
15. CUNNINGHAM S, RODRIGUEZ A, ADAMS T *et al.* Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet*, 2015;386:1041-1048.
16. JARTTI T, NIEMINEN R, VUORINEN T *et al.* Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:691-698 e9.
17. ROLFSJORD LB, SKJERVEN HO, BAKKEHEIM E *et al.* Children hospitalised with bronchiolitis in the first year of life have a lower quality of life nine months later. *Acta Paediatr*, 2015;104:53-58.
18. BONNELYKKE K, VISSING NH, SEVELSTED A *et al.* Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:81-86 e4.
19. GERN JE. How rhinovirus infections cause exacerbations of asthma. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:32-42.
20. TOVEY ER, STELZER-BRAID S, TOELLE BG *et al.* Rhinoviruses significantly affect day-to-day respiratory symptoms of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:663-669 e12.
21. TEACH SJ, GILL MA, TOGIAS A *et al.* Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*, 2015 Oct 23. [Epub ahead of print]

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

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en allergologie ?



→ **G. DUTAU**
Pédiatre – Pneumologue –
Allergologue, TOULOUSE.

Notre environnement actuel nous expose à davantage d'allergènes, mais aussi à des modes de vie pouvant retentir sur l'expression de notre code génétique. L'épigénétique nous apprend que certaines de nos conditions de vie peuvent modifier notre code génétique en accord avec la théorie hygiéniste de l'allergie [1]. Parmi d'autres, cette revue aborde quelques faits cliniques et biologiques que les pédiatres doivent connaître.

Existe-t-il des phénotypes des allergies alimentaires ?

Il est utile de préciser les phénotypes des maladies fréquentes comme l'asthme, les rhinites allergiques, ou surtout les allergies alimentaires. L'individualisation de ces phénotypes est intéressante dans un but diagnostique, thérapeutique et pronostique. À titre d'exemple, le pronostic de l'asthme viro-induit de l'enfant d'âge préscolaire est en général favorable plus tard dans la vie. Un autre phénotype d'asthme allergique est celui où les symptômes persistent à l'adolescence. Un autre phénotype qui présente des communautés avec l'asthme sévère est le phénotype d'asthme allergique avec comorbidités (polysensibilisations et polyallergies, dermatite atopique, rhinite allergique, syndrome

dermorespiratoire). Enfin, compte tenu de l'augmentation de la fréquence des allergies alimentaires, il existe un phénotype d'asthme associé à une ou plusieurs de ces allergies, en particulier à l'arachide et aux fruits à coque [2].

Autre question : est-il possible de décrire des phénotypes pour les allergies alimentaires ? Ces pathologies sont polymorphes par leurs mécanismes (IgE-dépendants ou non), les innombrables allergènes impliqués, les aliments en cause (souvent multiples), l'existence de comorbidités (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique), les facteurs de déclenchement (effort, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteur de la pompe à protons, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants), le seuil réactogène au cours des tests de provocation (TPO), etc. Parmi 5 276 nourrissons âgés de 11 à 15 mois, Peters *et al.* [3] ont décrit cinq possibilités de phénotypes d'AA chez l'enfant : sans maladie allergique (71 %) ; atteintes de dermatite atopique sans sensibilisation alimentaire (16 %) ; uniquement allergie à l'œuf (8 %) ; atteinte d'allergies multiples principalement à l'arachide (3 %) ; atteinte d'allergies multiples principalement à l'œuf (2 %). Parmi les facteurs risque d'allergie alimentaire, les auteurs indiquent le sexe masculin et la prématurité.

Deschildre *et al.* [4] insistent sur les variations liées au type d'aliments : les allergies au lait de vache et à l'œuf guérissent beaucoup plus fréquemment que l'allergie à l'arachide qui est souvent sévère. La nature des symptômes cliniques intervient aussi :

- le syndrome d'allergie orale à la noisette (SAO) est considéré comme un symptôme léger à modéré dans la plupart des cas ; mais dans la description initiale d'Amlot et Lessof [5], au moins 10 % des SAO s'accompagnaient de symptômes systémiques, surtout si le sujet continuait à consommer l'allergène ;
- l'AA (en particulier à l'arachide), souvent associée à un asthme non ou mal contrôlé, est un phénotype sévère¹ ;
- l'AA avec allergies multiples aux aliments et aux pneumallergènes est également un phénotype préoccupant.

Utilisant une analyse en *cluster*² et un test de provocation par voie orale, Just *et al.* [6] ont isolé trois groupes indépendants chez 247 patients sensibilisés ou allergiques à l'arachide :

¹ L'asthme associé à l'AA est un facteur de gravité de l'AA (la plupart des AA mortelles ou presque mortelles (*near fatale*). Tout asthme associé à une AA (en particulier à l'arachide) doit être contrôlé de façon optimale. Inversement, au cours de l'asthme nécessitant une admission en réanimation, le facteur de gravité le plus important est la présence d'une AA (*odds ratio* > 6).

² L'analyse de *cluster* identifie des groupes d'observations relativement homogènes pour la similarité des caractères sélectionnés. <http://www.solutionstat.ca/plans%20de%20cours/Plan%20de%20cours%20-%20Cluster.pdf> (consulté le 11 novembre 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

– 123 enfants ayant une allergie alimentaire sévère à l'arachide (92 % de TPO positifs) et peu de comorbidités allergiques (2 % de syndrome dermorespiratoire, aucun cas d'asthme, de dermatite atopique ou d'AA multiples);
 – 62 enfants ayant une allergie à l'arachide (89 % de TPO positifs) et de nombreuses comorbidités allergiques (100 % de syndrome dermorespiratoire, SRC médian le plus bas à 112 mg de protéines d'arachide);
 – 62 enfants ayant une allergie alimentaire légère (42 % de sujets uniquement sensibilisés, SRC médian le plus élevé à 770 mg, enfants les plus jeunes) [6].

En conclusion, à l'instar de l'asthme, il existe de nombreux phénotypes d'allergie alimentaire, mais il est probable que des chevauchements existent entre ces divers phénotypes. Leur identification constitue une approche clinique intéressante, en particulier pour la recherche clinique. Dans la pratique, la prise en charge du patient doit être individualisée quels que soient les phénotypes. L'avenir passe par de nouveaux traitements: induction de tolérance alimentaire dans le cadre d'un suivi nécessaire par une équipe rompue à la prise en charge des allergies alimentaires. Actuellement, on peut avancer que l'allergologie alimentaire est une "surpécialité" de l'allergologie!

L'épigénétique: une expression qui mérite quelques explications

Le terme "épigénétique"³, utilisé depuis quelques années en allergologie, est-il bien compris par tous? L'épigénétique représente l'étude des facteurs environnementaux qui peuvent modifier l'expression du code génétique. Ces mécanismes d'expression du code génétique pourraient provoquer des modi-

fications des réponses immunitaires actives et/ou suppressives. Des modifications génétiques acquises, produites par des facteurs environnementaux, seraient transmissibles sur plusieurs générations, de façon réversible ou non, sans modifier les séquences nucléotidiques de l'ADN. Le développement de certaines AA dès les premiers mois de vie, en particulier au lait de vache, à l'œuf de poule ou à l'arachide, impliquerait des facteurs précoces agissant *in utero* et/ou au cours des premiers mois de la vie [7]. Il est suggéré que le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'exposition à certains germes et à certains aliments, etc. peuvent provoquer des modifications épigénétiques favorisant la survenue de sensibilisations ou d'allergie alimentaire IgE-dépendantes. L'ingestion par la mère de certains aliments contenant des folates ou diverses vitamines (B1, B2, B12) peut augmenter la méthylation globale de l'ADN et modifier le phénotype de l'enfant à la naissance [8]. L'exposition à certains germes et les altérations de la microflore intestinale modifieraient l'épigénome des cellules Treg.

L'allergie maternelle est un facteur de risque important qui favorise ces altérations épigénétiques, en particulier les allergies de l'enfant. C'est une notion nouvelle. Après la première épidémie d'allergies, surtout respiratoires survenue il y a 15 ans, la deuxième vague – dominée par les AA qui affectent jusqu'à 10 % de la population dans plusieurs pays anglo-saxons – serait expliquée par des facteurs épigénétiques, en rapport possible avec les modifications de notre alimentation, celles de la flore intestinale ou microbiome, transmissibles et amplifiées par les allergies maternelles [8].

L'épigénétique nous apprend que l'environnement pourrait modifier

l'expression du code génétique et favoriser l'apparition des allergies alimentaires? Au cours des prochaines années, Prescott et Allen [9] prévoient un véritable "tsunami d'allergies" dans les pays les plus peuplés! Les données actuelles sur le microbiome accréditent cette prévision.

Quelques données actuelles sur le microbiome

Le microbiome (du grec *micro* = petit et *bios* = vie) est l'aire biotique ou aire de vie du microbiote. Le mot microbiote désigne les espèces naguère regroupées sous le terme "microflore intestinale", c'est-à-dire les germes qui prédominent et/ou sont durablement adaptées à la surface et à l'intérieur d'un organisme vivant, par exemple l'intestin⁴. Ce concept est récent, puisque c'est seulement en décembre 2007 que le NIH (*National Institutes of Health*) a lancé un grand projet, *Human Microbiome Project* (HMP), pour séquencer tous les gènes ou génomes des micro-organismes vivant normalement chez l'homme, à partir d'échantillons prélevés dans la bouche, la gorge et le nez, sur la peau, dans le tube digestif et dans le tractus urogénital féminin [10].

Hazebrouck [11] rappelle que les nombreux facteurs environnementaux invoqués pour expliquer l'hypothèse hygiéniste de l'allergie (modifications du régime alimentaire, meilleure conservation des aliments, diminution de la taille moyenne des familles, exposition aux polluants, utilisation accrue des antibiotiques, amélioration de l'hygiène, tabagisme, stress, etc.) ont diminué notre exposition externe aux microbes. Par conséquent, nous sommes surtout exposés à des bactéries internes, situées surtout dans le

³ Du grec ἐπί, *epí* (sur, au-dessus) : au-dessus de la génétique.

⁴ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Microbiome> (consulté le 12 novembre 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tube digestif. L'auteur nous apprend que "le tube digestif abrite 1 014 bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules présentes dans le corps humain" [11].

Une meilleure compréhension du microbiome aura des enjeux sur la santé humaine. La colonisation du tube digestif du nouveau-né par les bactéries a pour conséquence la stimulation et la maturation du système immunitaire digestif connu sous le nom de GALT. Plusieurs études suggèrent que des modifications précoces de la flore intestinale pourraient favo-

riser le développement des allergies alimentaires.

Le microbiote humain est composé de bactéries, mais aussi de virus, de levures, de champignons, etc. Particulier à chaque individu et influencé par l'alimentation, le microbiote se diversifie avec l'âge, et peut s'enrichir des gènes de bactéries extérieures⁵.

La plus grande fréquence des allergies chez les enfants nés par césarienne (environ 20 % de plus que pour les enfants nés par voie basse) [11-13] serait expliquée par l'absence de colonisation

par les bactéries commensales, en particulier au cours des césariennes non programmées où il existe d'autres facteurs, en particulier le stress [14]. La détection d'ADN bactériens dans le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et le méconium plaide en faveur d'une installation plus précoce du microbiote *in utero* [11]. La recherche s'oriente vers la conception de probiotiques de deuxième génération, plus efficaces sinon pour prévenir, au moins pour diminuer les réactions allergiques [11].

La notion de microbiote s'ajoute à celle de l'épigénétique pour mieux expliquer

⁵ Les principales bactéries sont les *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp.), les *Firmicutes* (*Clostridia* spp.) et les *Actinobacteria* (bifidobactéries). Finalement, il existe une symbiose entre l'hôte (qui apporte les nutriments) et le microbiote (qui apporte des gènes codant pour des fonctions que l'hôte ne possède pas). Ces notions ont conduit à plusieurs études expérimentales sur la supplémentation de l'alimentation en probiotiques (surtout les bifidobactéries chez les nourrissons, dans le but de prévenir les AA et la DA. Les résultats obtenus sont très variables, et la validation de leur administration nécessite des études complémentaires.



VACCINEZ PLUS SIMPLEMENT

Menjugate® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de Menjugate doit suivre les recommandations officielles.

Les mentions légales complètes sont disponibles en vous connectant au <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

le développement des AA et l'augmentation de leur prévalence. Mais des progrès ont encore à faire pour penser à des applications pratiques en clinique.

Quelle place faut-il accorder à l'allergologie moléculaire pour explorer les allergies alimentaires ?

Jusqu'à ces dernières années, on disposait de dosages d'IgE obtenus à partir de sources allergéniques plus ou moins purifiées (CAP-RAST). Il existait également des tests multiallergéniques de dépistage (TMA) de l'allergie alimentaire comme le Phadiatop, qui a été chef de file d'une longue série. Ces tests avaient des limites, liées en particulier au défaut de purification des sources allergéniques.

Les firmes de dosage des IgE ont alors mis aux point des allergènes de plus en plus purifiés pour améliorer le diagnostic allergologique par les *prick tests* et les dosages d'IgE. C'est le diagnostic allergologique moléculaire (DAM) qui utilise des protéines allergéniques hautement purifiées, soit issues de sources allergéniques naturelles, soit produites par la technologie des allergènes de recombinaison⁶.

L'allergologie moléculaire est une nouvelle manière d'explorer les allergies. Toutefois, elle ne supprime pas la démarche diagnostique classique basée sur : l'interrogatoire, les *prick tests* cutanés, le(s) dosage(s) unitaire(s) des IgE, les tests de provocation par voie orale, "étalon-or" du diagnostic⁷ et les tests de provocation oraux [15-17]. Des résultats sont prometteurs pour l'arachide et la noisette, mais encore incertains pour la plupart des autres AA (**encadré 1**). Pour

DAM de l'arachide

- Des IgE contre Ara h 2 sont souvent associées à des symptômes cliniques d'AA.
- Des IgE contre Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 (protéines de stockage stables à la chaleur et à la digestion) sont associées à des symptômes cliniques plus sévères.
- Des IgE contre Ara h 8 (protéine PR-10 détruite par la chaleur et la digestion), associées à une allergie au pollen de bouleau ou d'autres bétulacées (populations continentales et de l'Est), sont surtout associées à des symptômes mineurs.
- Des IgE contre Ara h 9 (thermostable et non dégradée par la digestion), associées à une allergie à la pêche ou aux fruits apparentés (populations méditerranéennes), sont associées soit à des symptômes locaux (SAO), soit à des symptômes plus sévères.
- La rentabilité diagnostique de l'association Rast f13 + dosage d'IgE positifs contre rAra h 2 est meilleure pour le diagnostic que la positivité du seul Rast f13 (60 % versus 26 %)
- La rentabilité de l'association Rast f13 + dosage positif des IgE contre rAra h 1, 2, 3 est la plus élevée.

