

# réalités

→ Mensuel # 174 • Novembre 2012

## PÉDIATRIQUES



**L'ANNÉE PÉDIATRIQUE**  
***QUOI DE NEUF EN 2012 ?***



## LE BILLET DU MOIS

# Progrès – Respect

**R**egards sur l'année pédiatrique écoulée.  
Une année riche d'interrogations, de connaissances nouvelles, de perspectives ouvertes.

## [ Progrès...

Une Marche en avant avec un “M” majuscule, de par ses dimensions scientifiques et techniques.

Tout progrès est né d'une “audace” de l'imagination, avec des incertitudes parfois. Une dynamique bouleversante des acquis souvent.

*L'important est de ne pas cesser de nous interroger*, écrivait Einstein.

Toujours avec l'approche humaine d'une réflexion éthique.

## [ Respect...

Le respect est dans son étymologie latine (*Respectus*: l'aptitude à considérer ce qui a été énoncé et admis dans le passé), à en retirer les conséquences dans le présent et pour l'avenir.

Etonnement et admiration perçus devant de belles actions ou de belles œuvres dont les auteurs sont si souvent ignorants de leur “grandeur”.

Le respect est humain aussi, souvent exprimé, avec réserve et pudeur.

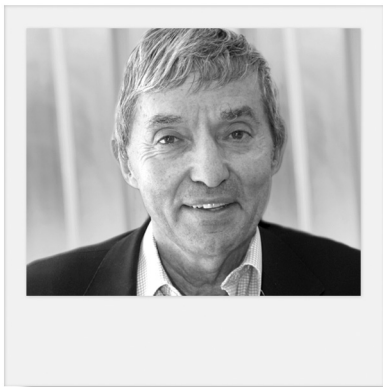
Il ignore les expressions médiatiques maladroites si ce n'est orgueilleuses, mais connaît les richesses, plus grandes encore, de beaux témoignages d'expériences de la **Vraie Vie**.

Le respect est une grâce animée par le regard et par l'écoute.

Et ce qu'il nous apporte n'est pas tant la preuve de son existence même que la confiance qu'il nous transmet.

*Le respect est intermédiaire entre l'observance cérémonielle et la charité*, écrivait le philosophe Jankelevitch.

Dans l'humble espace de silences reconnaissants...

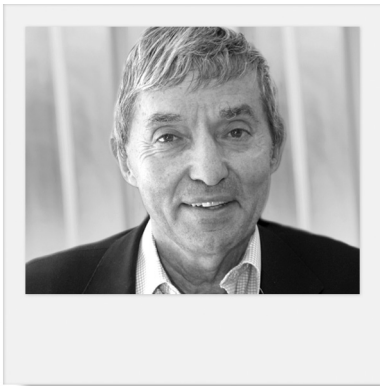


→ **A. BOURRILLON**  
Service de Pédiatrie,  
Hôpital Robert Debré,  
PARIS.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Infectiologie pédiatrique : quoi de neuf ?

## Des ex-futures recommandations de l'AFSSAPS enfin diffusées [1]



→ **A. BOURRILLON**  
Service de Pédiatrie,  
Hôpital Robert Debré,  
PARIS.

**A**u cours de notre mise au point de l'année 2011 [2], nous rappelons le caractère évolutif des données épidémiologiques bactériennes les plus récentes en termes de résistance aux antibiotiques [3] :

- une plus grande sensibilité des germes responsables des infections des voies respiratoires hautes ;
- un constat inquiétant confirmant l'émergence d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

### Infections des voies aériennes supérieures : otites moyennes aiguës

Au cours de l'année 2011, une étude de portage nasopharyngé mettait en évi-

dence une très importante réduction des souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline [4].

Une telle évolution avait été associée à la généralisation du vaccin conjugué pneumococcique à 7 valences, au prix de l'émergence de certains sérotypes de remplacement (au premier rang desquels le 19A) et d'une politique de communication concernant des impératifs de réduction de prescriptions des antibiotiques ("Les antibiotiques, c'est pas automatique").

Depuis le remplacement, en juin 2010, du vaccin 7-valent par le Prévenar 13, la réduction du portage du sérotype 19A s'est trouvée confirmée sans qu'il ait été précisé actuellement d'émergence significative de nouveaux sérotypes d'échappement.

On devait observer parallèlement une diminution de la résistance acquise des *Haemophilus influenzae* aux bêtalactamines par sécrétions de bêtalactamases, celle-ci étant limitée, en 2010, à 15 % des souches isolées, avec une légère augmentation des souches résistantes à l'ampicilline par modification des PLP.

De telles constatations apaisantes contrastaient avec le constat inquiétant de la confirmation et de la majoration de l'émergence d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

Ainsi, les données finalisées des recommandations de "proscription et de prescription des antibiotiques au cours des

infections des voies respiratoires hautes de l'enfant" demandaient à être publiées "dans l'urgence" par ce qui était encore l'AFSSAPS. Le directeur de celle-ci devait cependant, tout en admettant qu'elles "correspondaient à un besoin de Santé publique", refuser leur publication au motif que "certains experts avaient des liens d'intérêts auprès des firmes pharmaceutiques", et ce bien que ces recommandations ne soient jamais apparues comme susceptibles de faciliter le recours à des molécules récentes non génériques [5].

Dans ce contexte cependant, le directeur de l'AFSSAPS devait approuver la publication de ces recommandations sous l'égide des sociétés savantes : Société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF) et Groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP) de la Société française de pédiatrie [5].

### Applications : recommandations antibiotiques à propos des otites moyennes aiguës de l'enfant en 2012

#### 1. Quelles indications ?

Il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement des antibiotiques dans les situations suivantes :

- otites congestives et otites séromuqueuses ;
- otites moyennes aiguës purulentes chez des enfants âgés de plus de 2 ans, peu symptomatiques.

# INFECTIOLOGIE

La prescription est à l'inverse recommandée pour les otites moyennes aiguës purulentes des enfants âgés de moins de 2 ans (ou de plus de 2 ans à symptomatologie générale et fonctionnelle "bruyante").

## 2. Quels antibiotiques ?

L'amoxicilline est recommandée comme l'antibiotique de premier recours pour le traitement initial des otites moyennes aiguës, lorsque celui-ci est indiqué, sur des critères cliniques strictement définis.

## 3. Quelle posologie ?

80-90 mg/kg/jour (pendant 8 à 10 jours chez l'enfant âgé de moins de 2 ans ; 5 jours chez l'enfant plus âgé si ce traitement est indiqué), en 3 voire 2 prises, quand le temps de l'administration ne peut être équidistant de 8 heures.

D'autres antibiotiques peuvent être proposés dans certaines situations :

- > amoxicilline-acide clavulanique en cas de syndrome otite-conjonctivite (probabilité plus élevée d'infection à *Haemophilus influenzae*);
- > cefpodoxime uniquement en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines;
- > si échec seulement d'un traitement initié par l'amoxicilline :
  - en cours de traitement : amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime-proxétil;
  - à la fin du traitement : amoxicilline-acide clavulanique.

Un avis ORL n'apparaît nécessaire pour éventuelle paracentèse à visée bactériologique qu'en cas de 2<sup>e</sup> échec après modification de l'antibiothérapie initiale.

### Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE)

L'expansion des bactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu

(BLSE) et leur diffusion actuelle en milieu communautaire se sont confirmées en 2012 comme un problème mondial de Santé publique.

## 1. Définitions

Les bêtalactamases à spectre étendu sont des enzymes capables d'hydrolyser les oxymino-céphalosporines, c'est-à-dire les C3G et le monobactam (mais pas le céfoxitime). Les carbapénèmes restent sensibles.

Les BLSE sont inhibés par les inhibiteurs de bêtalactamases tels que l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam [6]. Cette propriété est utilisée pour leur détection sur antibiogramme.

Les BLSE sont portées par des plasmides de résistance hébergeant des gènes codants pour d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, cyclines, triméthoprime, sulfaméthoxazole, quinolones), réduisant ainsi le panel des antibiotiques efficaces.

## 2. Une pandémie mondiale

Malgré les incertitudes des données épidémiologiques recueillies, on peut admettre que l'incidence des entérobactéries BLSE devient majeure dans de nombreux pays (Asie, Afrique, pourtour du bassin méditerranéen, Amérique du sud). Elle est facilitée par la transmission oro-fécale, amplifiée par la prescription anarchique d'antibiotiques et diffusée par les voyages.

En Europe, la surveillance porte sur toutes les entérobactéries dont la résistance aux C3G par BLSE pourrait être impliquée.

Les études européennes évaluant le portage digestif asymptomatique des souches de BLSE traduisent une situation devenue inquiétante notamment dans le sud de l'Europe (Grèce, Espagne et Italie).

En France, l'incidence des bactéries nosocomiales à BLSE a presque doublé (8,5 % en 2010; 15 % en 2011) [7] avec une fréquence accrue de résistance d'*E. coli* aux C3G.

### Impact sur la Santé publique en 2012 : prévention et surveillance

Les échecs croissants de traitement des pyélonéphrites aiguës par les C3G sont liés le plus souvent à des bactéries productrices de BLSE (6 % des *E. coli* en 2011) [8].

Les facteurs de risques ont par ailleurs été précisés :

- traitement prophylactiques des reflux vésico-urétéraux, pathologies digestives chroniques, maladies systémiques;
- surtout chez l'enfant exempt de toute pathologie connue, prescriptions de céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération au cours des 3 mois précédents.