DAM de la noisette

- Des IgE contre Cor a 1 (protéine PR-10) sont associées au SAO.
- Des IgE contre Cor a 9 (protéine 11-S) et Cor a 11 (protéine 7S) sont associées à des réactions systémiques.
- Des IgE contre Cor a 8 (LTP) sont associées aux réactions sévères.
- Des IgE contre Cor a 14 sont associées à un TPO positif.

ENCADRÉ 1 : Intérêt du diagnostic allergique moléculaire (DAM) (exemple de l'arachide et de la noisette).

interpréter les données qui suivent, quelques précisions sont nécessaires :
– le dosage des IgE sériques spécifiques est exprimé en unités (kU_A/L) ;
– les allergènes sont appelés en abrégé par les trois premières initiales de leur nom latin. Ici "Cor a 1" signifie "Cor" (*Corylus*), "a" (*avellana*) et "1" est l'un des allergènes de la noisette (*Corylus avellana*). Les mêmes commentaires valent pour "Ara h 1", l'un des allergènes de l'arachide (cacahuète) qui signifie "Ara" (*Arachis*), "h" (*hypogaea*) et "1" est l'un des multiples allergènes de l'arachide (plus de dix allergènes majeurs et mineurs).

Dans l'étude de Beyer *et al.* [18] où le diagnostic d'allergie à l'arachide

avait été porté par une histoire clinique convaincante, un dosage d'IgE anti-arachide classique (F13) et un test de provocation en double aveugle (TPODA) positif, les valeurs seuils des IgE dirigées contre Ara h 2 étaient de 14,4 kU_A/L (pour une probabilité de 90 % d'avoir un TPODA positif [test de provocation orale en double aveugle]) et de 42,2 kU_A/L (pour une probabilité de 95 % d'avoir un TPODA positif). Aucun seuil n'était recommandable pour que 100 % des TPO soient positifs !

Pour la noisette, la même étude montre que la présence d'IgE dirigées contre Cor a 1 (protéine PR-10) est "associée" à des symptômes bénins (type SAO) [18]. En revanche, des IgE contre Cor a 8

⁶ Improprement appelés "allergènes recombinants" (anglicisme).

⁷ Les recommandations internationales stipulent que, si les tests d'allergologie moléculaire apportent des informations nouvelles, en particulier au cours de l'allergie alimentaire, ces tests doivent être prescrits et interprétés par un allergologue entraîné, selon les données cliniques de chaque patient, en sachant qu'une sensibilisation (simple phénomène biologique est indiquée par la présence d'IgE détectables par *prick test* ou dosage sanguin) ne s'accompagne pas forcément de signes cliniques [16, 17].

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

(LTP), 9 et 11 étaient “associées” à des symptômes systémiques et sévères. Une valeur des IgE contre Cor a 14 supérieure à 47,8 kU_A/L était “associée” à une probabilité de 90 % d’avoir un test de provocation positif (**encadré 1**).

On peut discuter [19] les objectifs respectifs des tests unitaires d’allergologie moléculaire et des tests multiplex (*microarray*, micropuce) qui, effectués à partir de quelques microlitres de sang, permettent d’évaluer simultanément les IgE contre plus d’une centaine d’allergènes. C’est le principe de la puce ISAC (*Immuno solid-phase allergen chip*) qui permet de doser les IgE dirigées contre 112 allergènes sur 30 µL de sérum⁸.

En pratique, le mot “associé” n’est pas synonyme de certitude [15]. Pourtant, les demandes de diagnostic allergologique moléculaire se multiplient chaque mois ! La nature des symptômes, les tests cutanés, les dosages unitaires d’IgE, l’expertise clinique de l’allergologue permettent le plus souvent de poser l’indication des tests des provocations et de porter (ou non) le diagnostic d’allergie alimentaire. Le diagnostic ne peut être porté ou prédit à partir de quelques microlitres de sang [15]. Néanmoins, lorsque des études suffisantes auront été effectuées – à divers âges, dans diverses régions – l’allergologie moléculaire, démarche intellectuellement séduisante, pourra

certainement aider à prévoir dans une grande mesure la gravité des symptômes et leur pronostic.

Les allergies aux fruits exotiques

La fréquence des allergies alimentaires aux fruits exotiques est en augmentation, car ces fruits sont de plus en plus consommés partout dans le monde, hors de leurs régions d’origine. La dénomination de fruit exotique est un sujet de discussion [20] : le terme doit-il s’appliquer à une origine géographique autre que domestique, ou à une taxonomie particulière ?

⁸ D’autres puces comme la puce MeDALL (*Mechanisms for the development of allergies*) permettent de doser simultanément les IgE contre 170 allergènes. Il existe aussi des “puces thématiques” pour doser les familles d’allergènes.

NOUVELLE PRÉSENTATION

Menjugate® est indiqué pour l’immunisation active des nourrissons à partir de l’âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C.

L’utilisation de Menjugate doit suivre les recommandations officielles.



VACCINEZ PLUS SIMPLEMENT

Menjugate®

10 MICROGRAMMES, SUSPENSION INJECTABLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE
VACCIN CONJUGUÉ MÉNINGOCOCCIQUE GROUPE C

- Simple à utiliser :
 - une seringue préremplie, prête à l’emploi¹
 - 2 aiguilles adaptées à l’âge¹
- Recommandé systématiquement pour tous les nourrissons à l’âge de 12 mois²
- Une vaccination de rattrapage est recommandée de 2 à 24 ans révolus²

Les mentions légales complètes sont disponibles en vous connectant au <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Remboursé à 65% par la sécurité sociale de 12 mois à 24 ans révolus². Agréé collectivités. Liste 1.

¹ RCP Menjugate® ² HCSP. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. 24 avril et 26 juin 2009. www.hcsp.fr

MEN/85/0915 - Visa n°15/07/63301248/PM/001 Rev 1

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

La dénomination de fruits tropicaux est proposée [20]. Ces fruits ont souvent des appellations multiples, indiquées entre parenthèses : ananas, carambole, corossol (anone), cerise de la Barbade (acérola), durian (durion), fruit de l'arbre à pain ou châtaignier (pays : fruit à pain ou *uru*), grenade, fruit du jacquier (petit jaque ou *ti'jaque*), kaki, fruit du jamalac, mangue, mangoustan, noix de macadamia (ou noix du Queensland), pili (drupe et noix), papaye, fruit de l'attier (atte ou pomme cannelle), ramboutan (ou litchi chevelu). La plupart de ces fruits dont la liste est loin d'être close⁹ sont responsables d'allergies alimentaires plus ou moins fréquentes [21].

D'autres auteurs proposent une liste réduite : litchi, mangue, fruit de la passion, papaye. Si on ajoute le "syndrome latex-fruit" (banane, avocat, kiwi, etc.), la liste devient au moins aussi longue que la précédente... On remarquera que certains de ces fruits (tropicaux ou exotiques) sont présents (kaki, grenade) et même cultivés (kiwi) en Europe, en particulier en France, comme le kiwi dans les Pyrénées-Atlantiques.

Les symptômes des AA aux fruits tropicaux sont variables :

- symptômes légers à modérés à type de SAO, car les allergènes responsables (profilines, protéines PR) sont thermosensibles et dégradés par les enzymes digestives ;
- symptômes systémiques dus aux LTP, thermostables et résistant à l'acidité gastrique (les allergies alimentaires sont plus fréquentes dans les régions méditerranéennes, en raison de la prédominance de la pêche, que dans les régions d'Europe centrale ou au nord où le bouleau est dominant) ;
- syndrome latex-fruit ;

– réactions pseudo-allergiques par libération non spécifique d'histamine, en particulier pour les agrumes¹⁰, l'ananas, la fraise, etc. [16].

Le kiwi peut entraîner des symptômes sévères [22]. Parmi 276 allergiques au kiwi, âgés de 5 mois à 86 ans (médiane : 38,8 ans $\pm$ 21,1 ans), les patients étaient âgés de 31,5 $\pm$ 18,9 ans au moment des premiers symptômes, ce qui illustre le retard à l'établissement du diagnostic. Si les symptômes se limitaient à un syndrome d'allergie orale (SAO) dans 65 % des cas, ils étaient sévères chez 18 % des patients (bronchospasme, cyanose, collapsus). Les enfants âgés de moins de 5 ans réagissaient plus souvent que les adultes à la première exposition au kiwi ($p < 0,001$) [22]. Les symptômes sévères étaient plus fréquents au-dessous de 5 ans qu'après l'âge de 15 ans ($p = 0,008$) [22]. Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, les *prick tests* au fruit frais, le dosage unitaire des IgE, les tests de provocation en simple (TPO) ou double aveugle (TPODA). La guérison spontanée de l'allergie au kiwi est rare : si le premier épisode est grave, les suivants le seront aussi [22]. Malgré des différences allergéniques, le kiwi jaune (*Actinidia chinensis*) est aussi allergisant que le kiwi vert (*Actinidia deliciosa*), et les patients allergiques à l'un sont aussi à risque d'être allergique à l'autre [23].

Les AA aux fruits tropicaux sont fréquentes, se traduisant par des symptômes le plus souvent modérés à sévères. L'anaphylaxie est relativement fréquente, des réactions mortelles ont même été rapportées. Les allergies alimentaires les plus graves sont dues aux noix de cajou et du Brésil, mais toutes les noix exotiques peuvent provoquer une anaphylaxie.

Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

Le SEIPA (*Food protein-induced enterocolitis syndrome* [FPIES]) est une allergie alimentaire non IgE-dépendante, survenant principalement chez le nourrisson. **Les symptômes sont aigus ou chroniques.** Les symptômes aigus sont sévères, souvent confondus avec un choc anaphylactique et traités de façon erronée par l'adrénaline IM. Les aliments le plus souvent en cause sont le lait de vache, le riz et le soja [24-26]. Les symptômes apparaissent habituellement 2 heures après l'ingestion de l'aliment : vomissements sévères et diarrhée, associés à des signes de choc (hypotension) dans les formes graves. Le SEIPA se manifeste souvent tôt dans le premier mois de la vie, et régressent sous un régime d'exclusion strict [25].

Les nombreuses études publiées et les 81 cas réunis à Necker-Enfants malades et à Lenval (Nice) montrent que la liste des aliments en cause est, en fait, beaucoup plus longue : poisson, œuf, volailles, bœuf, crevette, légumineuses, brocoli, etc. [24]. Le diagnostic est souvent porté avec retard. L'âge médian du premier symptôme est de 4 mois et celui du diagnostic de 10 mois, en moyenne à la troisième réaction. Vingt-trois enfants (28 %) avaient été admis en réanimation [24]. Le traitement des formes sévères associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie [25, 26]. L'adrénaline est sans efficacité, car il ne s'agit pas d'une allergie IgE-dépendante. Les *prick tests* et les dosages d'IgE sont négatifs. Le test de provocation oral est le seul examen capable d'affirmer le diagnostic. Le seul traitement est l'exclusion de l'aliment [25, 26]. Dans la série de Blanc *et al.* [24], 21 patients avaient acquis une

⁹ Il manque à la liste des noix exotiques, les noix de cajou (symptômes souvent sévères), du Brésil (symptômes modérés à sévères), de coco (symptômes modérés), de Nangaille ou amande de Java (symptômes modérés à sévères), de pécan ou d'Hickory (symptômes souvent sévères), la pistache (symptômes souvent sévères).

¹⁰ Des réactions IgE-dépendantes aux agrumes ont été décrites, en particulier en Europe du Sud (Espagne).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tolérance alimentaire à l'âge médian de 34 mois [24].

Le SEIPA est une entité encore très souvent méconnue, trop souvent confondue avec une AA IgE-dépendante. Le traitement des formes graves associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie IV; l'adrénaline est sans effet aucun. Les pédiatres doivent connaître ce syndrome dont la fréquence est en augmentation, de plus en plus souvent reconnue. De nombreux aliments, les mêmes que ceux impliqués au cours des AA IgE-dépendantes, peuvent être en cause.

Existe-t-il une place pour le dépistage biologique de l'APLV aux urgences?

Les nourrissons ayant des symptômes allergiques aigus évoquant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) sont souvent admis aux urgences s'ils ne peuvent bénéficier d'une consultation rapide, pédiatrique ou allergologique. Comme globalement les urgentistes connaissent assez peu l'APLV, une étude montre qu'il faut les inciter à demander des examens biologiques spécifiques. Sterling *et al.* [27] ont étudié 176 nourrissons âgés en moyenne de 62 jours, 72 dosages (40 %) furent positifs, les IgE étant en moyenne de 7 kU_A/L. Les mêmes auteurs ont proposé d'évaluer la tryptase sérique basale [28]. Un groupe de 25 patients, atteints d'APLV diagnostiquée avant l'âge de 6 mois et bénéficiant d'une éviction du lait de vache remplacé par un hydrolysate extensif, a été comparé à 25 témoins. La tryptasémie était plus élevée chez les premiers à la phase aiguë, marquée le plus souvent par une urticaire. De plus, une tryptasémie de base plus élevée était associée à un risque plus élevé de persistance de l'APLV [28].

Le dosage des IgG (IgG4) spécifiques anti-aliments est-il un test inutile?

Depuis quelques années, une abondante publicité promeut le dosage des IgG (IgG4) spécifiques, dirigées contre les aliments pour le diagnostic des intolérances et des allergies alimentaires [29]. Ces tests, disponibles auprès de chaînes pharmaceu-

tiques ou sur Internet, sont conseillés par des thérapeutes holistiques, des guérisseurs, certains paramédicaux et parfois des médecins. Ils coûtent entre 400 et 700 dollars canadiens (ou équivalents). Les sociétés savantes (EAACI, AAAAI, CSACI) ont mis en garde contre ces tests, qui ne sont pas scientifiquement validés par les méthodes d'EBM (*evidence-based medicine*) [29]. Si les résultats de ces

Le SEIPA est bien une affection non IgE-dépendante du nourrisson et du jeune enfant où les vomissements récidivants et la diarrhée entraînent une léthargie, une déshydratation (dans les formes aiguës) ou un retard de croissance (dans les formes chroniques). Si le lait de vache et les protéines de soja sont bien responsables de 40 % des cas¹¹, les autres aliments, surtout le blé, l'orge, le riz, etc., peuvent être également en cause [25-26].