A un moindre degré, peuvent être en cause, du fait de résistances codées par un même plasmide, des prescriptions antérieures de triméthoprime-sulfaméthoxazole et de fluoroquinolones.

On conçoit l'importance d'accroître, en 2013, les recommandations de réduction de prescriptions à l'extrême des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération au cours des épisodes d'infections des voies respiratoires hautes de l'enfant.

### Quel traitement antibiotique aujourd'hui et demain pour les infections à bactéries productrices de BLSE ?

L'imipénème est le carbapénème le plus fréquemment utilisé par les équipes pédiatriques françaises. Sa stabilité vis-à-vis des bêtalactamases en constitue le traitement actuel de choix des infections à bactéries productrices de BLSE. Le

méropénème serait moins pourvoyeur d'effets indésirables.

Les traitements du futur sont engagés par l'émergence croissante de résistances aux carbapénèmes qui doit faire envisager des alternatives thérapeutiques possiblement préférentielles par voie orale [8].

Toutes les associations actuellement proposées sont cependant non "orthodoxes" et doivent être évaluées avec prudence sur le plan clinique.

Ainsi, des stratégies antibiotiques, encore incertaines, conduisent plus que jamais à insister sur l'intérêt du dépistage des BLSE notamment chez les enfants à risques accrus de portage. Le futur immédiat pourrait aussi, dans ce contexte, mettre en perspective de nouvelles stratégies de traitement initial des pyélonéphrites aiguës de l'enfant.

### Que sont devenues les pneumonies nécrosantes à staphylocoques de l'enfant ?

Les staphylococcies bulleuses du nourrisson ou staphylococcies pleuropulmonaires décrites dans les années 1950 constituaient alors la forme habituelle des pneumopathies nécrosantes [9].

En 2001, des pneumopathies nécrosantes communautaires sévères (à mortalité élevée) à *S. aureus* avaient été décrites chez des enfants hospitalisés en réanimation [10]. Elles étaient reliées à la pathogénicité d'une toxine produite par *S. aureus*, la leucocidine de Pantone et Valentine (LPV).

Les tableaux concernaient avant tout des adolescents dont le tableau clinique initial était celui d'un syndrome gripal rapidement complété par des signes respiratoires sévères précédant un choc septique, voire un SDRA, et associé à une leucopénie.

Les observations actuellement recueillies et dont le nombre semble s'être récemment accru demeurent principalement reliées à *S. aureus* LPV+ mais dans un contexte plus proche de celui des staphylococcies bulleuses initialement décrites chez le nourrisson.

Elles s'accompagnent habituellement à cet âge d'une fièvre élevée avec des signes de détresse respiratoire modérés, sans sepsis ni leucopénie.

Elles impliquent un traitement antibiotique probabiliste initial en France par cloxaciline (IV). Si suspicion LPV+, il convient d'ajouter de la clindamycine (à visée antitoxinique) ou de la rifampicine. Leur pronostic est le plus souvent favorable.

La quasi-totalité des souches de *S. aureus* identifiées au cours de ces pneumonies nécrosantes, en France et dans la majorité des pays européens, demeure sensible à la méticilline. En cas de SARM, le clone le plus fréquemment associé à la présence de LPV est le ST80.

A l'inverse, l'épidémiologie américaine est actuellement beaucoup plus alarmante [11] dans un contexte d'infections sévères (essentiellement cutanées), mais également de pneumonies nécrosantes liées à de nouveaux types de *S. aureus* résistants à la méticilline génétiquement différents des SARM hospitaliers (clone prédominant USA 300) [12].

### L'épidémiologie des infections invasives à *Neisseria meningitidis* a-t-elle évolué ?

Les antigènes capsulaires du méningocoque définissent son sérotype. Douze sont actuellement décrits. Les plus fréquents en France sont les sérotypes B et C responsables de plus de 90 % des infections invasives à ce germe.

La biologie moléculaire a également permis de classer les méningocoques

indépendamment de leur polysaccharide capsulaire selon leur génotype ST.

Des complexes clonaux ont ainsi été décrits dont la fréquence est actuellement par ordre décroissant en France : ST-41/44 ; ST-32 ; ST-11 ; ST-269.

L'année 2012 a confirmé les seuils d'alerte en Afrique subsaharienne d'épidémies d'infections invasives à *N. meningitidis* liées au sérotype W135. Celles-ci concernent les pèlerins de La Mecque mais aussi leurs contacts, à la suite de l'expansion d'une souche W135 de complexe clonal ST-11.

On doit souligner les originalités de présentation clinique atypiques de ces infections liées au sérotype W135 [13] : le jeune âge (pic d'incidence : 6 à 9 mois) ; la prédominance de tableaux de méningites (ST-11) mais aussi de tableaux cliniques non méningés et notamment d'arthrites septiques [14] (complexe clonal [ST-22]) et de méningococcémies.

Il convient d'insister sur les exigences de réseaux de surveillance étroite de la répartition des différents sérotypes de méningocoques impliqués dans les infections invasives à méningocoques.

L'alerte actuelle concerne en effet aussi bien les enfants ayant effectué des séjours dans les pays d'hyperendémie que des contagés familiaux auprès de pèlerins revenus de La Mecque mais n'ayant pas quitté la région métropolitaine.

Les actions de Santé publique doivent ainsi considérer avec vigilance les mesures de protection vaccinale à instituer quand nécessaire vis-à-vis du sérotype W135. Seul le vaccin conjugué tétravalent ACYW135 (Menveo) incluant le W135 bénéficie actuellement de l'AMM pour les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Un vaccin contre le méningocoque B constitué de composés antigéniques

# INFECTIOLOGIE

présents au sein de la majorité des souches est en cours de mise au point. Il devrait être hautement immunogène et bien toléré.

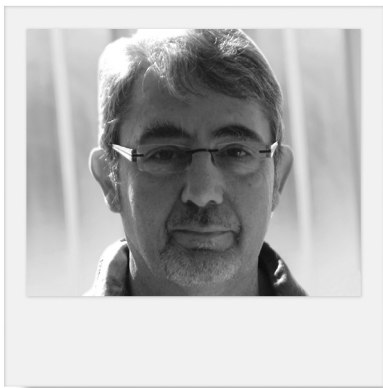
## Bibliographie

1. COHEN R. Les ex-futures recommandations de l'AFSSAPS sur le traitement antibiotique des infections ORL de l'enfant. *Médecine et Enfance*, 2012 ; 11-16.
2. BOURRILLON A. Infectiologie pédiatrique: quoi de neuf? *Réalités Pédiatriques*, 2011 ; 164 : 10-12.
3. COHEN R, BINGEN E, GRIMPREL E *et al.* Résistance aux antibiotiques : un nouveau tournant à ne pas manquer. *Archives de Pédiatrie*, 2011 ; 18 : 359-361.
4. COHEN R, BINGEN E, LEVY C *et al.* Résistance du pneumocoque et d'*Haemophilus influenzae* isolées de la flore nasopharyngée de l'enfant ayant une otite moyenne aiguë entre 2006-2010. *Archives de Pédiatrie*, 2011 ; 8 : 926-931.
5. SPILF, SFP, GPIIP. Recommandations de bonnes pratiques "Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant". <http://www.infovac.fr/>
6. PATERSON DL, BONOMO RA. Extended-spectrum  $\beta$ lactamases : a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005 ; 18 : 657-686.
7. DOIT C, MARIANI-KURKDJIAN P, BINGEN E. Extended-spectrum beta-lactamase producing-enterobacteriaceae. *Arch Pediatr*, 2010 ; 17 S 4 : S140-144.
8. BINGEN E, BIDE P, BIRGY A *et al.* In Vitro interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against extended-spectrum Beta Lactamase producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *J Clin Microbiol*, 2012 ; 50 : 2540. DOI: 10.1128/JCM.00526-12.
9. SHIM M, FIRLZI S, MELHEM RE. Staphylococcal pneumonia in infants under the age of 6 months. *Dis Chest*, 1965 ; 48 : 6-13.
10. GILLET Y, ISSARTEL B, VANHEMS P *et al.* Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 2002 ; 2 : 359 : 753-759.
11. KLEVENES RM, MORRISON MA, NADDLE J *et al.* Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*, 2007 ; 298 : 763-771.
12. DEL GIUDICE P, TATTEVIN P, ETIENNE J. Infections à *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline communautaire. *Press Med*, 2012 ; 41 : 713-720.
13. LEVY C. Association of meningococcal phenotypes and genotypes with clinical characteristics and mortality of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2010 ; 29 : 618-623.
14. FAYE A, MARIANI KURKDJIAN P, TAHA MK *et al.* Clinical features and outcome of pediatric *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection : a report of 5 case. *Clin Infect Dis*, 2004 ; 38 : 1635-1637.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Gastro-entérologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ J. P. OLIVES

Gastro-entérologie et Nutrition,  
Hôpital des Enfants,  
TOULOUSE.

**L'**année 2012 en gastro-entérologie pédiatrique a été plus riche, en termes de publications concernant des recommandations et des conduites à tenir diagnostiques ou pour le suivi d'enfants présentant des affections chroniques, que d'articles originaux présentant des découvertes scientifiques majeures ou des techniques médicales révolutionnaires.