Le SEIPA prête à confusion avec les viroses gastro-intestinales, voire certaines affections chirurgicales du tube digestif, d'où le retard du diagnostic. Environ 25 % des enfants atteints de SEIPA développent des IgE au cours de l'évolution et, selon l'auteur, des formes de transition pourraient exister avec les allergies alimentaires IgE-dépendantes ? L'apparition d'IgE est un marqueur d'une affection persistante.

ENCADRÉ 2 : Les caractéristiques du SEIPA (d'après [24-26]).

- Il n'est ni possible ni approprié d'utiliser un test sanguin pour le diagnostic d'une AA en l'absence d'une connaissance de l'histoire clinique.
- Les taux sériques des IgG4 ou des IgE (ou d'autres sous-classes d'IgG) traduisent la présence d'anticorps spécifiques **mais ne permettent pas de porter le diagnostic**. La présence d'un anticorps ne signifie par l'existence d'une affection.
- Il est habituel que les médecins de soins primaires préconisent un test de détection (habituellement des IgE) pour une AA en l'absence d'une histoire clinique précise, ou s'ils n'ont pas les bases suffisantes pour l'interpréter. Il s'agit le plus souvent de tests multiallergéniques de dépistage. Les résultats peuvent prêter à confusion lorsque les aliments incriminés sont bien tolérés par les patients, et pourtant sont exclus de l'alimentation ! **Des aliments bien tolérés ne doivent pas être exclus du régime, même en présence de tests positifs.**
- Quelques praticiens prescrivent des tests IgG ou IgG4 vis-à-vis des aliments : leurs résultats peuvent être mal interprétés, conduisant à des régimes d'exclusion qui peuvent être nutritionnellement inappropriés et de toute façon difficiles à suivre pour les patients.
- Les firmes commerciales proposent fréquemment ces tests à toutes les catégories de médecins, et il n'est pas rare que leurs agents de *marketing* et de vente simplifient exagérément leur interprétation.

ENCADRÉ 3 : Recommandations de l'AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*) pour le diagnostic de l'allergie alimentaire.

¹¹ Le SEIPA survient rarement chez l'enfant au sein. Toutefois, on connaît des cas par passage des allergènes dans le lait maternel, résolutifs après éviction de ces aliments par la mère.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tests se révèlent positifs, l'éviction des aliments essentiels peut provoquer des troubles de la croissance et une malnutrition. Il faut savoir que dans le sérum d'un individu, la présence d'IgG dirigées contre les aliments est simplement la traduction de l'exposition naturelle aux allergènes. En d'autres termes, leur présence n'est pas pathologique mais, au contraire, elle est plutôt bénéfique car associée à la tolérance alimentaire [29]. Importants pour les pédiatres, H. Chabane [30] confirme que ces tests ne sont pas recommandés pour le diagnostic des intolérances alimentaires. Ils n'ont aucun intérêt en routine. Il faut les réserver à certaines recherches cliniques, comme l'immunothérapie alimentaire (ITA) pour en apprécier ses effets immunologiques, en association avec le dosage d'autres marqueurs comme les IgE ou les PT [30]. L'augmentation des IgG dirigées contre l'œuf ou le lait est associée à la tolérance alimentaire au cours de l'induction de tolérance à l'œuf ou au lait par exemple (**encadré 2**).

Aucun test sanguin (quel qu'il soit) ne peut remplacer la consultation d'un médecin expérimenté (allergologue) pour le diagnostic et la prise en charge des allergies alimentaires [36, 37] (**encadré 3**).

Bibliographie

- STRACHAN DP. Hygiene hypothesis. *Brit Med J*, 1989;299:1259-1260.
- JUST J. Les phénotypes des allergies respiratoires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:108-109.
- PETERS RL, ALLEN KJ, DHARMAGE SC *et al*. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy*, 2015;45: 953-963.
- DESCHILDRE A, CAP M, MORDACQ C *et al*. Phénotype des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:110-111.
- AMLOT PL, KEMENY M, ZACHARY C *et al*. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
- JUST J, ELEGBEDE CF, DESCHILDRE A *et al*. Deux phénotypes d'allergie sévère à l'arachide provenant de la population de l'étude MIRA-BEL. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-1).
- ADEL-PATIENT K. Épigénétique et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2015;55: 121-122.
- MARTINO D, JOO JE, SEXTON-OATES A *et al*. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics*, 2014;9:998-1006.
- PRESCOTT S, ALLEN KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011;22:155-160.
- Scientists Launch First Comprehensive Database of Human Oral Microbiome. Communiqué de presse du NIH, daté du 25 mars 2008.
- HAZEBROUCK S. Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:104-105.
- TOLLANES MC, MOSTER D, DALTEIT AK *et al*. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*, 2008;153:112-116.
- THAVAGNANAM S, FLEMING J, BROMLEY A *et al*. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008;38:629-633.
- ALMQVIST C, ÖBERG AS. The association between caesarean section and asthma or allergic disease continues to challenge. *Acta Paediatr*, 2014;103:349-351.
- BIDAT E, BENOIST G. L'exploration biologique de l'allergie alimentaire, intérêt et limite : les allergènes moléculaires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:128-130.
- CANONICA GW, ANSOTEGUI IJ, PAWANKAR R *et al*. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*, 2013;6:17.
- SAMPSON HA, ACEVES S, BOCK SA *et al*. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:1016-1025.e43.
- BEYER K, GRABENHENRICH L, HÄRTL M *et al*. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*, 2015;70:90-98.
- BIENVENU J, GARNIER L, BIENVENU F. Tests unitaires ou multiplex en allergie. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:196-197.
- FLORENT E. Les fruits exotiques : vers une mondialisation de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:198-199.
- DUTAU G. Dictionnaire des principaux allergènes. Paris : Phase 5, 2014, 164 pages.
- LUCAS JS, GRIMSHAW KE, COLLINS K *et al*. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:1115-1121.
- LUCAS JS, LEWIS SA, TREWIN JB *et al*. Comparison of the allergenicity of *Actinidia deliciosa* (kiwi fruit) and *Actinidia chinensis* (gold kiwi). *Pediatr Allergy Immunol*, 2005;16:647-654.
- BLANC S, DE BOISSIEU D, BOURRIER T *et al*. Le syndrome d'entérococolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-2).
- BIDAT E, CHABANE M, DUTAU G *et al*. Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
- PÉTRUS M, DORMOY C, DUTAU G *et al*. Syndrome d'entérococolite induite par les protéines de poisson. Trois nouvelles observations. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:394-396.
- STERLING B, AGABRIEL C, LIABEUF V *et al*. Dépistage biologique de l'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson de moins de 6 mois : place aux urgences pédiatriques. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:214-215 (Ali-8).
- LIM S, STERLING B, AGABRIEL C *et al*. Niveau de tryptase basale chez le nourrisson allergique aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:219 (Ali - 21).
- DUTAU G. Allergies alimentaires : faut-il doser les IgG (IgG4) spécifiques des aliments ? *Nutrition & Pédiatrie*, 2013;17:13-17.
- CHABANE H. Un test inutile : le dosage des IgG spécifiques anti-aliments. *Rev Fr Pédiatr*, 2015;55:134-136.

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

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



→ **P. TOUNIAN**
Nutrition et
Gastroentérologie
pédiatriques, Hôpital
Trousseau, PARIS.

Les publications de 2015 n'ont pas révolutionné la nutrition pédiatrique. Elles ont surtout eu l'intérêt de confirmer ou consolider des évolutions conceptuelles récentes.

Les âges d'introduction des aliments à fort potentiel allergisant et du gluten dans l'objectif de prévenir, respectivement, les allergies et la maladie cœliaque ont été confirmés et corrigés. Les adipocyte beiges, après les blancs et les bruns, pourraient jouer un rôle dans l'homéostasie énergétique. L'importance de la génétique, l'intérêt de la chirurgie bariatrique et l'inefficacité de la prévention dans l'obésité ont été consolidés.

Le problème majeur de santé publique planétaire que représente la carence martiale a été rappelé. Enfin, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a répandu la panique dans le monde en prétendant que la viande était cancérigène, et peut-être ainsi contribué à aggraver la prévalence de la carence en fer.

Âge d'introduction des aliments à fort potentiel allergisant

Depuis les recommandations de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) en 2008, on sait qu'il n'est pas nécessaire de différer l'introduction des aliments à fort potentiel allergisant pour prévenir la

survenue de manifestations allergiques chez les enfants à risque. Certains suggéraient même que l'introduction précoce, dès 4 mois, de ces aliments pourraient au contraire être bénéfique dans la prévention de l'allergie. Le travail de Du Toit *et al.* [1] plaide en faveur de cette hypothèse.

Ces auteurs ont randomisé deux groupes de nourrissons âgés de 4 à 11 mois et à risque allergique (eczéma sévère et/ou allergie à l'œuf). L'un des groupes a reçu 6 g/semaine d'arachide (sous forme de Bamba, un équivalent de notre Curly, ou de beurre de cacahuète) jusqu'à l'âge de 5 ans, alors que l'arachide était exclue pendant la même période dans l'autre groupe.

Le diagnostic d'allergie à l'arachide a été posé lorsque survenait une réaction anaphylactique dans le premier groupe, ou par un test de provocation orale à l'âge de 5 ans pour tous les autres. Seulement 3,2 % des enfants "désensibilisés" par la prise régulière d'arachide y étaient allergiques, alors que 17,2 % des enfants de l'autre groupe avaient développé une allergie à l'arachide ($p < 0,001$). Mieux encore, en excluant les enfants ayant réagi dès leur premier contact avec l'arachide (qui ne pouvaient donc plus poursuivre la "désensibilisation") et en ne maintenant que ceux ayant régulièrement ingéré de l'arachide pendant au moins 2 ans selon le protocole institué, le pourcentage d'enfants devenant allergiques à l'arachide diminuait à 0,3 % ! L'arachide étant considérée

comme l'un des principaux allergènes majeurs, *ce travail était l'idée selon laquelle l'introduction précoce des aliments à fort potentiel allergisant favorise l'acquisition de la tolérance à ces mêmes aliments.*

Si l'introduction précoce d'un aliment est probablement un facteur important dans l'acquisition de la tolérance alimentaire, sa consommation régulière, sans interruption prolongée, en est possiblement un autre. Il n'est déjà pas évident en pratique de donner de l'arachide à un jeune nourrisson, mais en poursuivre la consommation continue est encore plus compliqué. On peut donc s'interroger sur les effets potentiellement délétères en matière de sensibilisation allergique qu'aurait l'introduction précoce de l'arachide dans l'alimentation d'un nourrisson suivie d'un important intervalle libre avant une nouvelle consommation. Il s'agit de l'une des limites de ce travail. Ce raisonnement pourrait être étendu aux autres aliments à fort potentiel allergisant dont la consommation n'est pas courante chez le nourrisson et le jeune enfant, comme certains fruits à coque ou exotiques.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Âge d'introduction du gluten

Pour prévenir la survenue d'une maladie cœliaque, l'ESPGHAN avait également recommandé en 2008 d'introduire le gluten à doses progressivement croissantes entre 4 et 7 mois, si possible chez un enfant encore allaité au sein. Plusieurs travaux récents avaient remis ces recommandations en question. Pour résoudre ce dilemme, un groupe d'experts internationaux de la maladie cœliaque a réalisé une méta-analyse reprenant 21 publications [2]. Ils concluent que *ni l'âge d'introduction du gluten ni l'existence d'un allaitement lors de cette introduction n'ont d'effet sur le risque de développer une maladie cœliaque*.

Ce revirement illustre bien la fragilité des concepts basés sur la prévention des maladies ayant un fort déterminant génétique par l'alimentation des premiers mois.

Rôle des adipocytes beiges dans l'homéostasie énergétique

Il existe deux types d'adipocytes de fonction et de localisation différentes : les blancs et les bruns. Le rôle principal des adipocytes blancs est de stocker les graisses pour les restituer en cas de besoin, mais ils ont aussi une fonction endocrine en sécrétant des peptides comme la leptine qui interviennent dans l'homéostasie énergétique. Ils sont principalement localisés autour des viscères et en sous-cutané au niveau de l'abdomen, des cuisses et des fesses. Les adipocytes bruns sont des cellules remplies de vacuoles lipidiques et très riches en mitochondries, qui leur confèrent leur couleur brune. Leur rôle principal est de produire de la chaleur à partir des graisses qu'ils contiennent, c'est pour cette raison qu'on les retrouve en grande quantité chez les animaux

qui hibernent. Chez l'humain, ils se localisent surtout au niveau du cou et dans le thorax, *a priori* bien séparés de la graisse blanche. Cependant, au cours des dernières années, des adipocytes bruns ont été mis en évidence au sein de la graisse blanche chez l'animal, ils ont reçu la dénomination d'adipocytes beiges. Ils seraient activés en cas de cancer ou d'infection, et contribueraient ainsi à la déperdition énergétique inhérente à ces pathologies [3]. Leur stimulation pourrait également protéger les animaux du développement d'une obésité [4]

Des publications toutes récentes ont montré que les adipocytes beiges existaient également chez l'humain [5-7]. Ils pourraient être activés par un stress adrénergique intense, comme une brûlure étendue, et contribuer ainsi à la déperdition énergétique rencontrée dans ces situations [5]. Les variants du gène FTO, qui est le gène le plus fortement associé à l'obésité, pourraient agir en inhibant le développement des adipocytes beiges, réduisant ainsi la dépense énergétique [6]. Toutes ces données suggèrent que *les adipocytes beiges pourraient être une cible thérapeutique dans l'obésité et les pathologies à forte déperdition énergétique*. Ils seraient cependant moins présents chez l'enfant [7].

Obésité : rien de nouveau

Chaque année, la recherche sur la génétique de l'obésité apporte de nouveaux arguments qui confirment le rôle central qu'elle joue dans la genèse de cette pathologie. Une nouvelle analyse pangénomique a identifié 97 loci associés à l'indice de masse corporelle ou aux complications métaboliques de l'obésité, dont 56 nouveaux [8]. Ce travail a également confirmé que la grande majorité des gènes trouvés avaient une expression neuronale prédominante, soulignant ainsi le rôle du système

nerveux central dans la physiopathologie de l'obésité.

Quel scientifique peut encore croire que la prévention de l'obésité telle qu'elle est faite depuis plusieurs décennies, avec une inefficacité notoire, pourrait enfin avoir des résultats encourageants ? Ceux qui le prétendent ont le plus souvent des intérêts politiques ou commerciaux qui les aveuglent, à moins qu'ils ne soient simplement naïfs. Les scientifiques s'interrogent au contraire sur les raisons de cet échec [9]. Mais leur raisonnement est malheureusement brouillé par leur incapacité à admettre que l'environnement obésogène est seulement le moyen d'expression phénotypique de cette maladie constitutionnelle, et non sa cause. Prétendre que la prévention échoue à cause d'un *lobbying* de l'industrie agro-alimentaire, ou de l'incapacité des gouvernements à mettre en place des mesures coercitives efficaces, démontre leur totale méconnaissance de l'obésité infantile [9]. Les palmes de la médiocrité doivent cependant être attribuées à l'Académie américaine de Pédiatrie [10]. Leurs recommandations sont révolutionnaires : limiter les boissons sucrées et les aliments à forte densité énergétique, promouvoir les fruits et légumes, réduire les activités sédentaires et faire 60 minutes d'activité physique quotidiennes [10]. On est émerveillé par l'originalité de ces propositions. Mais pourquoi n'y avait-on pas pensé plus tôt ? Avec de telles idées, il n'y aura rapidement plus un seul enfant obèse aux États-Unis, comme l'avait promis Michèle Obama, citée dans les références bibliographiques de cet article, lors de la première mandature de son mari...

Bien que la Haute Autorité de santé (HAS) considère aujourd'hui que la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée avant 18 ans, les actes de chirurgie bariatrique sont en plein essor chez

McDONALD'S ET LA NUTRITION

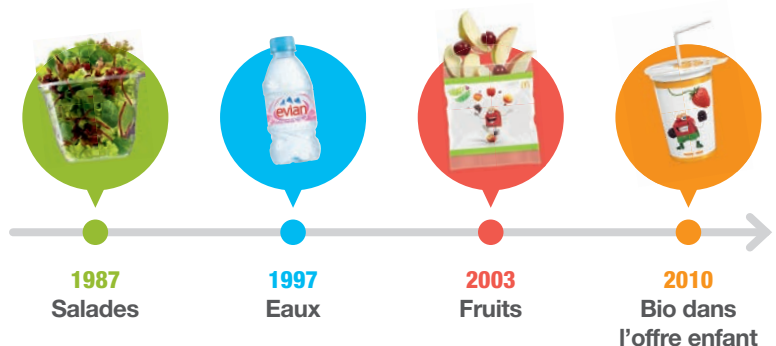
PUBLI-COMMUNIQUÉ

RETOUR SUR NOS INITIATIVES MAJEURES

Servir près de 2 millions de repas chaque jour en France représente de grandes responsabilités. Afin de garantir le meilleur à nos clients, nous sommes engagés depuis plus de 25 ans dans une démarche continue en faveur de la nutrition qui s'articule autour de 3 axes.

1 LA DIVERSITÉ DE L'OFFRE CHEZ McDONALD'S

Nous avons fait le pari de la diversité et proposons une offre variée permettant à chacun de composer ses repas selon ses besoins et ses envies.



2 LE TRAVAIL SUR LE PROFIL NUTRITIONNEL DES PRODUITS

Nous cherchons en permanence à optimiser le profil nutritionnel de nos produits. Voici quelques exemples d'amélioration :

Huile de friture des produits frittés en restaurant.
Huile de tournesol + huile de colza. Moins de 10% d'acides gras saturés (2007).

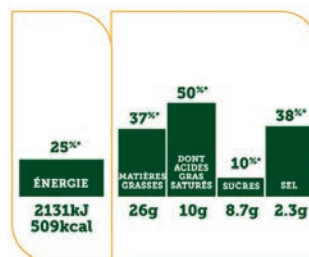
Réduction de la teneur en sel. Ex : -10% pour le cheddar fondu, l'emmental fondu et le ketchup (2012).

Réduction du taux de matières grasses.

Ex : -55% dans la tortilla des McWraps (2011), -30% dans le mélange glacé du sundae et -28% dans celui des frappés (2012).

3 L'INFORMATION NUTRITIONNELLE POUR NOS CLIENTS

Exemple pour le Big Mac (par portion)



*correspond au pourcentage de l'Apport de Référence quotidien pour un adulte type (8400kJ/2000kcal)

Sur les valeurs nutritionnelles :

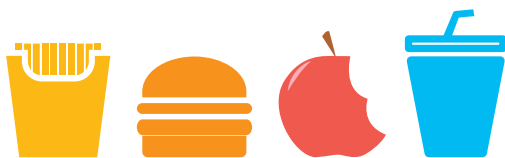
En 2006, McDonald's a été la 1^{ère} enseigne de restauration rapide en Europe à initier un système volontaire d'information nutritionnelle : sur les sets à plateaux, les emballages des principaux produits et son site internet.

Pour poursuivre cette démarche de transparence, McDonald's a adapté en décembre 2014 son système d'information nutritionnelle à la nouvelle réglementation sur l'information du consommateur¹.

Sur les allergènes :

Conformément à la réglementation, nous renseignons nos clients sur la présence éventuelle d'allergènes dans nos produits sur notre site internet et notre application mobile, mais aussi grâce à la présence d'affiches et de bornes en restaurant.

¹ Règlement n° 1169/2011 sur l'information du consommateur



www.mcdonalds.fr



L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

l'adolescent. Elle représente la seule issue thérapeutique chez ceux souffrant d'obésité morbide. Une étude américaine portant sur 242 adolescents ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (*bypass* ou *sleeve*) rapporte une amélioration très significative des complications métaboliques et surtout de la qualité de vie, 3 ans après l'acte chirurgical [11]. Ces résultats encourageants corroborent notre expérience, et justifient une évolution prudente des recommandations de la HAS qui seront publiées en 2016.

En conclusion, rien de vraiment nouveau en obésité infantile. *Le rôle de la génétique est confirmé, les illusions autour de la prévention persistent, et la chirurgie bariatrique de l'adolescent mérite de se développer.*

Carence martiale : un problème majeur de santé publique

La carence en fer est indiscutablement le principal problème nutritionnel planétaire, bien avant l'obésité ou la dénutrition, dans la mesure où elle affecte 2 milliards d'individus dans le monde [12]. De nombreuses revues et recommandations ont ainsi été publiées au cours des dernières années, et 2015 n'y a pas dérogé.

La revue *The Journal of Pediatrics* consacre un supplément sur l'enrichissement en fer des formules infantiles [13]. Après avoir rappelé l'importance de ces formules enrichies en fer pour assurer les besoins martiaux chez le nourrisson, l'originalité de ces recommandations est la suggestion d'une formule non enrichie en fer pour les jeunes nourrissons âgés de 0 à 3 mois. En effet, à l'instar du lait de mère très pauvre en fer, le groupe d'experts estime que l'enfant sain à terme a suffisamment accumulé de fer pendant la grossesse pour ne pas en avoir besoin

pendant les 3 premiers mois de sa vie. Il suggère ensuite des concentrations en fer dans les formules infantiles de 2-4 mg/L entre 3 et 6 mois et 4-8 mg/L de 6 à 12 mois. On rappellera que les concentrations moyennes actuelles des laits 1^{er} et 2^e âge français sont respectivement de 6 et 9 mg/L, et donc un peu supérieures à ces préconisations. Il rappelle enfin que les enfants de faible poids de naissance (< 2 500 g) nécessitent une supplémentation systématique en fer de 1-2 mg/kg/j, de la naissance à l'âge de 6 mois.

Une revue systématique de 44 publications portant sur le statut en fer des enfants de 6 à 36 mois dans 19 pays européens a confirmé que la carence en fer était bien un problème majeur de santé publique dans notre continent [14]. Après l'âge de 1 an, des apports insuffisants en fer sont notés chez environ 30 % des enfants en France, Irlande, Pays-Bas, Pologne et Espagne, ce taux atteignant près de 60 % en Autriche, Belgique, Allemagne, Finlande et Royaume-Uni. Ces pourcentages sont confortés par les importantes prévalences de la déficience en fer (définie par une diminution de la ferritinémie, sans anémie) observées après l'âge de 1 an qui sont de 27 %, 44-59 % et 85 % chez les enfants consommant, respectivement, une formule infantile, du lait de vache ou du lait de mère. Enfin, si la prévalence de l'anémie par carence martiale – stade le plus sévère de la maladie – est inférieure à 5 % en Europe du Nord et de l'Ouest, elle atteint 9 à 16 % en Europe de l'Est, et même 50 % en Albanie et en Turquie. Le problème est encore plus préoccupant dans les pays en voie de développement. En effet, 72,4 % des enfants d'Afrique francophone âgés de 6 mois à 5 ans sont anémiques, l'insuffisance de consommation d'aliments riches en fer (notamment les produits carnés) étant la principale cause de cette anémie, bien plus que ne le sont la malnutrition ou les infections bactériennes ou parasitaires [15].

Ces travaux soulignent l'importance des formules infantiles pour assurer les apports en fer chez l'enfant de 0 à 36 mois, et notamment celle du lait de croissance après un an. Ils évoquent également l'intérêt des produits carnés pour remplacer ou prendre le relais de ces formules enrichies en fer.

La viande est-elle cancérigène chez l'enfant ?

Tout récemment, l'OMS a diffusé un communiqué déclarant que la viande rouge et la viande transformée étaient cancérigènes [16]. Que doit-on penser de cette alerte ? S'applique-t-elle à l'enfant ?

Le terme viande rouge exclut la volaille et le poisson (dont l'effet cancérigène n'a jamais été étudié) et celui de viande transformée désigne la salaison, maturation, fermentation, fumaison ou tout autre processus pour rehausser sa saveur ou améliorer sa conservation. Les saucisses, les jambons, les viandes en conserve et les préparations à base de viande font partie de ce dernier groupe.

L'OMS s'est basé sur les conclusions du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), composé de 22 experts de 10 pays différents, ayant examiné plus de 800 études épidémiologiques ou expérimentales. L'effet cancérigène rapporté concerne principalement le cancer colorectal, mais peut-être également ceux du pancréas et de la prostate.

L'OMS reste très prudente sur les composés à l'origine de cet effet cancérigène. Le fer héminique pourrait être en cause, mais également des produits chimiques (N-nitroses, hydrocarbures aromatiques polycycliques) se formant pendant la transformation ou la cuisson de la viande. Aucune certitude ne peut être établie à ce sujet.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Mais l'OMS évoque également l'existence possible de biais ou de facteurs de confusion pour expliquer ces observations. En effet, les gros consommateurs de viandes, notamment transformées, sont souvent de "bons vivants", en embonpoint, sédentaires, aimant l'alcool et faibles consommateurs de fruits et légumes, autant d'éléments associés à un risque accru de cancer colorectal et difficiles à extraire des données statistiques. Il est également utile de rappeler que, si la majorité des études épidémiologiques montre un lien statistique entre consommation de viande et cancer du côlon, quelques rares études montrent des résultats divergents, avec même un risque accru de cancer du côlon chez les végétariens comparés à des gros consommateurs de viandes [17]!

Cette alerte doit donc être prise avec circonspection, et ne doit surtout pas être appliquée à l'enfant et l'adolescent. En effet, l'OMS précise tout d'abord, dans son rapport, qu'aucune donnée n'existe à l'âge pédiatrique, et il est très peu probable qu'un lien sérieux puisse être établi entre la consommation de viande à cet âge et l'apparition d'un cancer plusieurs décennies plus tard. Mais rappelons avant tout qu'une consommation conséquente de produits carnés est indispensable chez l'enfant et

l'adolescent pour assurer leurs besoins en fer. *On ne peut donc que regretter l'important battage médiatique autour de ce rapport de l'OMS qui risque d'amplifier la mode du végétarisme qui atteint de plus en plus d'adolescents et dont les effets délétères sont infiniment plus avérés à cet âge que ceux totalement hypothétiques d'un excès de produits carnés.*

Bibliographie

1. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
2. SZAJEWSKA H, SHAMIR R, CHMIELEWSKA A *et al.* Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and celiac disease. Update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;41:1038-1054.
3. PETRUZZELLI M, SCHWEIGER M, SCHREIBER R *et al.* A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab*, 2014;20:433-447.
4. MA X, XU L, ALBEROBELLO AT *et al.* Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 α transcriptional axis. *Cell Metab*, 2015;22:695-708.
5. SIDOSSIS LS, PORTER C, SARAF MK *et al.* Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. *Cell Metab*, 2015;22:219-227.
6. CLAUSNITZER M, DANKEL SN, KIM KH *et al.* FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med*, 2015;373:895-907.
7. ROCKSTROH D, LANDGRAF K, WAGNER IV *et al.* Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children. *PLoS ONE*, 2015;10: e0117841.
8. LOCKE AE, KAHALI B, BERNDT SI *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015;518:197-206.
9. ROBERTO CA, SWINBURN B, HAWKES C *et al.* Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*, 2015;385:2400-2409.
10. DANIELS SR, HASSINK SG, Committee on nutrition. The role of the paediatrician in primary prevention of obesity. *Pediatrics*, 2015;136:e275-e292.
11. INGE TH, COURCOULAS AP, JENKINS TM *et al.* Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*, 2015 (in press).
12. CAMASCHELLA C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*, 2015;372:1832-1843.
13. KLEINMAN RE. Recommended iron levels for nutritional formulas for infants (0-12 months). *J Pediatr*, 2015;167:S1-S50.
14. EUSSEN S, ALLES M, UJTERSCHOUT L *et al.* Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*, 2015;66:80-92.
15. DIOUF S, FOLQUET M, MBOFUNG K *et al.* Prévalence et déterminants de l'anémie en Afrique francophone. Implication de la carence en fer. *Arch Pédiatr*, 2015;22:1188-1197.
16. www.who.int/features/pa/cancer-red-meat/fr
17. KEY TJ, APPLEBY PN, SPENCER EA *et al.* Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). *Am J Clin Nutr*, 2009;89:1620S-1626S.

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

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en vaccinologie française ?