## Diagnostic non invasif de la maladie cœliaque : on enfonce le clou !

A l'occasion du même numéro de *Réalités Pédiatriques* à la fin de l'année 2011, nous avons présenté les nouvelles recommandations pour le diagnostic de maladie cœliaque qui finalement étaient parues dans le *Journal of Pediatric*

*Gastroenterology and Nutrition* en janvier 2012 [1]. Le groupe de travail de la Société européenne de gastro-entérologie pédiatrique (ESPGHAN), dans ce très long article, précisait que pour le diagnostic, devant des symptômes évocateurs de maladie cœliaque, une élévation des anticorps IgA anti-transglutaminases de 10 fois la normale devait conduire à la pratique du dosage des anticorps IgA anti-endomysium et la recherche des gènes DQ2 et DQ8 pour confirmer le diagnostic. Si ces éléments étaient positifs, la pratique d'une biopsie intestinale n'était pas nécessaire [2].

Suite à un article paru dans la même revue, Kurppa K *et al.* analysent l'utilité de ces nouveaux critères de diagnostic dans les populations à risque. Ils ont utilisé un nouveau test appliquant l'anticorps anti-transglutaminase sur les globules rouges humains, montrant qu'il y a une très bonne relation avec le dosage des anticorps anti-endomysium et la recherche génétique en biologie moléculaire des haplotypes HLA. Cependant, un certain nombre de sujets ont des taux modérément élevés et ces deux auteurs suggèrent qu'il reste toujours une place pour la biopsie intestinale lorsque les cas sont douteux [3].

Dans le même mensuel de cette revue, un éditorial est rédigé par deux experts de la maladie cœliaque de la Société américaine de gastro-entérologie pédiatrique, Ivor Hil et Karoly Horvath, qui insistent sur le fait que ces nouvelles recommandations appliquées en Europe ne le sont pas encore aux Etats-Unis puisque la dernière mise au point sur la conduite à tenir diagnostique dans ce pays date de 2005. Ces experts américains admet-

tent que cette nouvelle stratégie est très utile pour le praticien libéral, que cette nouvelle procédure est non invasive et permet de dépister dans la majorité des cas les sujets atteints. Par contre, pour les spécialistes gastro-entérologues pédiatres et endoscopiques, la biopsie intestinale doit rester un examen courant et d'indication nécessaire si l'histoire clinique n'est pas franche, si les résultats sont douteux ; compte tenu que seule une étude histologique et immunohistochimique permet de confirmer définitivement un diagnostic, arguant du fait que le régime sans gluten est un régime contraignant pour la vie sociale, compliqué à réaliser, coûteux pour les familles et par principe, prévu pour toute la vie durant [4].

Nous attendons impatiemment les commentaires et la position du Groupe francophone d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique sur ces nouvelles stratégies diagnostiques prévus pour paraître prochainement dans les *Archives de Pédiatrie*.

## Vaccination rotavirus : sœur Anne ne vois-tu rien venir ?

Toujours dans le numéro de l'Année Pédiatrique de la fin 2011, nous avons développé les différents événements qui avaient conduit à la non mise en place de recommandations systématiques de la vaccination à rotavirus chez le jeune nourrisson et déploré ce retard.

Les différentes informations qui circulent à l'heure actuelle sont contradictoires et ne semblent pas faire penser que la mise en place de cette vaccination

en France soit pour tout de suite. Sans tomber dans la psalmodie et les lamentations des gens désespérés, nous croyons encore important d'écrire cette année la même phrase, mot pour mot, "les épidémies hivernales vont bientôt commencer, les consultations de médecine libérale seront saturées et les services d'accueil des urgences pédiatriques et des hôpitaux pédiatriques seront sous tension. Nous ne pourrions pas accueillir tous les enfants malades. Le coût indirect sous forme de prescription de laits inutiles, de médicaments inefficaces et le taux d'absentéisme des parents à leur travail continuera d'être très élevé dans notre pays. "Qui se soucie de nous...", chantait Jacques Dutronc !".

### IPP : incitation à la prescription pondérée

Lors du Congrès annuel de la Société française de pédiatrie à Bordeaux du 6 au 9 juin, le Docteur Marc Bellaïche a présenté une mise au point tout à fait remarquable sur le bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez l'enfant, en insistant particulièrement sur les effets secondaires et le côté délétère de ces prescriptions systématiques et prolongées [5].

Il est bon de rappeler qu'en France, seules 3 molécules ont l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant : l'oméprazole pour les œsophagites ulcérées de l'enfant de plus de 1 an. L'oméprazole et le pantoprazole chez l'enfant de plus de 12 ans dans les indications d'œsophagite peptique, de prévention des récidives d'œsophagite, mais aussi du traitement du RGO symptomatique. Cependant, leur utilisation dans d'autres indications peut être tolérée selon les recommandations de l'AFSSAPS (grade C).

Il est indispensable de bien retenir les affections pour lesquelles les IPP ne sont pas indiquées en raison d'effets secondaires ou parce qu'elles n'ont pas d'ef-

ficacité sur la pathologie concernée : les coliques du nourrisson ou pleurs incessants isolés, un traitement par IPP est contre-indiqué chez un nourrisson qui présente un RGO pathologique mais qui a déjà fait un malaise sévère. Les épigastalgies ou ce qu'il est convenu d'appeler les dyspepsies de l'enfant d'âge scolaire ne sont pas une indication, les hémorragies digestives de faible abondance, et en particulier celles qui évoquent une gastrite aiguë infectieuse ou dues à la prise de médicaments ne doivent pas conduire à la prescription d'IPP sauf dans le cas de prise d'AINS en quantité notable. Les IPP ne sont pas non plus recommandées et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des hémorragies en réanimation en pré- et en postopératoire, contrairement à ce que pensent souvent les médecins anesthésistes.

Toute une suite d'effets indésirables ont été publiés suite à l'utilisation massive de ces médicaments en milieu hospitalier et en ambulatoire, les prescriptions ayant été multipliées par 7 ou 8 en moins de 5 ans dans plusieurs pays : une dernière revue fait état globalement de 14 % d'effets secondaires lors de traitements supérieurs à 3 semaines. Les effets secondaires vont de simples symptômes comme des nausées, des diarrhées, un rash cutané, un état d'agitation ou d'irritabilité jusqu'à des réactions iatrogènes graves et polymorphes : dermatoses chroniques, complications hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie), manifestations digestives (hépatite, pancréatite, colite), réactions psychiatriques à type de confusion mentale, ou encore pullulation microbienne avec sensibilité aux infections, en particulier intestinales, par diminution de l'acidité gastrique, et fréquence des pneumonies chez le jeune enfant.

Des données provenant d'étude chez l'adulte sont encore plus inquiétantes, concernant un risque plus élevé de voir se développer un cancer hépatocellulaire. Bien évidemment, des études pros-

pectives épidémiologiques demandent à confirmer ces résultats préliminaires et, en ce qui concerne les cancers de l'estomac ou les gastrites chroniques, pour l'instant, les études divergent mais incitent à la prudence. Les IPP pourraient également avoir une action sur le métabolisme phosphocalcique favorisant l'ostéoporose, l'ostéomalacie et les fractures de fatigue ou spontanées. Cela mérite réflexion et prudence chez nos malades chroniques qui nécessitent un traitement par IPP et sont déjà prédisposés à un déficit minéral osseux.

### Traitement et prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache chez l'enfant : de l'ancien ou du moderne ?

Toujours dans le *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* numéro 2 du mois d'août 2012, décidément incontournable cette année, le Comité de gastro-entérologie de la société européenne réaffirme et conseille qu'au vu du nombre de diagnostics incertains d'allergie aux protéines de vache conduisant à des régimes d'exclusion prolongée inappropriés, le diagnostic doit être étayé par des tests de provocation avec inclusion-réintroduction montrant une réelle efficacité, en fonction de l'âge, par des tests biologiques (IgE spécifiques) et/ou cutanés validés. La partie la plus importante de cette mise au point concerne le traitement. Ce Comité continue de recommander une attitude "classique", basée sur l'utilisation des hydrolysats de protéines extensifs ayant fait la preuve de leur efficacité dans des études cliniques contrôlées sur une période de plusieurs mois. Les produits à base de protéines de soja, de protéines de riz et les solutions d'acides aminés ne sont pas recommandés systématiquement [6].

D'autres attitudes commencent à émerger et conduisent à des discussions, voire à des controverses. Lors du Congrès de la société européenne d'hépto-gastro-

## GASTRO-ENTÉROLOGIE

entérologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) à Stockholm du 27 au 28 avril 2012, une communication d'une équipe de Rome, en Italie, (Nocerino R *et al.*) a présenté une étude prospective sur l'acquisition de la tolérance en utilisant plusieurs types de régimes diététiques.

Ils ont comparé la durée de l'exclusion et la date de la tolérance permettant le retour à une alimentation avec des quantités significatives de protéines du lait de vache chez 225 enfants, en utilisant soit un hydrolysate extensif de protéines de caséine seul, un hydrolysate extensif de caséine contenant du lactobacillus GG, un hydrolysate de protéines de riz, un hydrolysate de protéines de soja, et enfin une solution d'acides aminés.