→ **PH. REINERT**
Expert INFOVAC France,
Hôpital Intercommunal,
CRÉTEIL.

Annus horribilis ! En 2015, alors que le sort s'acharnait sur la France, nombre de bonnes nouvelles étaient annoncées à travers le monde entier : réduction spectaculaire de la mortalité par rougeole dans le monde (OMS), diminution globale de la mortalité avant 5 ans, confirmation de l'efficacité de la vaccination rotavirus tant sur la mortalité que sur la diminution drastique des hospitalisations pour diarrhées. Quant à la vaccination contre le pneumocoque, si son efficacité indirecte chez les sujets adultes était connue, le vaccin conjugué est maintenant recommandé chez tous les sujets de plus de 60 ans aux États-Unis.

Une nouvelle polémique

Pour une raison mystérieuse, une nouvelle polémique à l'encontre des vaccins a été lancée en France par le Pr Joyeux, chirurgien cancérologue n'ayant jamais travaillé sur ce sujet mais s'étant impliqué de nombreuses fois contre la contraception et l'homosexualité.

Cette pétition, centrée sur la dangerosité des vaccins, a déjà obtenu plusieurs centaines de milliers de signatures : risque de sclérose en plaques, d'intoxication par l'aluminium, de surcharge immunitaire liée aux vaccins, de présence de produits cancérigènes, etc.

Par ailleurs, le Pr Joyeux critique la disparition du vaccin DT-Polio, le seul contenant les trois valences obligatoires en France, le prix élevé des vac-

cins (l'hexavalent par exemple, mais qui immunise contre six maladies, alors que le précédent ne contenait que trois ou quatre valences) et enfin la pénurie de nombreux vaccins (rupture complètes et durables d'Infanrix Tetra, Tetravac Typherix, Havrix Adulte BCG SSI).

Meningitec en accusation

Le 21 septembre 2014, la firme commercialisant le Meningitec a retiré du marché ce vaccin, car un contrôle de qualité de routine a mis en évidence des particules inertes d'oxyde de fer (rouille) dans 21 lots. Ce fer provient du matériel de mise en seringue. Ces particules pouvaient théoriquement provoquer des réactions locales. En fait, les teneurs en fer étaient homéopathiques, et aucune réaction anormale n'a été observée en Europe (Agence nationale de sécurité du médicament). Les études de pharmacovigilance n'ont isolé aucune substance anormale dans ces lots qui étaient stériles et immunogènes, et avaient les mêmes propriétés que les lots antérieurs.

Ce retrait a déclenché une tempête médiatique, et des plaintes de parents concernant les troubles variés de leurs enfants ne cessent d'arriver : diarrhée, forte poussée de fièvre, troubles du sommeil, maladies auto-immunes.

Pour couronner le tout, l'analyse capillaire d'un enfant a isolé de l'aluminium, du plomb, du fer, du chrome, du cuivre, du silicium et... de l'argent !

Que ne ferait-on pas pour obtenir une forte indemnité !

Vaccination contre le rotavirus

1. Le vaccin rotavirus n'est plus recommandé !

Mais ce n'est pas tout : la France, depuis 2015 – seule contre tous – refuse la vaccination contre le rotavirus, alors que le CTV l'avait recommandé il y a quelques mois.

Si le rotavirus est responsable de 600 000 à 800 000 morts/an essentiellement dans les pays en développement, on admet en France qu'il entraîne 18 000 hospitalisations/an, 138 000 consultations, 300 000 épisodes diarrhéiques et, heureusement, moins de 15 décès.

Le premier vaccin vivant (Rothschild), commercialisé en 1990, était remarquablement efficace, en particulier sur les diarrhées graves (90 %) et les diarrhées banales (50 %). Le dossier d'AMM n'avait fait mention d'aucun effet indésirable sur plus de 200 000 enfants. Mais après une vaccination de masse

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

aux États-Unis, le système de vaccinovigilance a mis en évidence un surrisque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans la semaine suivant la première dose de vaccin (à un âge où les IIA sont rares). Un arrêt rapide de commercialisation du Rothschild a été décidé.

2. De nouvelles polémiques

Quelques années plus tard, quand deux candidats vaccins se sont révélés efficaces, des études de grande ampleur ont été exigées pour rechercher un risque d'IIA. Plus de 200 000 nourrissons ont ainsi été inclus dans 43 essais.

Une étude Cochrane, publiée en 2012, a confirmé une efficacité de ces deux vaccins de l'ordre de 80 % pour les diarrhées graves, avec une diminution drastique de la mortalité au Mexique. Sur ces données indiscutables, 7 pays ont introduit le vaccin contre le rotavirus dans leur calendrier vaccinal, et des études ultérieures ont validé l'efficacité directe et indirecte (effet altruiste) du vaccin anti-rotavirus, confirmée par la chute des infections nosocomiales provoquées par ce virus.

En France, où cette vaccination semblait d'une grande utilité, deux éléments sont venus jeter le doute :

- la présence de circovirus dans certains lots;
- l'augmentation du risque d'IIA.

En 2011, a été mis en évidence dans le vaccin du matériel génétique de circovirus porcin. Ce virus ne présente théoriquement pas de danger pour la santé humaine, et les études de tolérance ont toutes confirmé son innocuité chez l'homme. Les autorités internationales (OMS, FDA, EMEA) ont alors été unanimes pour innocenter ce circovirus.

Une revue récente, portant sur 87 études, rapporte une incidence annuelle de l'IIA comprise entre 1 et 5 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés. Cela

représenterait, pour la France, 11 cas supplémentaires/an (pour 250 IIA spontanées), en supposant que la couverture vaccinale soit de 100 %.

Il est important de rappeler ici que, depuis la commercialisation des vaccins, de nombreuses études cas-témoins ont démontré leur efficacité :

- réduction de 70 % des hospitalisations pour gastroentérites aiguës à rotavirus du nourrisson;
- diminution de 40 à 55 % des hospitalisations pour diarrhées, toutes causes confondues;
- réduction de 80 à 90 % du nombre de gastroentérites à rotavirus (première cause d'infections nosocomiales en pédiatrie);
- modification de l'épidémie, caractérisée par un début plus tardif, avec un pic d'incidence retardée et de durée plus courte;
- diminution du nombre de consultations pour diarrhée proche de 80 %;
- immunité de groupe prouvée par la diminution des infections à rotavirus chez les non vaccinés, qu'ils soient trop jeunes ou trop vieux pour être vaccinés;
- dernière surprise : une étude récente, effectuée en Espagne, met en évidence une diminution de 20 % des hospitalisations pour convulsion.

Pendant ce temps-là, en France :

- en 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique diffère la recommandation de vaccination, priorisant une meilleure prise en charge des gastroentérites;
- en 2010, devant la faible létalité de l'infection à rotavirus et la mise en évidence de circovirus porcins dans le vaccin, le vaccin est de nouveau non recommandé;
- enfin, en 2013, le HCSP recommande le vaccin dès l'âge de 2 mois à condition que les prix conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables, en exigeant aussi une information claire des parents sur le risque exceptionnel d'IIA.

Mais, en avril 2015, suite à un rapport de pharmacovigilance rapportant un surrisque d'IIA, et en particulier la survenue de deux décès après vaccination, le CTV et le HCSP reviennent sur leurs décisions et refusent de conseiller la vaccination. En fait, le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 10 février 2015, étudiant la période 2006-2014, démontre que le risque d'IIA survenant dans les 7 jours après vaccination est de 6 cas supplémentaires pour 100 000 vaccinés. Après la première dose de vaccins, 21 cas d'IIA sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination.

Quant aux deux décès attribuables à la vaccination, leur analyse est instructive :

- le premier est un enfant de 7 mois ayant présenté des symptômes d'IIA plus de 7 jours après la troisième dose. Cet enfant a donc été vacciné hors AMM à un âge où les IIA spontanées sont fréquentes. Par ailleurs, d'après la littérature, les IIA après la troisième dose sont exceptionnelles. La responsabilité du vaccin est ici très discutable;
- le second cas est un enfant âgé de 3 mois et demi. Les signes typiques d'IIA sont survenus 7 jours après la première dose de vaccin. Il est décédé 2 jours plus tard de déshydratation sévère. Pendant 48 heures, l'enfant est resté au domicile sans aucune prise en charge. Il est ici plus que probable que le vaccin soit responsable mais, outre une négligence médicale, l'enfant était porteur d'un mésentère commun, facteur de risque d'IIA spontanées.

Au total, il ne semble pas qu'il ait existé un surrisque d'IIA en France. Malgré cela, les autorités sanitaires françaises ne conseillent plus la vaccination contre le rotavirus.

3. Réponse immédiate du Conseil supérieur de la santé belge (CSSB)

Surpris par la décision française, le ministère de la Santé belge a demandé

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

au CSSB de faire le point sur l'intérêt de la vaccination contre le rotavirus. D'après les données internationales, et belges en particulier, la Belgique a été l'un des premiers pays à généraliser la vaccination; le risque d'IIA est évalué à 1 à 5/100 000 nourrissons vaccinés. Étant donné ce très faible risque et l'impact positif majeur que cette vaccination a sur la réduction des hospitalisations, des visites aux urgences et des décès associés aux infections à rotavirus chez les enfants non vaccinés, le rapport bénéfice/risque est majoritairement en faveur du vaccin. À titre d'exemple, chaque décès faisant suite à une IIA potentiellement liée au vaccin est contrebalancé par 88 décès provoqués par une gastroentérite à rotavirus.

En conclusion, la décision française semble incompréhensible pour la communauté internationale.

Échec de la vaccination contre le méningocoque C

En vaccinant 85 % des nourrissons de 1 an, il a été possible de protéger les moins de 1 an menacés de méningite, c'est le mérite de la protection indirecte due à la chute du portage pharyngé. Alors que ce schéma simplifié à une dose a fait la preuve de son efficacité chez nos voisins, seule la France continue à déclarer des infections invasives à méningocoque C chez les moins de 12 mois, le faible taux de couverture s'avérant incapable de provoquer une protection indirecte.

Conclusion

Que conclure de ce triste bilan? Que les médias donnent la part belle aux ligues anti-vaccins, que les autorités gouver-

nementales ne nous aident guère pour faire passer ce message fondamental qu'est la vaccination en termes de prévention.

Souhaitons que la nomination comme chargée de mission de madame Sandrine Hurel, députée qui s'est courageusement impliquée dans sa région, saura dynamiser la vaccination en France.

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

BULLETIN D'INSCRIPTION À RETOURNER À :

PERFORMANCES MÉDICALES – 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE – 75 011 PARIS

Nom :
 Prénom :
 Adresse :
 Ville/Code postal :
 Téléphone :
 Fax :
 E-mail :

■ Droits d'inscription

Les droits d'inscription comprennent :

- l'accès aux conférences,
- l'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffets.

Médecins

■ Totalité du congrès : 200 €

■ 1 jour de congrès : 140 €

Précisez le jour : Jeudi 31 ☐

Vendredi 1^{er} ☐

DES/DIS/Étudiants

■ Totalité du congrès : 140 €

■ 1 jour de congrès : 100 €

Précisez le jour : Jeudi 31 ☐

Vendredi 1^{er} ☐

■ Mode de paiement

■ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

■ Par carte bancaire n°

(À l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature:

Possibilité de paiement en ligne sur www.jirp.info
 (paiement sécurisé)

■ Transports

☐ SNCF : 20 % de réduction sur les trajets aller/retour.
 Je souhaite un fichet SNCF.

☐ Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ Hébergement



☐ Je souhaite recevoir une liste d'hôtels proches du Palais des Congrès de Versailles (liste également disponible sur le site Internet: www.jirp.info)

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?

Hypertrophie des végétations adénoïdes : un pas vers un traitement médical ?

L'hypertrophie des végétations adénoïdes est très fréquente chez l'enfant, surtout entre 18 mois et 3 ans. Elle est contemporaine de la maladie d'adaptation. La symptomatologie qu'elle entraîne est bien connue : respiration buccale, ronflements, rhinorrhée chronique, rhinopharyngite à répétition et, indirectement, otite sérumuqueuse chronique. Le diagnostic clinique est en général très simple, et la fibroscopie par voie nasale – qui doit être systématique chez tout enfant chez lequel on envisage une intervention – montre ces végétations hypertrophiées, obstruant le cavum, voire les choanes.

La prise en charge passe d'abord par une bonne hygiène locale : mouchage et apprentissage du mouchage, lavages réguliers au sérum physiologique. Avec l'âge et pour les patients les moins symptomatiques, les symptômes régressent avec le volume des végétations adénoïdes. Néanmoins, pour un certain nombre d'enfants, la réalisation d'une adénoïdectomie – ou plutôt d'une réduction adénoïdienne – est nécessaire.

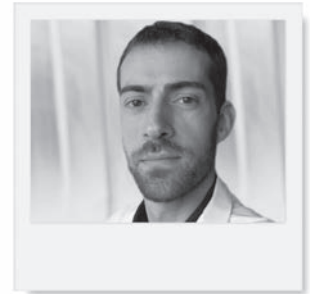
Cette intervention est bien codifiée, commune, et est peu risquée. Elle peut toutefois générer des saignements et surtout être incomplète, l'usage d'optiques contrôlant la bonne libération des choanes n'étant pas totalement généralisé. Enfin, une repousse

secondaire des végétations adénoïdes devenant à nouveau obstructives est possible, même après un geste parfaitement réalisé.

Jusqu'à présent, aucun traitement médical n'avait fait la preuve de son efficacité. Une méta-analyse récente a étudié les effets du furoate de mométasone par voie nasale chez l'enfant sur les symptômes nasaux, l'otite sérumuqueuse, la qualité de vie et le volume des végétations adénoïdes, et ce à travers 87 publications précédentes [1].

Cette étude conclut à une simple tendance à l'efficacité du corticoïde par voie nasale sur les symptômes obstructifs, le ronflement, la rhinorrhée et la toux, en deçà des seuils de significativité. L'efficacité était en revanche significative sur le volume des végétations adénoïdes (estimée par le pourcentage d'obstruction de la choane : $50,9 \pm 8,8$ % chez les sujets traités *versus* $74,2 \pm 12,6$ % chez ceux qui ne l'était pas) *versus* placebo. Cette efficacité était un peu inférieure dans les travaux en double aveugle.

D'un point de vue général, la mise en évidence de la réelle efficacité d'un traitement est difficile chez ces patients d'un point de vue méthodologique, à cause de biais multiples. La fusion de résultats dans le cadre d'une méta-analyse a également pour faiblesse de cumuler tous les biais des travaux précédents, ainsi que de compiler des travaux dont les méthodologies respectives peuvent être différentes. Ce travail



→ N. LEBOULANGER

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

est néanmoins en faveur d'une efficacité des corticoïdes par voie nasale dans la prise en charge de l'hypertrophie des végétations adénoïdes. Les principales limitations en sont la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil clinique, fréquent chez les petits et dont le traitement ne doit pas être différé en raison de ses conséquences sur le sommeil, la croissance et le développement. Enfin, bien qu'une prescription hors autorisation de mise sur le marché soit possible (et régulièrement faite dans les suites de chirurgie endonasale du nouveau-né et nourrisson), la plupart des corticoïdes par voie nasale ne sont indiqués qu'à partir de l'âge de 3 ans. Leur instillation peut en pratique être délicate : l'adénoïdectomie va pour l'instant conserver sa place et ses indications en cas d'hypertrophie importante et symptomatique.

Chirurgie endonasale dans les empyèmes cérébraux

Les sinusites de l'enfant sont peu fréquentes mais en moyenne plus graves que celles de l'adulte. Les localisations ethmoïdales mais surtout frontales

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

peuvent se compliquer d'abcès cérébral, sous-dural ou extradural (**fig. 1 et 2**). Les abcès sous-duraux sont les plus à risque de séquelles cérébrales. La prise en charge classique de ces abcès, quelle que soit leur localisation et à partir d'un certain volume, est chirurgicale et classiquement par voie externe, neurochirurgicale. Cette voie d'abord est efficace mais grevée d'une morbidité notable : séjour en réanimation, infection possible de la voie d'abord, risque de fuite de liquide céphalorachidien pour les abcès sous-duraux, etc.

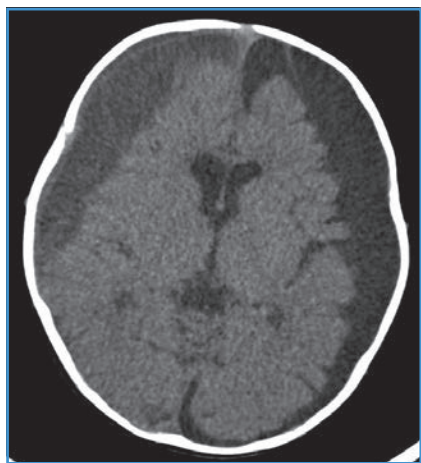


FIG. 1 : Enfant d'un an et demi, scanner cérébral en coupe axiale, volumineux empyème sous-dural bifrontopariétal.



FIG. 2 : Enfant de 12 ans, scanner cérébral en coupe axiale, volumineux empyème extradural frontal gauche.

Un autre abord est possible par voie endonasale, qui vise à drainer le sinus, porte d'entrée probable de l'infection, et donc indirectement l'abcès endocrânien lui-même. Un travail rétrospectif récent sur 17 enfants atteints d'empyème sous-dural ou extradural a montré que, comme l'intuition le suggérait, le sinus frontal est la porte d'entrée principale de la plupart de ces abcès [2]. Cette étude a également mis en évidence l'intérêt du drainage par voie endonasale pour les abcès extraduraux antérieurs, geste qui peut parfois suffire à lui seul dans les lésions de petit volume. L'intervention consiste à largement ouvrir le sinus frontal dans la fosse nasale (technique dite de Draf IV). Les abcès sous-duraux, plus à risques de séquelles, nécessitent souvent un abord combiné ORL et neurochirurgical, mais la voie endonasale reste intéressante également pour la qualité des prélèvements bactériologiques qu'elle permet.

Ainsi, ce travail rappelle que la chirurgie endonasale chez l'enfant a toute sa place, et dans de nombreuses indications, et qu'elle permet des gestes larges qui limitent le recours à un abord externe aux séquelles potentielles plus importantes.

Reconstruction de l'oreille externe

L'année 2015 a vu plusieurs évolutions dans le domaine de la reconstruction et de la réhabilitation des aplasies majeures (**fig. 3**) [3, 4].

Plusieurs types d'aides auditives semi-implantables permettent une réhabilitation satisfaisante des surdités de transmission de l'enfant, en l'absence de conduit auditif utilisable pour un contour d'oreille (comme c'est le cas dans les aplasies d'oreille). La réhabilitation doit être personnalisée chez l'enfant grâce à une surveillance étroite de l'oreille controlatérale, du dévelop-

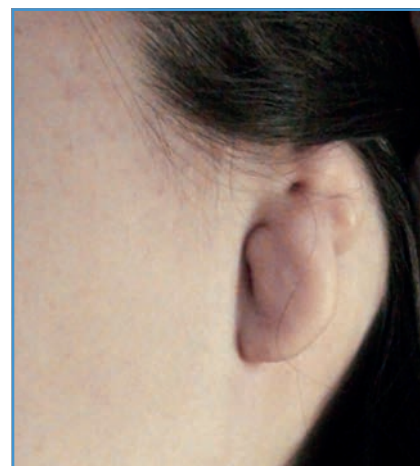


FIG. 3 : Patiente de 11 ans, présentant une aplasie majeure d'oreille gauche.

pement du langage, des performances scolaires et de la gêne dans le bruit. Le choix entre les différents systèmes dépendra de l'âge de l'enfant et des conditions anatomiques.

Les systèmes classiques de vibrateurs osseux cliqués sur un pilier percutané exposent à des complications cutanées et à l'extrusion de ce pilier. Les progrès ont été importants ces dernières années avec apparition de systèmes de vibrateurs osseux aimantés, Sophono Alpha d'abord, puis systèmes Baha 4 et 5 Attract plus récemment. Le processeur externe est maintenu contre le crâne par aimantation et non plus par un pilier transcutané. La partie implantée ne comporte que des aimants ostéointégrés et donc aucun système mécanique ou électronique susceptible de tomber en panne.

De principe tout à fait différent, l'implant d'oreille moyenne Vibrant Soundbridge est un système actif dans lequel la vibration se fait au contact des osselets (**fig. 4 et 5**). Cet implant est en cours d'évaluation pour remboursement dans cette indication chez l'enfant. Le choix reviendra *in fine* à l'enfant et sa famille après une information complète sur les bénéfices/risques de chaque implant.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE



FIG. 4 : Vue préopératoire immédiate : préparation de la mise en place d'un implant vibrante. Aucune partie ne sera transcutanée; la cicatrice sera discrète derrière l'oreille et la partie externe maintenue par aimantation dans les cheveux.



FIG. 5 : Vue peropératoire au microscope : masselette vibrante fixée sur les osselets malformatifs.

Ces implants intégrés ne comportant pas de pilier transcutanés représentent un véritable progrès en matière de qualité de vie (soins locaux, aspect esthétique, pratique de sports et de la baignade) pour les enfants et les parents. Il est fondamental de préciser que toutes les études publiées jusqu'à présent ont mis en évidence des résultats auditifs au moins aussi bons que

les prothèses ancrées osseuses traditionnelles.

Vers un robot chirurgical pédiatrique en ORL ?

Il n'existe actuellement sur le marché qu'un seul robot chirurgical : le da Vinci, commercialisé par la société Intuitive Surgical. Il est utilisé dans certains centres chez l'adulte pour des indications bien précises de chirurgie urologique, viscérale et, plus récemment, en cancérologie ORL.

Il n'existe pour l'instant que très peu de travaux rapportant un éventuel intérêt de ce robot en chirurgie pédiatrique. Il n'est pas utilisé en ORL pédiatrique, notamment à cause du volume (pour tant déjà modeste) des instruments qui ne sont pas adaptés aux voies aériennes de l'enfant. La recherche et le développement de matériels adaptés à l'enfant ne sont pas à l'ordre du jour de cette société, en raison de la petite taille du marché offert.

En 2014, certains des brevets utilisés par Intuitive Surgical sont tombés dans le domaine public, ce qui ouvre la voie à la concurrence et au développement d'autres robots, peut-être moins sophistiqués mais moins chers et surtout plus adaptés à la niche que représente la

chirurgie pédiatrique. En 2015, nous avons développé, en coopération avec plusieurs autres services de l'hôpital Necker-Enfants malades, un protocole de recherche préliminaire qui visera à établir la faisabilité de la chirurgie robotique chez l'enfant. Il ne fait aucun doute qu'il y a là un potentiel d'améliorations techniques en chirurgie ORL pédiatrique dont j'espère pouvoir vous parler dans un des prochains numéros de *Réalités Pédiatriques*.

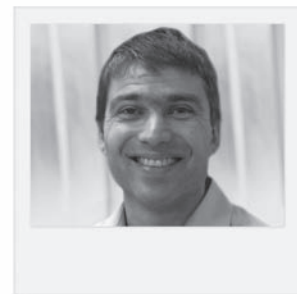
Bibliographie

1. CHOHAN A *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015;79:1599-1608.
2. GARIN A *et al.* Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015;79:1752-1760.
3. DENOYELLE F *et al.* New closed skin bone anchored implant: preliminary results in 6 children with ear atresia. *Otol Neurotol*, 2013;34:275-281.
4. BRIGGS R *et al.* Clinical performance of a new magnetic bone conduction hearing implant system: results from a prospective, multicenter, clinical investigation. *Otol Neurotol*, 2015;36:834-841.

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

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



→ P. QUARTIER

Université Paris Descartes,
Institut universitaire Imagine
et Centre de référence
national des maladies rares
pour la rhumatologie et
les maladies inflammatoires
en pédiatrie, PARIS.
Unité d'Immunologie-
Hématologie et Rhumatologie
pédiatriques, Hôpital
Necker-Enfants malades,
PARIS.

Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) ont fait l'objet sur les 12 derniers mois d'un grand nombre de travaux et publications, portant surtout sur les résultats de suivi de cohortes de patients sous traitements biologiques, l'efficacité des traitements notamment biologiques chez les jeunes enfants, les patients avec uvéite et différentes formes d'AJI, la problématique du syndrome d'activation macrophagique associé à la forme systémique d'AJI (FS-AJI). Sur ce dernier point, parallèlement à un effort international pour mieux définir les critères diagnostiques, à la description d'une sémiologie particulière sous certaines biothérapies, à la mise en évidence chez certains patients de mutations et polymorphismes de gènes impliqués dans des maladies comme la lymphohistiocytose familiale, l'étude de l'implication de la voie interféron gamma semble particulièrement intéressante dans la perspective du développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans les syndromes auto-inflammatoires, outre des efforts de meilleures description et classification d'entités variées, y compris des granulomatoses pédiatriques comme le syndrome de Blau et des interféronopathies, des travaux préliminaires confortent l'intérêt de traitements anti-interleukine-1 chez certains patients avec fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine ou déficit en mévalonate kinase, données qui devraient être consolidées par un essai thérapeutique en cours dans trois pathologies.

Parmi les connectivites et vascularites à début pédiatriques, nous indiquons quelques avancées dans des entités rares comme la dermatomyosite juvénile, notamment sur l'intérêt de l'histologie et le mauvais pronostic des formes avec vasculopathie sévère sur la biopsie, formes qui pourraient justifier des approches thérapeutiques particulières. Nous évoquerons par ailleurs des publications sur le devenir des patients avec périartérite noueuse ou vasculite à ANCA de début pédiatrique.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Étiologie

Des données de registres anglais – encore très préliminaires et appelant réplcation et contrôles sur de plus grands effectifs – présentées au congrès de l'ACR 2014 puis publiées en 2015, suggèrent une association et un effet-dose entre l'exposition à des antibiothérapies chez le jeune enfant, indépendamment du nombre d'infections, sur le risque de survenue d'AJI. L'hypothèse des auteurs est que l'effet des antibiotiques sur le microbiote intestinal soit impliqué dans la survenue d'AJI [1].

Par ailleurs, les AJI gardent leur caractère idiopathique malgré la description récente [2] et des travaux non encore publiés indiquant, dans certaines formes (notamment des AJI sévères, de débuts précoces et parfois asso-

ciées à diverses manifestations auto-immunes), d'une maladie monogénique sous-jacente.

2. Suivi de cohortes

Plusieurs cohortes nationales et internationales permettent de mieux évaluer le devenir des patients avec AJI, ainsi que les conséquences de la maladie, des traitements dans l'enfance et à l'âge adulte.

Les premiers résultats d'un registre européen PHARMACHILD, qui a permis d'inclure plus de 7 000 patients avec AJI sous méthotrexate (MTX) et/ou traitement biologique, ont été présentés au congrès de l'EULAR/PreS 2015 [3]. Les résultats présentés à ce congrès ont porté sur 5 882 patients avec une exposition moyenne de plus de 2 ans au MTX en monothérapie (groupe 1), ou à l'association du MTX avec un traitement biologique qui pouvait être

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

le premier traitement biologique reçu (groupe 2), ou un biologique de seconde ligne ou plus (groupe 3).

Les biologiques administrés dans le groupe des patients exposés à un seul biologique étaient majoritairement des anti-TNF alpha, 67 % des patients ayant été exposés à l'etanercept, 18 % à l'adalimumab et 5 % à l'infliximab (qui n'a pas d'AMM dans l'AJI), avec seulement 5 % des patients mis sous tocilizumab comme première biothérapie et 5 % sous un autre biologique. Parmi les patients exposés à plus d'un biologique, 31 % étaient sous etanercept pendant la période d'observation, 27 % sous adalimumab, 15 % sous infliximab, 9 % sous tocilizumab, 18 % sous un autre biologique (essentiellement anti-interleukine-1 et abatacept).

Les résultats présentés suggéraient un risque accru d'événements indésirables (EI) et d'EI graves (EIG), notamment infectieux, chez les patients exposés à un biologique en plus du MTX par rapport à ceux uniquement exposés au MTX, *a fortiori* quand ce n'était pas une première ligne de traitement biologique. Seul le risque d'événements hépatobiliaires semble accru dans le groupe MTX monothérapie, probablement du fait de l'utilisation de doses de MTX plus élevées dans ce groupe. En première analyse, ces résultats pourraient sembler contradictoires avec ceux du grand registre allemand BIKER, régulièrement présenté en congrès, qui suggèrent une bonne tolérance globale des traitements biologiques. Cependant, dans les présentations des patients allemands, le taux d'EIG infectieux passait de très faible chez les patients sous biologique seul (en général l'etanercept) à plus élevé en cas d'association du biologique au MTX et beaucoup plus élevé en cas de corticothérapie générale associée.