Leurs résultats suggèrent que l'efficacité et la tolérance sont plus rapidement acquises avec un hydrolysate extensif de caséine et que cet effet est renforcé par la présence du lactobacillus GG [7]. Malheureusement, cette étude n'étudie pas des produits qui sont couramment utilisés dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache de l'enfant, en particulier en France, comme les hydrolysats extensifs de protéines du lactosérum. Cette classe d'hydrolysats nécessiterait une même étude comparative pour avoir une idée précise sur l'ensemble des produits de substitution.

Enfin, une très bonne mise au point a été publiée par le Professeur Guy Dutau dans le n° 5 du mois de septembre 2012 de *Nutrition et Pédiatrie* [8] sur les nouvelles techniques d'induction de la tolérance aux aliments. Il s'agit d'une revue exhaustive concernant la plupart des allergènes alimentaires : arachide, œuf de poule, fruits à coques, etc. La partie la plus significative de cette revue générale concerne l'allergie aux protéines du lait

de vache. L'auteur rappelle qu'à l'heure actuelle, plusieurs équipes utilisent des techniques d'induction de la tolérance par voie sublinguale, en introduisant précocement dans l'alimentation des nourrissons des protéines du lait de vache et ne proposent plus systématiquement de prolonger des exclusions sans aucune particule d'allergène pendant 9 à 12 mois. Des tests peuvent être pratiqués précocement sous forme de provocation orale permettant de déterminer quelle charge antigénique l'enfant supporte sans réaction adverse. Une fois que celle-ci est définie, il reçoit de façon régulière des quantités progressivement croissantes par paliers à domicile. Les premiers résultats montrent que la réintroduction d'une alimentation normale avec des produits d'origine bovine peut être beaucoup plus précoce et donc diminue la durée des régimes, leur coût, et permet d'éviter les éventuelles conséquences, en particulier déficit calcique ou déséquilibre alimentaire.

Le Comité de nutrition de la société française de pédiatrie semble, lui, prendre une position plus nuancée et laisser la place à la possibilité de réintroductions plus précoces à doses progressives [9].

### Hépatologie pédiatrique

Pour ceux qui veulent en savoir plus, nous recommandons également la lecture du n° 5 du mois de mai 2012 du *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* concernant le diagnostique et la prise en charge de la fibrose hépatique non alcoolique chez l'enfant (NASH) [10] et celle du n° 6 du mois de juin 2012 sur les conseils pratiques de diagnostic et de prise en charge des enfants étant atteints d'une infection à hépatite C [11].

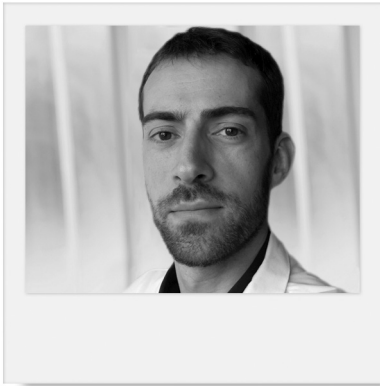
### Bibliographie

1. OLIVES JP. Maladie cœliaque, critères diagnostiques : vers une simplification ? *Réalités en Nutrition et Diabétologie*, 2012 ; 38 : 6-8.
2. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 54 : 136-160.
3. KURPPA K, SALMINIEMI J, UKKOLA A. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 54 : 387-391.
4. HILL ID, HORVATH K. Nonbiopsy diagnosis of celiac disease : are we nearly there yet ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 54 : 310-311.
5. BELLAÏCHE M. Inhibiteurs de la Pompe à Protons : nécessaires... mais parfois délétères. *Nutrition et Pédiatrie*, 2012 ; 5 : 20-21.
6. KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A *et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children : ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 55 : 221-229.
7. BERNI CANANI R, NOCERINO R *et al.* Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy : a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 ; 129 : 580-582.
8. DUTAU G. Allergies alimentaires. Peut-on induire une tolérance chez les patients allergiques aux aliments ? *Nutrition et Pédiatrie*, 2012 ; 5 : 7-12.
9. DUPONT C, CHOURAQUI JP, DE BOISSIEU *et al.* Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood. *Br J Nutr*, 2012 ; 107 : 325-330.
10. VAJRO P, LENTA S, SOCHA P *et al.* Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents : position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 54 : 700-713.
11. MACK CL, GONZALEZ-PERALTA RP *et al.* NASPGHAN practice guidelines : Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 ; 54 : 838-855.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# ORL pédiatrique : quoi de neuf ?



→ **N. LEBOULANGER**

Service d'ORL et de Chirurgie  
Cervico-faciale Pédiatrique,  
Hôpital Armand-Trousseau,  
PARIS.

## Ventilation non-invasive de l'enfant

Les pathologies obstructives des voies aériennes supérieures de l'enfant, très fréquentes, ont pour principale étiologie l'hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne, dont le diagnostic et le traitement sont simples dans l'immense majorité des cas. En l'absence de pathologie ou comorbidité associée, comme l'obésité, une adéno-amygdalectomie permet la levée de l'obstruction.

Cependant, cette obstruction peut également être due à des pathologies plus rares comme des malformations cranio-maxillo-faciales (séquence de Pierre Robin, craniosténose, pycnodysostose, syndrome de Franceschetti, achondroplasie, maladies de surcharge) et des

voies aériennes elles-mêmes (sténoses laryngotrachéales congénitales ou acquises, laryngomalacie, trachéomalacie, lymphangiome). Dans ces pathologies, le traitement chirurgical, qui vise à élargir la filière aérienne, a souvent une efficacité partielle, voire dans certains cas peut même être impossible ou contre-indiqué. C'est dans ces situations que la ventilation non-invasive (VNI) a toute sa place puisqu'elle augmente le calibre des VAS tout au long du cycle respiratoire en maintenant en leur sein une pression positive continue [1].

La VNI de l'enfant, de développement récent, est actuellement recommandée avant la trachéotomie qui était pourtant, il y a encore quelques années, la seule solution face aux échecs de la chirurgie [2]. La VNI est associée à une morbidité et à une mortalité nettement plus faibles, ainsi qu'à une bien meilleure qualité de vie que la trachéotomie. C'est l'interface qui représente la limite technique la plus importante de la VNI, surtout chez le nourrisson, pour lequel il n'existe pas d'interface industrielle adaptée [3]. La participation de nombreux intervenants (prothésistes notamment) est indispensable afin d'adapter aussi souvent que possible l'interface au visage de l'enfant en croissance. La VNI doit être réalisée dans un centre pédiatrique spécialisé ayant une expertise spécifique dans ce domaine [4].

La VNI, bien qu'indiquée chez un petit nombre d'enfants, est devenue un élément incontournable de l'arsenal thérapeutique de l'ORL pédiatre, en étroite collaboration avec les pneumologues et chirurgiens maxillo-faciaux.

## Dépistage de la surdité

Cette année, enfin, la loi rendant systématique et obligatoire le dépistage néonatal de la surdité a été votée. Ce dépistage permettra de prendre en charge de manière plus précoce, et donc beaucoup plus efficace, les enfants atteints. Il est bien entendu gratuit et devra être réalisé au plus tard avant l'âge de 3 mois révolus, essentiellement par recherche d'oto-émissions acoustiques ou étude des potentiels évoqués auditifs (par appareil automatisé).

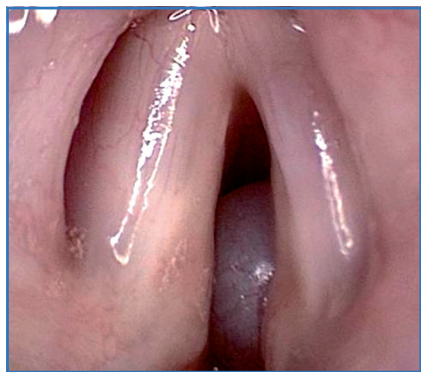
En pratique, ce dépistage est en cours d'organisation à l'échelle nationale et, par conséquent, tous les problèmes pratiques ne sont pas réglés. En effet, les maternités encore non équipées orientent pour l'instant tous les nouveau-nés vers les centres de référence afin de réaliser l'examen de routine. Cela entraîne un afflux massif de patients, ou plutôt de nouveau-nés sains, dont la gestion est difficile du fait de leur nombre, saturant les services hospitaliers. Dans un avenir proche, ce sera aux maternités d'assurer la première ligne de dépistage et de n'adresser aux centres de référence que les sujets ayant présenté un test initial douteux ou négatif.

## Chirurgie du larynx : de plus en plus d'endoscopies

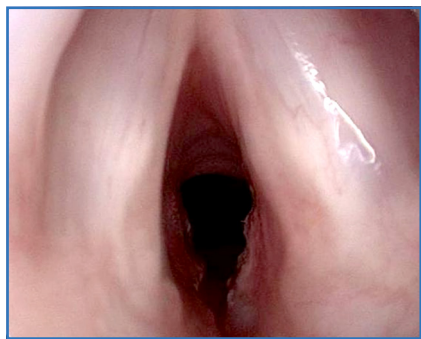
En mai dernier a eu lieu le congrès de la Société européenne d'ORL pédiatrique, à Amsterdam, aux Pays-Bas. Ce meeting a été l'occasion de réunir les spécialistes mondiaux de la chirurgie du larynx de l'enfant.

Plusieurs constatations ont été faites ou confirmées :

- les enfants atteints de pathologies obstructives du larynx acquises sont moins nombreux ces dernières années, surtout du fait des progrès de la réanimation néonatalogique et de l'usage de sondes d'intubation adaptées ;
- de ce fait, la proportion d'enfants présentant des anomalies congénitales augmente ;
- s'il existe toujours des indications indiscutables de chirurgie du larynx par voie externe, ces dernières sont de plus en plus limitées, et le nombre d'interventions par voie endoscopique a considérablement augmenté sous l'effet de deux facteurs : la volonté d'être de moins en moins invasif dans la prise en charge (raccourcissement des séjours en réanimation ou en hospitalisation classique, actes moins douloureux, limitation du



**FIG. 1 :** Larynx d'un nourrisson de 2 mois, vue endoscopique : volumineux kyste sous-glottique droit.



**FIG. 2 :** Même enfant en fin de geste endoscopique : affaissement des kystes et normalisation de la lumière sous-glottique.

nombre de trachéotomies et accessoirement réduction des coûts de santé...), et l'utilisation d'un matériel de plus en plus performant (endoscopes et moniteurs haute définition, lasers sur fibre, progrès de l'anesthésie, ballonnets de dilatation haute pression, etc.) (**fig. 1 et 2**).

### Otites aiguës, otites sérumuqueuses et biofilms

Tous les ans, de nombreuses études relatives aux otites aiguës et séreuses sont publiées. A de rares exceptions près, toutes les études de cohorte sont de méthodologie discutable en raison de la très grande fréquence de ces pathologies, des difficultés et de la subjectivité de l'analyse clinique et des innombrables biais d'analyse.

Si les bénéfices de la vaccination anti-pneumococcique sur la bactériologie des otites aiguës ne sont pas discutables, un autre élément entrant potentiellement dans la physiopathologie de la maladie mobilise aussi les chercheurs : les biofilms. Ce sont des communautés de bactéries adhérant entre elles et à leur support grâce à une matrice adhésive et protectrice. Leur éradication est particulièrement difficile du fait du ralentissement physiologique des germes présents et de la protection assurée par la matrice, qui limite, voire empêche la diffusion des antibiotiques.

Il a ainsi été mis en évidence récemment que des germes vivants étaient identifiables dans des prélèvements d'otites sérumuqueuses, réputées pourtant non infectées [5]. De même, la présence de biofilms sur les végétations adénoïdes est maintenant un fait avéré [6]. En pratique, cela n'a pour l'instant entraîné aucune conséquence thérapeutique directe. En effet, les germes présents dans les biofilms sont quasi insensibles aux antibiotiques, ou le seraient à des doses non envisageables en pratique. La réduction physique de la quantité de biofilms est possible, notamment par

l'adénoïdectomie, qui entraîne peut-être autant de bénéfices de cette manière que par la simple réduction de volume des tissus lymphoïdes, désobstruant le cavum. L'éradication des biofilms est cependant impossible en pratique. Ce sont donc des entités dont la caractérisation et le rôle physiopathologique restent à préciser. En tout état de cause, il n'est pas indiqué de réaliser un prélèvement à visée bactériologique chez tous les enfants présentant une otite sérumuqueuse chronique et/ou une hypertrophie des végétations adénoïdes.

### Appareillage des surdités de transmission congénitales

Les aplasies d'oreille sont des pathologies congénitales rares pouvant être isolées, ou pouvant s'intégrer dans un syndrome polymalformatif. Ces malformations entraînent des surdités de transmission importantes pouvant atteindre jusqu'à 70 dB en cas d'absence complète du méat acoustique externe (**fig. 3**), ou des surdités mixtes en cas d'atteinte associée de l'oreille interne. Cette atteinte auditive doit être prise en charge le plus tôt possible en cas de bilatéralité pour permettre un développement optimal de l'enfant, en particulier en cas de pathologie associée.

La surdité de transmission peut être suppléée pendant les premiers mois et



**FIG. 3 :** Jeune fille présentant une aplasie majeure d'oreille droite.



**Fig. 4 :** Pilier de BAHA transcutané en place (oreille droite). Le vibreur externe se fixe sur ce pilier.

années de vie par un vibreur sur bandeau en cas d'absence de conduit auditif externe, ou par voie aérienne classique s'il existe un conduit appareillable. Jusqu'à présent, passé la petite enfance, un appareillage à ancrage osseux avec pilier transcutané pouvait être proposé (une BAHA ou *bone anchored hearing aid*, Cochlear, Sydney, Australie). Dans ce système, le transducteur (qui amplifie les vibrations sonores) est ajusté sur un pilier vissé dans l'os et passant à travers la peau (**fig. 4**). Les vibrations ainsi amplifiées et transmises à l'os vont directement stimuler l'oreille interne. Les résultats fonctionnels sont bons, mais l'implant est source de fréquentes

complications locales, surtout chez l'enfant (infections, croûtes, déboîtement du pilier en cas de choc...).

La prothèse à ancrage osseux à peau fermée ALPHA 1 (Sophono, Boulder, Colorado, Etats-Unis), de développement récent, est prometteuse. Le principe est d'implanter chirurgicalement des aimants dans l'os temporal, sans pilier transcutané. La vibration est transmise mécaniquement, par magnétisme, par le vibreur externe qui est maintenu par aimantation. Ce système s'affranchit donc d'un pilier transcutané (**fig. 5**). Une étude pilote est actuellement en cours chez l'enfant afin de préciser la tolérance et l'efficacité du système, qui pourrait – s'il est au moins aussi fonctionnel – remplacer la BAHA d'ici quelques années. Une miniaturisation du boîtier externe est également en cours.

## [Rapprochement de services

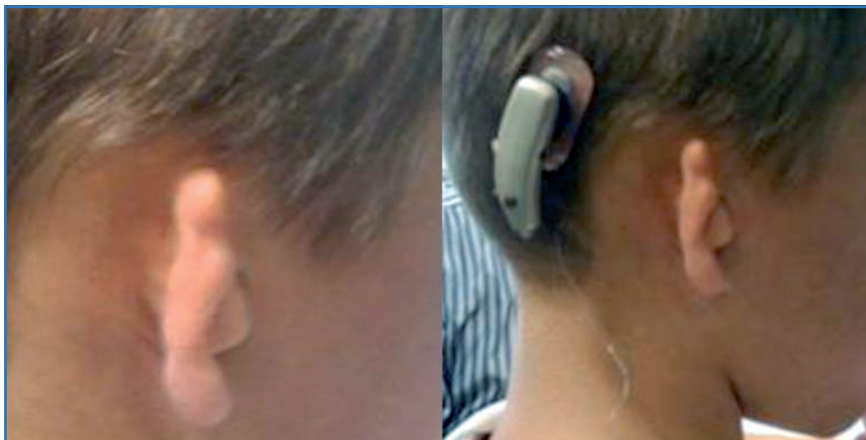
Très prochainement, fin décembre, les services d'ORL pédiatrique des hôpitaux Necker Enfants-Malades et Armand-Trousseau fusionneront. Ils deviendront le département d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du Pôle Tête et Cou de l'hôpital Necker, installé dans le nouveau bâtiment Laennec

dont la construction se termine actuellement. Ce Pôle regroupera notamment les services de chirurgie maxillo-faciale et plastique et de neurochirurgie, facilitant la collaboration entre spécialités chirurgicales ainsi qu'avec des unités de pédiatrie ultra-spécialisées, particulièrement dans le domaine des explorations respiratoires, de l'étude du sommeil et de la VNI de l'enfant. Cette nouvelle structure permettra une prise en charge multidisciplinaire optimale de patients de tous horizons, dans de très bonnes conditions techniques et d'hébergement.

Les capacités d'accueil hospitalier en ORL pédiatrique sur Paris seront ainsi mieux réparties, avec les hôpitaux Necker à l'Ouest et Robert Debré à l'Est, mais aussi à l'hôpital Armand-Trousseau où une consultation d'ORL de proximité sera maintenue. L'essentiel de l'activité, notamment chirurgicale, sera cependant réalisé à l'hôpital Necker.

## Bibliographie

1. LEBOULANGER N, A PICARD, SOUPRE V *et al.* Physiologic and clinical benefits of noninvasive ventilation in infants with Pierre Robin sequence. *Pediatrics*, 2010; 126: 1056-1063.
2. FAUROUX B, LEBOULANGER N, ROGER G *et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation avoids recannulation and facilitates early weaning from tracheotomy in children. *Pediatr Crit Care Med*, 2010; 11: 31-37.
3. RAMIREZ A, DELORD V, KHIRANI S *et al.* Interfaces for long-term noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med*, 2012; 38: 655-662.
4. FAUROUX B, LEROUX K, DESMARIS G *et al.* Performance of ventilators for noninvasive positive-pressure ventilation in children. *Eur Respir J*, 2008; 31: 1300-1307.
5. DANIEL M, IMTIAZ-UMER S, FERGIE N *et al.* Bacterial involvement in otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012; 76: 1416-1422.
6. BAKALETZ LO. Bacterial biofilms in the upper airway – evidence for role in pathology and implications for treatment of otitis media. *Pediatr Respir Rev*, 2012; 13: 154-159.



**Fig. 5 :** Jeune garçon présentant une aplasie majeure d'oreille droite appareillé par ALPHA 1. A gauche, implant osseux en place, sous-cutané. A droite, vibreur externe maintenu par aimantation.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Dermatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ M. HELLO<sup>1</sup>, H. AUBERT<sup>1,2</sup>,  
S. BARBAROT<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service de Dermatologie,

<sup>2</sup> UF de Dermatologie Pédiatrique  
CHU, NANTES.