Parmi les patients de PHARMACHILD, 40 % recevaient aussi une corticothé-

rapie générale, et cette proportion était plus élevée parmi ceux exposés à un ou plusieurs biologiques, en particulier du fait d'une plus forte représentation dans ces groupes des formes systémiques d'AJI (avec 82 % des patients ayant une forme systémique d'AJI recevant une corticothérapie générale). Ce facteur, qui n'a pas été pris en compte lors des premières analyses, devra être mieux étudié. Par ailleurs, de manière assez évidente, les patients les plus difficiles à traiter étaient précisément ceux chez lesquels une escalade de traitement vers un premier biologique puis, au besoin, des biologiques de seconde ou troisième lignes étaient nécessaires, avec clairement une hétérogénéité d'une population de patients à une autre.

Concernant les publications de registres nationaux, notons un effort américain visant à collecter en ligne les EIG (et événement médicalement importants) chez des patients avec AJI, en sollicitant de manière mensuelle les 115 médecins participants sur 37 centres [4]. Sur la période 2008-2012, les auteurs rapportaient des taux d'EIG et événements médicalement importants plus élevés chez les enfants avec atteinte polyarticulaire et les enfants sous traitements biologiques.

Ces données descriptives méritent bien sûr une analyse prenant en compte d'éventuels biais, comme pour le travail précédemment cité.

Par ailleurs, les données d'un registre anglais indiquaient un taux accru d'événements infectieux médicalement significatifs chez les patients avec AJI sous etanercept, sans cependant augmentation du taux d'EIG infectieux, avec une interrogation des auteurs sur un possible biais de déclarations de ces événements [5], posant là encore le problème de l'interprétation de ces suivis de cohortes qui ne bénéficient pas d'un recueil de données aussi exhaustif que dans le contexte d'essais thérapeutiques.

Une étude canadienne s'est attachée à décrire la probabilité, le moment de survenue, les facteurs associés et le type de rechutes dans une cohorte de 1 146 patients avec AJI, suivis sur une durée médiane de 24 mois après l'obtention d'une maladie inactive [6]. 55 % de ces patients avaient rechuté (42,5 % dans l'année suivant l'obtention d'une maladie inactive). Cependant, ces rechutes étaient dans l'ensemble peu sévères (en moyenne une articulation inflammatoire et une évaluation de l'activité de la maladie à 12/100 par le médecin). Le taux de rechute était plus élevé chez les patients qui avaient présenté une activité importante de la maladie (évaluation par le médecin supérieure à 30/100, nombre d'articulations atteintes supérieur à 4), une positivité du facteur rhumatoïde ou des anticorps antinucléaires, ou qui avaient reçu un traitement de fond non biologique ou biologique avant l'obtention d'une maladie inactive.

3. Traitements de l'AJI du très jeune enfant, traitements de l'uvéite associée à l'AJI et traitement de différentes formes d'AJI

En complément de publications de l'année 2014 sur la tolérance et l'efficacité de l'etanercept et de l'adalimumab – dans deux essais contrôlés de l'enfant entre 2 et 4 ans ou âgé de moins de 5 ans et pesant moins de 15 kg – une publication espagnole [7] pour des enfants de moins de 4 ans traités par adalimumab ou etanercept et une publication allemande [8] pour 11 enfants de moins de 2 ans traités par etanercept étaient en faveur d'une efficacité et d'une tolérance similaire à ce qui était rapporté chez des enfants avec AJI plus âgés.

En ce qui concerne l'uvéite associée à l'AJI, dans l'attente de la publication des essais anglais (SYCAMORE) et français (ADJUVITE) qui ont été clos en 2015, quelques publications rapportent, comme dans des articles

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

plus anciens, l'intérêt du méthotrexate qui serait supérieur au léflunomide sur le contrôle de l'inflammation oculaire [9], du rituximab [10] et de l'abatacept [11] chez des patients dont l'uvéite était réfractaire à d'autres lignes de traitement.

Dans les enthésites avec AJI, un essai avec l'etanercept avait permis d'inclure 41 patients qui recevaient l'etanercept en injections hebdomadaires pendant une première phase ouverte de l'étude sur 24 semaines, puis étaient randomisés pour poursuivre l'etanercept ou recevoir un placebo. À la 24^e semaine, les taux de réponse ACR pédiatriques 50 %, 70 % et 90 % étaient de 93 %, 80 % et 56 % respectivement, avec également un effet marqué sur les scores JADAS. Lors de la phase en double insu, neuf rechutes étaient documentées parmi 18 patients mis sous placebo contre seulement trois rechutes parmi 20 patients poursuivant l'etanercept, avec malgré les petits effectifs une différence significative ($p = 0,02$), par ailleurs sans d'EIG infectieux ni d'EI néoplasique ou de décès [11].

Une petite étude autrichienne analysait le taux d'anticorps anti-adalimumab et le risque de rechute chez 23 enfants avec AJI sous adalimumab. Six enfants avaient développé des anticorps anti-adalimumab, associés dans tous les cas à des taux plasmatiques bas d'adalimumab et dans 5 cas sur 6 à une rechute de la maladie [12].

Dans la FS-AJI, l'expérience de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris portant sur 77 patients récemment traités par biologiques montrait que 37 d'entre eux (48 %) obtenaient une maladie inactive sous un premier biologique, rarement sous anti-TNF (1/13) ou abatacept (1 cas) mais chez la majorité des patients sous anakinra (26/51), canakinumab (7/10) ou tocilizumab (2/2). Chez les patients ne répondant pas de manière satisfaisante à un premier biologique, seuls le

canakinumab et le tocilizumab avaient permis d'obtenir une maladie inactive et le plus souvent une rémission complète chez 13 autres patients en seconde, troisième ou quatrième intention [13]. Bien que le recrutement sur un centre de référence de patients avec FS-AJI soit certainement biaisé vers une proportion plus importante de patients avec des formes sévères de la maladie, ces résultats sont en faveur de l'utilisation des anti-IL1 et du tocilizumab dans cette maladie, avec probablement un intérêt à initier assez précocement une biothérapie efficace.

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

La publication d'un travail collaboratif, initié par Angelo Ravelli (Gênes, Italie), ayant permis de développer un score visant à aider au diagnostic de SAM dans le contexte d'une maladie rhumatologique inflammatoire [14], devrait aider à diagnostiquer ce syndrome dans le contexte de la prise en charge des patients ou de suivis de cohortes, même si des atypies sémiologiques ont été rapportées sous certains traitements comme le tocilizumab qui peuvent empêcher la survenue de certains symptômes du SAM cliniques tels la fièvre, ou biologiques [15].

Une seconde publication issue du même travail collaboratif, réalisée sur une cohorte de 362 patients avec FS-AJI dont 22 % avaient un SAM dès le début de la maladie, montrait qu'environ un tiers des patients étaient admis en unité de soins intensifs, et 8 % décédaient malgré une prise en charge thérapeutique par corticostéroïdes à fortes doses associés souvent à d'autres immunosuppresseurs (ciclosporine dans 61 % des cas, biothérapie dans 15 %, étoposide dans 12 %) [16].

Parallèlement à la mise en évidence chez certains patients de mutations et

polymorphismes de gènes impliqués dans des maladies comme la lymphohistiocytose familiale [17], à l'implication décrite dans certains cas de l'IL18 [18], l'étude de l'implication de la voie interféron gamma – qui pourrait être activée de manière découplée chez les patients avec SAM des activations cytokiniques observées dans les poussées de FS-AJI sans SAM [19] – semble particulièrement intéressante dans la perspective du développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Autres maladies inflammatoires en rhumatologie pédiatrique

1. Efforts descriptifs et de classification des syndromes auto-inflammatoires

La diversité des pathologies associées à l'auto-inflammation au sens large, depuis les inflammasomopathies avec dérégulation de l'activation de l'IL1 jusqu'aux défauts de régulations de l'activité des interférons de type 1 en passant par certaines granulomatoses pédiatriques, justifie des efforts constants pour mieux décrire, comprendre, classer et traiter ces différentes maladies.

Pour les quatre entités les plus anciennement décrites sur le plan génétique, la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome lié à des mutations du gène du récepteur du TNF alpha (TRAPS), le syndrome hyper-IgD (HIDS) par déficit en mévalonate kinase et les cryopyrinopathies, l'analyse des données du registre EUROFEVER a permis de proposer de nouveaux critères cliniques de classification des patients [20]. Cet effort se justifie notamment par le fait que l'utilisation d'outils génétiques modernes, comme des puces multigènes ou l'analyse de l'exome, amène à découvrir chez de nombreux patients des mutations et

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

variants portant sur plusieurs gènes potentiellement associés à un syndrome auto-inflammatoires. Si ces résultats permettent parfois d'élargir le spectre phénotypique de certaines entités génétiques, ils posent aussi souvent le problème de leur signification incertaine, et doivent être interprétés à la lumière d'une évaluation précise des symptômes et, si possible, d'une présomption clinique étayée en faveur d'un diagnostic précis.

Pour le syndrome de Blau, granulomatose à début pédiatrique associée à des mutations de *NOD2* (un travail dirigé par Carlos Rose, États-Unis et Carine Wouters, Louvain, Belgique) a permis de décrire les caractéristiques de départ mais aussi l'évolution clinique et l'imagerie chez 31 patients sur 18 centres et 11 pays. 30 des 31 patients avaient une atteinte oligo- ou polyarticulaire, 2/3 une atteinte dysplasique osseuse non connue antérieurement, 25 une atteinte ophtalmologique conduisant dans 1/3 des cas à une perte modérée à sévère d'acuité visuelle. 52 % des patients ont développé des atteintes viscérales variées en plus des classiques atteintes articulaires, ophtalmologiques et cutanées [21].

2. Prise en charge thérapeutique des syndromes auto-inflammatoires

L'efficacité des anti-IL1 a été rapportée dans de nouvelles petites séries de patients avec fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine [22, 23] ou déficit en mévalonate kinase [24], données qui devraient être consolidées par un essai thérapeutique en cours avec l'anticorps anti-IL1 bêta et canakinumab, dans ces deux pathologies et le syndrome TRAPS.

Dans les pathologies interféron, l'approche thérapeutique devrait cibler non pas l'IL1 mais les voies qui conduisent à la dérégulation de l'activité des interféron de type 1 [25], avec

des publications de congrès en faveur d'un intérêt du traitement anti-JAK-3 et également des perspectives de développement de thérapeutiques par anticorps anti-interféron.

3. Connectivites et vascularites pédiatriques

Dans la dermatomyosite juvénile, de nouvelles publications rapportent l'intérêt d'étudier des sous-populations de patients en fonction de leur profil d'auto-anticorps [26], à rechercher dans des laboratoires experts et analyser attentivement chez ces patients l'IRM [27] et l'histologie musculaire [28]. Une publication française montre la corrélation entre des formes de dermatomyosites très sévères, associées à une altération majeure du score d'endurance musculaire, le *Childhood Myositis Assessment Scale* (CMAS), une réponse souvent insatisfaisante à l'approche thérapeutique classique (forte corticothérapie générale et immunosuppresseurs classiques comme le MTX), la présence sur la biopsie d'une vasculopathie sévère avec parfois un aspect de désert vasculaire et peu d'inflammation musculaire [28]. Ces patients pourraient justifier d'approches thérapeutiques particulières.

Dans le domaine des vascularites à début pédiatriques, trois publications françaises ont étudié la présentation clinique et le devenir au long cours des patients : – la première depuis un service de médecine interne d'adultes pour des patients avec diverses formes de vascularites systémiques nécrosantes des vaisseaux de petit et moyen calibre [29] ; – la deuxième depuis un service pédiatrique pour des périartérites noueuses (PAN) [30] ; – et la troisième pour des vascularites avec anticorps anticytoplasme du polynucléaire neutrophile (ANCA), dans le cadre d'un effort collaboratif incluant des pédiatres rhumatologues, néphrologues et des internistes [31].

La première série a permis de collecter les données de 56 patients dont 35 avec des vascularites à ANCA, granulomatoses avec polyangéite, polyangéites microscopiques ou Churg et Strauss et 21 des PAN. Ce travail a confirmé la gravité globalement supérieure des vascularites à ANCA en termes de taux de rechute, d'atteintes viscérales et de décès par rapport aux PAN de début pédiatriques [29].

Dans la série de 35 PAN à début pédiatrique de Necker-Enfants malades, seulement la moitié des patients répondaient aux critères diagnostiques les plus récents, qui exigent une histologie ou une atteinte vasculaire typique à l'imagerie en complément de critères cliniques. Cependant, les caractéristiques et l'évolution des deux groupes de patients étaient similaires. Une tentative de classer les patients en PAN avec essentiellement atteinte systémique et sous-cutanée, PAN viscérales et PAN intermédiaires aboutissait à trois groupes de 9 à 15 patients dont les modalités évolutives n'étaient pas différentes : avec des rechutes fréquentes pendant l'enfance, une nécessité de corticothérapie voire d'immunosuppression transitoire chez la plupart des enfants, mais un bon pronostic final chez la plupart des patients avec cependant une forme nécrosante par groupe aboutissant à des amputations ou, dans 1 cas, à un décès [30].

Parmi les 66 patients français de la série française de vascularites à ANCA de début pédiatriques (42 % ayant une granulomatose avec polyangéite, 52 % une polyangéite microscopique), le suivi était en moyenne de 6 ans, le nombre de décès de 4 et le taux d'insuffisance rénale terminale de 34 % (22 patients), avec cependant un biais de sélection probable lié à l'importante contribution des néphrologues à ce travail et un pronostic qui semblait meilleur chez les patients les plus récents [31].

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Bibliographie

- HORTON DB, SCOTT FI, HAYNES K *et al.* Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*, 2015;136:e333-e343.
- WAKIL SM, MONIES DM, ABOUELHODA M *et al.* Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:288-295.
- SWART J, PISTORIO A, BOVIS F *et al.* The addition of one or more biologics to methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis increases the incidence of infections and serious adverse events. *EULAR* 2015 OP0062.
- RINGOLD S, HENDRICKSON A, ABRAMSON L *et al.* Novel method to collect medication adverse events in juvenile arthritis: results from the childhood arthritis and rheumatology research alliance enhanced drug safety surveillance project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015;67:529-537.
- DAVIES R, SOUTHWOOD TR, KEARSLEY-FLEET L *et al.* Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:2487-2494.
- GUZMAN J, OEN K, HUBER AM *et al.* The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*, 2015 May 18.
- GIMÉNEZ-ROCA C, IGLESIAS E, TORRENTE-SEGARRA V *et al.* Efficacy and safety of TNF- α antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. *Rheumatol Int*, 2015;35:323-326.
- 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*, 2015;35:613-618.
- BICHLER J, BENSELER SM, KRUMREY-LANGKAMMERER M *et al.* Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2015;44:280-283.
- MISEROCCHI E, MODORATI G, BERCHICCI L *et al.* Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2015 Sep 22.
- TAPPEINER C, MISEROCCHI E, BODAGHI B *et al.* Abatacept in the treatment of severe, long-standing, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2015;42:706-711.
- SKRABL-BAUMGARTNER A, ERWA W, MUNTEAN W *et al.* Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response. *Scand J Rheumatol*, 2015;44:359-362.
- WOERNER A, UETTWILLER F, MELKI I *et al.* Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open*, 2015;1:e000036.
- RAVELLI A, MINOIA F, DAVI S *et al.* Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Aug 28. [Epub ahead of print]
- YOKOTA S, ITOH Y, MORIO T *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol*, 2015;42:712-722.
- 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;66:3160-3169.
- 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;66:3486-3495.
- SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, INOUE N *et al.* Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*, 2015;160:277-281.
- PUT K, AVAU A, BRISSE E *et al.* Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . *Rheumatology (Oxford)*, 2015;54:1507-1517.
- FEDERICI S, SORMANI MP, OZEN S *et al.* Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:799-805.
- ROSÉ CD, PANS S, CASTEELS I *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)*, 2015;54:1008-1016.
- EROGLU FK, BEŞBAŞ N, TOPALOĞLU R *et al.* Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*, 2015;35:1733-1737.
- ALPA M, ROCCATELLO D. Canakinumab as rescue therapy in familial Mediterranean fever refractory to conventional treatment. *Drug Des Devel Ther*, 2015;9:1983-1987.
- KOSTJUKOVITS S, KALLIOKOSKI L, ANTILA K *et al.* Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *Eur J Pediatr*, 2015;174:707-714.
- REINHARDT RL, LIANG HE, BAO K *et al.* A novel model for IFN- γ -mediated autoinflammatory syndromes. *J Immunol*, 2015;194:2358-2368.
- HABERS GE, HUBER AM, MAMYROVA G *et al.* Myositis autoantibodies, clinical features, and environmental exposures at illness onset are associated with disease course in juvenile myositis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
- YAO L, YIP AL, SHRADER JA *et al.* Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. [Epub ahead of print]
- GITIAUX C, DE ANTONIO M, AOUIZERATE J *et al.* Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Sep 30. [Epub ahead of print]
- IUDICI M, PUÉCHAL X, PAGNOUX C *et al.* Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1959-1965.
- MERLIN E, MOUY R, PEREIRA B *et al.* Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine*, 2015;82:251-257.
- SACRI AS, CHAMBARAUD T, RANCHIN B *et al.* Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*, 2015;30:i104-i112.

L'auteur a été ou est investigateur d'essais thérapeutiques avec plusieurs biothérapies évoquées dans cet article (etanercept de Pfizer, adalimumab d'Abbvie, abatacept de BMS, tocilizumab de Roche, canakinumab de Novartis). Il a animé des symposiums ou exercé une activité d'expertise pour ces laboratoires. Une association dont il est président a reçu des financements de recherche d'Abbvie, Novartis et Roche, a établi des contrats de stands de congrès avec les différents laboratoires cités. L'auteur a aussi bénéficié d'invitation à des congrès par Abbvie, BMS, Roche, Pfizer et Novartis.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Hypoglycémies néonatales et développement neurologique à 2 ans

McKINLAY C *et al.* Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med*, 2015;373:1507-1518.

Les hypoglycémies en période néonatale sont fréquentes. Un risque de lésions cérébrales a été établi si celles-ci sont prolongées et symptomatiques ; en revanche, l'association entre des hypoglycémies néonatales modérées et l'altération du développement neurologique est plus incertaine. Selon les critères internationaux de diagnostic et de prise en charge, 30 % des nouveau-nés sont considérés comme à risque d'hypoglycémie, 15 % sont traités pour une hypoglycémie et 10 % sont hospitalisés en soins intensifs. Une telle prise en charge – avec une séparation mère-enfant, des glycémies capillaires répétées et un coût hospitalier non négligeable – est-elle justifiée, notamment pour prévenir d'éventuelles perturbations du développement neurologique ?

Le but de ce travail était de suivre de façon prospective des nouveau-nés de plus de 35 SA, à risque de développer des hypoglycémies, et de rechercher une relation entre la durée, la fréquence et la sévérité des hypoglycémies et le développement neuropsychologique de l'enfant à 2 ans.

Les nouveau-nés à risque d'hypoglycémie éligibles étaient ceux nés de mères diabétiques, les hypotrophes et les macrosomes. Les enfants inclus avaient des mesures répétées des glycémies capillaires pendant 48 h, ou plus longtemps selon l'évolution clinique. Une hypoglycémie était définie par une concentration sanguine de glucose < 2,6 mmol/L, et nécessitait un enrichissement de la nutrition ou l'administration orale de gel sucré, voire la perfusion d'un soluté glucosé. La concentration en glucose dans le milieu interstitiel était également mesurée, les mesures étant inconnues par l'équipe soignante pendant la période d'étude. À l'âge de 2 ans, tous les enfants avaient une évaluation neurologique avec mesure des scores du développement par l'échelle de Bayley (étude des fonctions cognitives et motrices, du langage, de l'audition et de la vision).

Sur les 404 enfants inclus, 216 ont présenté des hypoglycémies néonatales dépistées par des glycémies capillaires. Néanmoins, la mesure du glucose dans le milieu interstitiel montrait qu'un quart des enfants avaient des concentrations basses non détectées. Le risque d'altération du développement neurologique à 2 ans n'était pas plus important chez les enfants ayant présenté des hypoglycémies traitées, y compris chez les enfants ayant eu des épisodes répétés et/ou sévères, par rapport à ceux n'ayant pas eu de glycémies capillaires inférieures à 2,6 mmol/L (risque relatif : 0,95 [0,75-1,20] ; $p = 0,67$). Les nouveau-nés ayant présenté des

hypoglycémies non diagnostiquées et donc non traitées n'avaient pas un risque augmenté d'altération du développement (risque relatif : 1,01 [0,66-1,54] ; $p = 0,98$). Les enfants avec un moins bon développement neurologique à 2 ans avaient des concentrations interstitielles en glucose un peu plus élevées dans les premières 48 h par rapport à ceux ayant un développement normal (différence moyenne 0,2 mmol/L ; $p = 0,02$). Un apport glucosé IV ou PO augmentait les concentrations interstitielles en glucose jusqu'à environ 36 h après l'épisode d'hypoglycémie et, parmi les enfants traités, le risque d'altération du développement neurologique était relié à une concentration de glucose interstitielle maximale dans les 12 heures après l'épisode d'hypoglycémie (si la concentration maximale en glucose était au-dessus de la moyenne, le risque relatif était de 1,77 [$p = 0,047$]).

Dans cette cohorte, les hypoglycémies néonatales traitées pour maintenir une glycémie supérieure à 2,6 mmol/L n'étaient pas associées à une altération du développement neurologique à 2 ans. De plus, les hypoglycémies mises en évidence au niveau interstitiel, passant inaperçues par une mesure capillaire, n'avaient pas d'impact sur le développement neurologique, montrant ainsi qu'un seuil inférieur à 2,6 mmol/L pourrait être discuté pour débiter une recharge glucidique. L'association entre des concentrations normales hautes de glucose et des moins bonnes performances cognitives à 2 ans nécessite d'être confirmée dans des études ultérieures. De même, les effets d'une correction rapide des hypoglycémies doivent être évalués.

Incidence et caractéristiques des hépatites auto-immunes

Jimenez-Rivera C *et al.* Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics*, 2015;136:e1237-e1248.

Les hépatites auto-immunes (HAI) sont des maladies inflammatoires hépatiques d'évolution progressive dont l'étiologie est inconnue. La physiopathologie inclut plusieurs facteurs dont le terrain génétique, une régulation anormale de la réponse immunitaire et des facteurs environnementaux. Deux types peuvent être individualisés : les HAI de type 1 (facteurs antinucléaires et anticorps anti-muscles lisses) et les HAI de type 2 (anticorps anti-LKM1). Les deux types peuvent être diagnostiqués dans l'enfance, plus fréquemment chez les filles et chez les enfants ayant une pathologie auto-immune associée (thyroïdite, diabète, maladies inflammatoires intestinales, maladie coeliaque...). Les HAI peuvent également être secondaires à des médicaments hépatotoxiques (diclofénac, minocycline, anti-TNF α ...). Dans les études pédiatriques, l'incidence varie selon les pays ; elle s'échelonne entre 0,4 et 4 cas pour 100 000 enfants.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques et l'histoire naturelle des HAI pour déterminer d'éventuels facteurs de risque de mauvais pronostic.

Ce travail rétrospectif multicentrique a repris tous les cas d'HAI survenus au Canada entre 2000 et 2009. Le diagnostic d'HAI était porté sur des tests hépatiques anormaux sans autre maladie hépatique identifiable. L'absence d'auto-anticorps positifs n'était pas un critère d'exclusion diagnostic. L'histologie, lorsqu'elle était réalisée, confirmait le diagnostic. L'imagerie des voies biliaires était normale. Les patients porteurs d'une autre maladie hépatique, d'une cholangite sclérosante, ou ayant pris des médicaments potentiellement hépatotoxiques étaient exclus. Les données démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques étaient recueillies.

159 enfants dont 60 % de filles, suivis dans un des 13 centres spécialisés, ont été inclus. L'incidence dans cette population était de 0,23 pour 100 000 enfants. L'âge moyen de présentation était de 12 ans (11-14) pour les HAI de type 1 et de 10 ans (4,5-13) pour les HAI de type 2. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4,7 mois $\pm$ 7 mois. Les symptômes les plus fréquents étaient une fatigue (58 %), un ictère (54 %), des douleurs abdominales (49 %), une perte de poids (21 %). Une hépatomégalie était retrouvée dans 56 % des cas, une splénomégalie dans 36 %. Cinq enfants ont présenté une hématomélie initiale. Une autre maladie auto-immune était associée dans 32 % des cas. Le bilan hépatique sanguin était perturbé chez tous les enfants, le taux d'IgG était élevé dans 84 %, l'albumine était basse dans 43 % et l'INR augmenté dans 45 % des cas. Le diagnostic d'HAI de type 1 pouvait être posé chez 109 patients contre 18 pour le type 2 ; 9 enfants avaient des auto-anticorps négatifs. Des signes d'hypertension portale étaient retrouvés dans 11 % des

cas. La biopsie hépatique, réalisée chez 152 enfants, retrouvait une hépatite "d'interface" dans 86 % des cas et un infiltrat lymphoplasmocytaire dans 97 %. Une cirrhose au diagnostic était rapportée dans 20 % des cas.

Le traitement initial était de la prednisone seule dans 54 % des cas, une association prednisone-azathioprine dans 33 %. Dans un seul centre, le traitement initial était la ciclosporine (13 %). À 1 an d'évolution, 90 % avaient une réponse complète au traitement. À la dernière visite, 67,3 % des enfants avaient de l'azathioprine, 31,3 % des faibles doses de corticoïdes, 8,2 % du mycophénolate mofétil, 4 % du tacrolimus. L'acide ursodésoxycholique était prescrit dans 16,3 %. 7 % des patients n'avaient aucun traitement. Une transplantation hépatique a été réalisée dans 5,7 % des cas. Aucun facteur prédictif d'une évolution défavorable n'a pu être mis en évidence.

Bien que rétrospectif, ce travail correspond à une étude de population permettant une estimation de l'incidence à environ 2 par 1 000 000 d'enfants de moins de 18 ans. Les HAI de type 1 sont 5,5 fois plus fréquentes que celles de type 2. La réponse au traitement immunosuppresseur est bonne ; rares sont les patients qui reçoivent une transplantation hépatique. D'autres études prospectives sont nécessaires pour déterminer les facteurs de risque des patients avec une évolution défavorable.

J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

Biocodex lance le 1^{er} site internet d'information scientifique sur le microbiote intestinal

Il y a encore quelques années, le terme de "microbiote" était inconnu, y compris des professionnels de santé.

La connaissance de ce qu'on appelait autrefois la flore intestinale a considérablement progressé ces derniers temps. On reconnaît aujourd'hui un rôle physiologique majeur au microbiote intestinal, au point que certains le considèrent comme un organe à part entière.

Avec la mise en place du site www.microbiote-intestinal.fr, Biocodex poursuit son effort pédagogique à destination des professionnels de santé. Une large place y est donnée aux images. Plusieurs vidéos expliquent, dans le détail, comment le microbiote se constitue, les fonctions importantes qu'il exerce, les causes et les conséquences de son déséquilibre pour la santé. Ces animations scientifiques sont commentées par des experts du sujet.

Une partie du site est exclusivement réservée aux professionnels de santé : médecins, pharmaciens, étudiants... Elle donne accès à des ressources documentaires spécifiques et à des actualités scientifiques.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Biocodex



17^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

**DPC
en cours**

- Jeudi 31 mars 2016
**Neurologie et
développement
de l'enfant**
sous la présidence
de B. Chabrol
- Vendredi 1^{er} avril 2016
**L'enfant et
l'environnement :
vraies et fausses idées**
sous la présidence
de B. Delaisi

JEUDI 31 MARS ET VENDREDI 1^{er} AVRIL 2016

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR :
www.jirp.info



Immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de NeisVac® doit suivre les recommandations officielles.

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique (26/03/2015). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) – Recommandations générales

La vaccination avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole). Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C conjugué selon le même schéma vaccinal à une dose. <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>

Quand rôde la méchante méningite C il faut une protection solide



NeisVac®

Conçu pour être plus fort
que la méningite C

Seul vaccin méningococcique polysidique (de-o-acétylaté) du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (adsorbé)



Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr> ou flashez ce code