Cet article est basé sur une revue de la littérature d'octobre 2011 à septembre 2012, centrée sur la dermatologie pédiatrique. Il a pour objectif de mettre en lumière les principales avancées épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques survenues dans les domaines classiques que sont la dermatite atopique, les hémangiomes infantiles, les malformations vasculaires, les maladies infectieuses cutanées, les maladies auto-inflammatoires, le vitiligo, les nævus et les génodermatoses (neurofibromatose 1, épidermolyse bulleuse héréditaire, ichtyoses). Il s'agit cependant d'une revue personnelle, non systématique et non exhaustive.

## Hémangiomes et malformations vasculaires

### 1. Fréquence des hémangiomes infantiles (HI) dans la population générale

L'incidence des HI est souvent estimée entre 5 à 10 %. Ces chiffres reposent en fait sur des études anciennes. Une étude prospective a suivi 594 nouveau-nés examinés dans les 48 premières heures de vie et revus en cas d'apparition de lésions cutanées dans les 3 premiers mois [1]. Le nombre de perdus de vue pendant la durée du suivi était faible (10 enfants). L'incidence des HI à 3 mois dans cette étude est de 4,5 % (27/594) et celle des hémangiomes congénitaux de 0,3 % (2/594). Les facteurs de risque habituels des HI étaient confirmés (prématurité, sexe féminin), excepté l'origine caucasienne. Cette étude fournit par ailleurs des données épidémiologiques intéressantes sur la fréquence des anomalies cutanées néonatales en population générale aux États-Unis (la prévalence des angiomes plans est de 0,2 % et celle des nævus congénitaux de 2,4 %).

### 2. Hémangiomes et dysraphie spinale occulte

Contrairement à ce que l'on pensait, on sait depuis une étude de 2010 que la présence d'un HI isolé médian lombosacré d'une taille supérieure à 2,5 cm est un signe de dysraphisme spinal fermé (un tiers des enfants porteurs d'HI lombosacré médian ont des anomalies à l'IRM du rachis, ce qui correspond à un risque relatif de 438) [2]. Une étude rétrospective a étudié précisément le type de dys-

raphie occulte associée dans 20 cas : il s'agissait de moelle attachée basse dans 60 % des cas et dans 50 % des cas d'un lipome intradural [3].

### 3. Efficacité et tolérance des bêta-bloquants

#### >>> Etudes rétrospectives

Dans l'attente des résultats de l'essai clinique multicentrique randomisé évaluant l'effet du propranolol dans les HI (NCT01056341), quelques études rétrospectives continuent d'alimenter les données d'efficacité et de tolérance du traitement avec les limites liées à leur méthodologie :

– Une étude portant sur 55 enfants traités par propranolol pour HI montre que la tolérance du traitement est bonne : aucun effet secondaire grave de type hypoglycémie symptomatique n'a été rapporté, mais il est probable que cet effet secondaire soit rare et qu'il dépende des modalités d'introduction du médicament (sélection des patients à risque, surveillance en milieu hospitalier, augmentation progressive des doses) et surtout des conseils donnés aux parents (arrêt du traitement lors du jeûne de l'enfant). Le taux de non réponse au traitement était très faible (1,8 %, 1/55). Toutefois, 83 % des patients n'ont répondu que partiellement. La durée de traitement était en moyenne de 6 mois avec un âge moyen de début de 6 mois, ce qui est relativement tardif. Plus de 60 % des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de dose malgré leur croissance pondérale [4].

– Une étude portant sur 110 enfants traités par corticoïdes per os ou propranolol montre que le propranolol est plus effi-

## DERMATOLOGIE

cace (82 % des patients traités par propranolol étaient en rémission partielle versus 29 % des patients traités par corticoïdes), mieux toléré et moins cher que les corticoïdes oraux. Enfin, le propranolol permet de recourir moins souvent à la chirurgie après traitement [5].

– Une étude portant sur 73 enfants traités pour HI par timolol gel 0,5 % suggère que ce traitement est très bien toléré et semble efficace. Les meilleures réponses étaient observées pour les HI superficiels. Les patients étaient traités en moyenne 3,4 mois ( $\pm$  2,7 mois) [6]. Les résultats de l'essai randomisé propranolol gel (NCT01512173) sont attendus pour conclure.

#### >>> Rechutes tardives après traitement par bêtabloquants

Au cours du traitement des HI par propranolol, les rechutes après arrêt du traitement ne sont pas rares en pratique. Elles touchent surtout la composante profonde de l'HI et répondent à la reprise du traitement. Une explication habituellement avancée est une durée de traitement trop courte, inférieure à la durée de la phase de prolifération programmée de l'HI. Une étude rétrospective portant sur 26 cas d'HI traités par propranolol a identifié 5 cas de rechute avec un recul moyen de 9 mois après l'arrêt du traitement [7]. La moitié des cas étaient tardifs, entre 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement. La durée du traitement par propranolol n'était pas différente chez les enfants avec ou sans rechute. Il est donc actuellement difficile de prévoir le risque de récurrence chez les patients traités : une surveillance et une information des patients semblent donc nécessaires.

#### 4. Quel est le risque de syndrome de Sturge-Weber en cas d'angiome plan de la face ?

Le syndrome de Sturge-Weber (SSW) associe un angiome plan (AP) de la face à des anomalies cérébro-méningées et ophtalmologiques parfois symptoma-

tiques. La prévalence de ce syndrome en cas d'angiome plan de la face est mal connue. Une étude transversale monocentrique a comparé les cas AP avec SSW et ceux sans SSW chez 259 patients [8]. Quinze cas de SSW ont été diagnostiqués. Chez ces patients, l'atteinte du territoire V1 était constante, parfois bilatérale. Un glaucome congénital était associé chez 40 % des patients atteints de SSW. Les auteurs proposent de réaliser un examen neurologique et ophtalmologique pour toute atteinte du territoire V1 et une IRM cérébrale s'il existe des anomalies cliniques, si l'AP s'étend aux territoires V2 et V3 et s'il existe une atteinte de la paupière. La méthodologie de cette étude ne permet cependant pas de déterminer la fréquence des anomalies neurologiques asymptomatiques chez les patients atteints d'AP de la face, ni de connaître la séquence d'apparition des anomalies neuroradiologiques et cliniques.

#### 5. Lymphangiomes et Viagra : un nouvel exemple de sérendipité

Le mot sérendipité est entré dans les dictionnaires français en 2012 : il s'agit de "l'art de la découverte inattendue". Cette créativité accidentelle replace la curiosité des cliniciens au cœur des découvertes en médecine, comme nous l'a montré l'histoire du propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles. Un nouvel exemple de sérendipité appliqué au traitement des lymphangiomes a été rapporté récemment. Les lymphangiomes sont des anomalies vasculaires congénitales potentiellement graves. Les formes microkystiques cervico-thoraciques de grande taille peuvent entraîner une compression des organes de voisinage et sont peu accessibles aux traitements. Le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, est un vasodilatateur utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les troubles de l'érection (Viagra). Les auteurs ont observé fortuitement, chez un enfant de 9 mois atteint d'un lymphangiome microkystique tho-

racique grave, une nette amélioration du volume de la lésion après introduction du sildénafil pour une HTAP. Par la suite, deux autres enfants atteints de lymphangiome ont été sciemment traités par sildénafil pendant 3 semaines à 3 mois avec un succès partiel (supérieur à 50 %) et une rechute à l'arrêt du traitement [9]. Aucune explication physiopathologique n'est pour le moment avancée. Une étude contrôlée est en cours.

### [ Dermatite atopique

#### 1. Prévalence de la dermatite atopique dans le monde

Etablir la prévalence et les déterminants des maladies atopiques dans un pays est capital pour évaluer le poids de ces maladies en terme de Santé publique et argumenter le financement de la recherche clinique. L'étude internationale ISAAC a étudié de 1998 à 2006 la prévalence des maladies atopiques dans le monde [10], mais il existait des "trous" dans la carte du monde, notamment aux Etats-Unis et en France qui ont peu participé à cette étude. Ce manque vient d'être comblé aux Etats-Unis. En utilisant les données d'une enquête nationale de santé des enfants datant de 2003, les auteurs ont déterminé une prévalence de la DA de 9 à 18 %, variable selon les états. Les facteurs de risques associés habituels étaient la vie en milieu urbain, le niveau socio-économique élevé des parents et la peau noire. De manière intéressante, la DA était plus fréquente sur la côte Est, suggérant des facteurs environnementaux non élucidés. [11]. En Chine, une étude réalisée dans la région de Shanghai a mis en évidence une prévalence globale de la DA de 8,3 % avec un gradient urbain/rural très clair (10,2 % vs 4,6 %). Comme dans la plupart des pays émergents, la prévalence de la DA a considérablement augmenté à Shanghai depuis 10 ans (3 à 5 % en 2002), alors qu'elle

semble se stabiliser autour d'un taux maximal de 20 % dans les pays d'Europe du Nord. [12]

## 2. Comment expliquer le gradient de prévalence urbain/rural dans la DA ?

Dans une étude finlandaise, une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées et à une diminution du risque d'atopie [13].

## 3. L'allaitement protège-t-il de la DA ?

Il nous manquait l'analyse de l'étude ISAAC phase 2 pour répondre "définitivement" à cette question. Cette étude internationale transversale est la plus grande jamais réalisée en population générale. En effet, 51 119 enfants de 8 à 12 ans ont été examinés et interrogés dans 22 pays. Les résultats montrent que l'allaitement exclusif pendant 4 mois ou plus ne protège pas du risque de DA dans les pays développés et émergents. Les auteurs proposent de revoir les recommandations européennes sur le sujet à la lumière de ces résultats [14].

## 4. Prise d'alcool pendant la grossesse : un nouveau facteur de risque de DA ?

C'est ce que suggèrent les résultats de l'étude prospective COPSAC [15]. Cette étude a analysé la relation entre la prise d'alcool pendant la grossesse de mères atopiques et le risque de DA à 7 ans chez 411 enfants. La prise d'alcool augmente le risque après ajustement sur les facteurs confondants habituels (OR = 1,45, IC 95 % 1,04-2,02, p = 0,029). Les résultats de cette étude, réalisée dans une population très sélectionnée, doivent être complétés par une étude en population générale.

## 5. Probiotiques dans la DA : un rôle préventif

L'efficacité des probiotiques en prévention de la DA se confirme. Une récente

méta-analyse calcule un effet préventif assez modeste (RR 0,79 IC 95 % : 0,71-0,88) [16]. Néanmoins, avant de conseiller ce traitement en pratique quotidienne, 3 problèmes doivent être résolus :

>>> Quelle est la meilleure population cible (il semble actuellement que les études en population générale montrent un effet plus net que celles réalisées sur des sujets à risque de DA) ?

>>> Quelle est la meilleure souche bactérienne (il semble que les souches du genre *Lactobacillus* soient actuellement les plus prometteuses) ?

>>> Quelle sont la durée et la période optimales d'administration [17] (pendant la grossesse, après l'accouchement ou les deux) ?

En revanche, l'administration de bactéries digestives inactivées (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*) per os à partir de la naissance jusqu'à 7 mois ne modifie pas le risque de DA chez des enfants à risque [18]. Comme dans d'autres études préventives portant sur la DA, un effet a cependant été mis en évidence dans un sous-groupe de malades à faible risque de DA, avec un seul antécédent paternel d'atopie (on sait que l'antécédent paternel d'atopie confère un risque plus faible de DA à l'enfant qu'un antécédent maternel). Ainsi, il semble qu'à l'échelle d'une population, l'effet préventif d'un immunomodulateur (probiotique) sur la DA est d'autant plus fort que les facteurs de risque génétiques sont faibles.

## 6. Compléments alimentaires et DA

Actuellement, il n'y a pas de preuve convaincante en faveur de l'efficacité de plusieurs "compléments alimentaires" dans la DA (sélénium, vitamine D et E, huile de poisson) [19-20]. Cependant, une étude randomisée versus placebo récente de bonne qualité réalisée chez 706 femmes avec antécédents d'atopie montre qu'une alimentation riche en acides gras polyinsaturés pendant la fin de la grossesse réduit

le risque de développer une DA avec hyper IgE à 1 an (7 % vs 12 %, p = 0,04), ainsi que le risque de développer une sensibilisation à l'œuf [21].

## 7. WBI 1001 : un nouveau traitement topique

De nouveaux traitements topiques dans la DA sont très attendus car la pharmacopée anti-inflammatoire est actuellement réduite (corticoïdes locaux, inhibiteurs de la calcineurine). Un essai randomisé versus placebo de phase IIB a testé le potentiel d'efficacité d'un nouveau traitement anti-inflammatoire topique dérivé du stilbène (WBI 1001) dans la DA de l'adulte [22]. Cent quarante-trois patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement à deux dosages différents (0,5 % et 1 %), soit le placebo, pendant 6 semaines. L'efficacité était mesurée par le pourcentage d'amélioration du score IGA à 6 semaines. Les résultats montrent une diminution significative du score IGA à 6 semaines dans les groupes WBI-1001 0,5 % et 1 % : 1,3 (43 % ; p < 0,001 ; IC 95 % -1,2 à -0,5) et 1,8 (56,3 % ; p < 0,001 ; IC 95 % -1,6 à -0,9) par rapport au groupe placebo (0,5, 14,7 %). Malgré quelques problèmes méthodologiques relatifs en particulier au choix du critère de jugement principal, ces résultats appellent à une étude de phase III versus comparateur.

## 8. Corticophobie

La corticophobie est un problème fréquent au cours de la DA. C'est ce que confirment 2 études transversales réalisées au Japon sur 436 enfants (40 % des cas) [23] et en France sur 208 enfants et adultes atteints (80 % des cas) [24]. Même si ces études ne sont pas tout à fait comparables, elles montrent que le phénomène est complexe et qu'il n'est pas associé à la sévérité de la maladie. Aussi, il serait probablement utile de mieux dépister la corticophobie et de mieux la prendre en charge afin d'améliorer l'adhésion thérapeutique.

## DERMATOLOGIE

**9. Technique des bandages humides (wet wrapping)**

Malgré les résultats mitigés des rares études randomisées, la corticothérapie locale sous bandages humides (*wet wrapping*) est très utilisée dans la prise en charge des DA sévères de l'enfant en dehors de la France. Une équipe de la Mayo Clinic rapporte son expérience sur 218 enfants sur une période de 30 ans [25]. Avec les limites d'une étude rétrospective, les auteurs rapportent une amélioration rapide de plus de 50 % de l'intensité de la maladie chez 8 patients sur 10 avec une durée moyenne d'hospitalisation de 3,6 jours, sans complication majeure. Les auteurs considèrent cette technique comme le traitement de première ligne des DA sévères ne répondant pas à une corticothérapie locale "classique". Elle nécessite cependant une équipe paramédicale formée.

Enfin, signalons la publication très récente de la **mise à jour des recommandations européennes sur le traitement de la dermatite atopique** [26-27].

**[ Maladies infectieuses****1. Trichodysplasie spinulosique : une éruption faciale chez l'immunodéprimé**

La trichodysplasie spinulosique (TS) est une entité rare qui affecte le patient immunodéprimé. Elle se manifeste par des petites papules folliculaires couleur chair, brillantes, localisées à la région médiofaciale et par une alopecie. L'origine virale de la TS, suspectée dès sa description en 1999, n'a pu être confirmée et rattachée au polyomavirus (PyV) qu'en 2010. L'étude récente d'un petit échantillon de 11 patients a démontré par PCR quantitative que la TS correspondait bien à une infection cutanée active à PyV [28]. Par ailleurs, un cas clinique a souligné l'intérêt potentiel de l'immunohistochimie dans le diagnos-

tic de cette affection et l'amélioration spectaculaire des lésions cutanées sous cidofovir topique 1 % [29].

**2. Infections cutanées graves à HSV : l'aciclovir doit être utilisé précocement****>>> Herpès néonatal**

Les infections néonatales à *Herpes simplex virus* (HSV) peuvent être très graves lorsqu'elles sont disséminées ou neuroméningées. Or on estime qu'en l'absence de traitement antiviral, 3/4 des nouveau-nés présentant des lésions cutanéomuqueuses isolées à HSV vont présenter une atteinte plus diffuse de la maladie. Deux études ont retenu notre attention sur le sujet :

> Une étude rétrospective portant sur 1 086 nouveau-nés d'un âge médian de 10 jours a montré un lien entre le délai d'introduction du traitement par aciclovir IV (précoce < 1 jour, retardé > 1 jour et ≤ 7 jours) et le risque de décès à l'hôpital (OR 2,62 [IC 95 % : 1,34-5,09] ; p = 0,005). Cette association était temps-dépendante et était plus importante chez les nouveau-nés de moins de 14 jours. Ces résultats plaident en faveur de l'administration empirique précoce d'aciclovir chez les nouveau-nés prélevés pour une suspicion d'infection à HSV [30].

> Une double étude prospective randomisée versus placebo a démontré l'intérêt d'un traitement antiviral d'entretien après un épisode d'infection néonatale à HSV. Soixante-quatorze enfants (45 enfants avec méningo-encéphalite herpétique et 29 avec une atteinte uniquement cutanéomuqueuse) étaient inclus dans deux études randomisées. Dans chaque étude, après un traitement initial par aciclovir IV, les enfants étaient randomisés pour recevoir soit un traitement par aciclovir oral 300 mg/m<sup>2</sup> 3 fois/j pendant 6 mois, soit un placebo. Dans l'étude méningo-encéphalite herpétique, le développement neurologique à

12 mois était significativement meilleur chez les enfants ayant reçu le traitement d'entretien (évaluation par l'échelle de Bayley, malheureusement réalisée seulement chez 28 enfants sur 45). Les récurrences cutanéomuqueuses étaient plus rares sous traitement d'entretien quand les effectifs des deux études étaient poolés. Hormis une tendance non significative à la neutropénie, la tolérance du traitement était bonne [31].

**>>> Surinfection herpétique au cours de la DA**

Une étude rétrospective de grande ampleur plaide pour l'administration empirique précoce d'aciclovir devant toute suspicion de surinfection herpétique de dermatite atopique. Dans cette cohorte de 1 331 enfants d'âge médian d'un an, admis pour une surinfection herpétique de leur eczéma, les auteurs ont montré que la durée médiane d'hospitalisation augmentait avec le délai d'introduction de l'aciclovir (la durée médiane d'hospitalisation augmentait de 41 % quand le traitement était débuté à J3 [IC 95 % : 19-67 %] ; p < 0,001). Malgré ce résultat, le pronostic était bon (3,8 % d'hospitalisations aux soins intensifs mais aucun décès). Par ailleurs, l'utilisation précoce (à J1) de dermocorticoïdes ou l'usage régulier du tacrolimus topique n'allongeaient pas la durée d'hospitalisation [32].

**3. Epidermolyse staphylococcique aiguë peu symptomatique**

L'épidermolyse staphylococcique aiguë ou SSSS (*staphylococcal scaled skin syndrom*) est une nécrolyse épidermique due à une infection à *Staphylococcus aureus* produisant une toxine exfoliatrice A et/ou B (TEA/TEB), dont l'activité protéolytique entraîne un clivage de la desmoglérine 1. Il s'agit d'une affection rare mais parfois grave, qui se développe classiquement à partir d'un foyer infectieux localisé chez le nourrisson et le jeune enfant. Les auteurs de ce travail

rapportent une série de 5 enfants ayant présenté une forme peu sévère de SSSS. Tous ces enfants avaient eu initialement des lésions d'impétigo du visage et avaient un exanthème généralisé et une desquamation des plis sans ou avec de rares bulles, sans signe de Nikolski. Les signes généraux étaient peu marqués, la numération formule sanguine ainsi que la protéine C réactive sérique étaient normales. L'évolution était constamment favorable en quelques jours sous oxacilline IV, mais la voie orale aurait pu être proposée. Ces formes peu sévères de SSSS pourraient être dues à la souche de *S. aureus* constamment isolée dans cette petite série (souche ST1 21 productrice de TEA) ou à l'immunité de ces enfants plutôt plus âgés que dans les formes sévères (7 mois - 4 ans). Elles sont probablement plus fréquentes que les formes graves et étaient jusqu'ici dénommées scarlatines staphylococciques [33].

#### **4. Infections cutanées récidivantes à *Staphylococcus aureus* communautaire : quel est la meilleure méthode de décontamination ?**

Une étude américaine ouverte randomisée a évalué l'intérêt d'une décontamination individuelle versus une décontamination familiale dans la prise en charge des infections cutanées récidivantes à *S. aureus* communautaire. Ce travail a inclus 183 enfants. Le protocole de décontamination sur 5 jours était le suivant : éducation aux mesures d'hygiène classiques, mupirocine intra-nasale 2 fois/j et douche antiseptique 1 fois/j. A 1 mois, *S. aureus* était éradiqué chez 50 % des patients ayant eu une décontamination individuelle et chez 51 % de ceux ayant eu une décontamination familiale. Ce résultat non significatif se confirmait à 12 mois. En revanche, le nombre d'infections cutanées "auto-rapportées" par le cas index et les membres de la famille était significativement moindre en cas de décontamination familiale, indépendamment du profil de sensibilité de *S.*

*aureus* à la méthicilline [34]. Ce résultat discordant entre épisodes infectieux et colonisation est corroboré par une autre étude dont l'objectif était d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque de la colonisation à SARM communautaire (SARM-Co) dans les familles d'enfants ayant eu une infection cutanée. Dans ce travail, seuls 25 % des cas index et 29 % des membres de leur famille avaient une colonisation nasale à *S. aureus*. De plus, il ne s'agissait pas systématiquement du même clone bactérien. Le partage des serviettes de toilette et des savons était de nouveau identifié comme le principal facteur de risque associé au portage familial de SARM-Co. En revanche, un potentiel effet protecteur des solutés hydro-alcooliques était noté dans cette étude et serait intéressant à évaluer [35].

#### **5. Dermatophytides : un diagnostic différentiel des toxidermies aux antifongiques oraux**

Les dermatophytides sont des lésions réactionnelles à type d'eczéma aigu apparaissant à distance d'une infection cutanée à dermatophytes (dermatophytie de la peau glabre, intertrigo à dermatophyte ou teigne du cuir chevelu). Une étude rapporte une série de 5 cas de dermatophytides étendues apparues avant ou après le début d'un traitement par griséofulvine pour une teigne à trichophyton. Les auteurs rappellent que ces lésions sont très polymorphes (papules, vésicules, pustules), parfois très étendues, et régressent sous traitement par dermocorticoïdes. Elles ne doivent pas faire suspecter une toxidermie à la griséofulvine et conduire à tort à l'arrêt du traitement [36].

#### **6. Molluscum Contagiosum et dermatoses inflammatoires "réactionnelles"**

Une étude s'est intéressée à un phénomène fréquent en pratique quotidienne : les dermatoses inflammatoires "réactionnelles" observées autour ou à distance des *molluscum contagiosum* (MC) chez

l'enfant. A partir d'un recueil de données rétrospectives portant sur 698 enfants vus pour MC (moyenne d'âge : 5 ans), les auteurs rapportent une fréquence de la DA dans cette population de 37 % [37]. Un quart des enfants avaient un autre membre de la famille atteint de MC. Les MC étaient plus nombreux chez les patients atteints de DA (cela n'avait pas été mis en évidence dans l'étude française d'Oslo en 2011 [38]). La majorité des malades étaient traités par cantharidine topique (68 %), imiquimod ou par curetage. Les auteurs confirment que l'inflammation clinique des MC n'est habituellement pas due à une surinfection bactérienne et qu'elle précède la disparition des lésions. Des lésions d'eczéma autour des MC étaient observées chez 38 % des malades, plus souvent chez ceux atteints de DA (50 % des cas). La majorité de ces malades (92 %) étaient traités avec succès par dermocorticoïdes, et ceux-ci n'induisaient pas d'augmentation du nombre de MC.

#### **7. Impétigo**

La mise à jour de la revue *Cochrane* de 2003 confirme l'efficacité des antibiotiques topiques mupirocine et acide fusidique dans les formes localisées d'impétigo (efficacité similaire des deux molécules). En revanche, le manque d'études dans les formes plus étendues ne permet pas de conclure quant à la supériorité éventuelle des antibiotiques oraux dans ces formes. Enfin, il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander l'utilisation des antiseptiques dans la prise en charge de cette pathologie [39]. Rappelons qu'en France les recommandations de l'ANSM de 2004 préconisent l'utilisation d'une antibiothérapie orale pour les impétigos atteignant plus de 2 % de la surface corporelle, les impétigos bulleux et les impétigos avec plus de 10 lésions actives.

#### **8. Rougeole**

Après les épidémies de rougeole récemment déclarées en Afrique sub-saha-

## DERMATOLOGIE

rienne, en Europe et aux USA, une revue générale parue dans le *Lancet* insiste sur l'importance de maintenir une couverture vaccinale optimale dans l'objectif d'éradiquer cette maladie virale hautement contagieuse et potentiellement grave [40].

## Vitiligo

Une étude observationnelle prospective française a confirmé la différence de présentation clinique du vitiligo selon son âge d'apparition (pré- ou post-pubertaire) et suggère une différence de terrain génétique [41]. La prise en charge thérapeutique du vitiligo reste difficile. Une étude randomisée contrôlée en double-aveugle a confirmé l'efficacité similaire et la bonne tolérance du propionate de clobétasol 0,05 % et du tacrolimus topique 0,1 %, chez 100 enfants ayant un vitiligo affectant moins de 20 % de la surface corporelle. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une repigmentation de plus de 50 % après 6 mois de traitement. Les résultats de cette étude doivent être tempérés par son faible effectif, sa courte durée de suivi, et par le choix d'un traitement dermocorticoïde discontinu [42]. Notons enfin la publication des recommandations européennes sur la prise en charge du vitiligo [43].

## Erythème toxique néonatal

L'érythème toxique (ET) est une éruption néonatale fréquente, bénigne et transitoire. Elle correspondrait à une réponse cutanée immunologique face à la colonisation bactérienne des follicules pileux au cours des premiers jours de vie. Une étude prospective sur 1 000 nouveau-nés s'est intéressée à la prévalence et aux facteurs prédisposant à l'ET. La prévalence était de 16,7 % (peut-être sous-estimée car plus de 80 % des nouveau-nés étaient vus à J1). La topographie de prédilection était le tronc (83,2 %). La prévalence de l'ET était statistiquement

plus élevée chez les bébés nés par voie basse, post-terme et ayant un poids de naissance élevé (> 4 kg) [44].

## Nævus de l'enfant

### 1. Rôle des exérèses pour le dépistage des mélanomes

Le mélanome est extrêmement rare chez l'enfant. Les indications d'exérèse des lésions pigmentées à visée de dépistage ne sont pas claires. Une étude rétrospective autrichienne monocentrique a étudié les données anatomopathologiques de 22 564 lésions mélanocytaires de patients de moins de 20 ans opérées sur 10 ans dans une population de 1,2 million d'habitants [45]. Trente-huit mélanomes ont été identifiés. Aucun mélanome n'a été diagnostiqué avant l'âge de 10 ans (sur 1 026 lésions pigmentaires opérées).

### 2. Syndrome du nævus congénital

Les nævus congénitaux géants sont dus à une anomalie de développement de la crête neurale. La crête neurale intervient dans le développement de la morphologie de la face. Une étude suggère que les enfants suivis pour des nævus congénitaux géants et/ou multiples ont un morphotype facial particulier. En effet, dans cette cohorte de 95 enfants, 74 % avaient au moins 3 traits particuliers (front large et proéminent, hypertélorisme, face ronde, lèvre inférieure épaisse et éversée...). Il n'y avait pas de corrélation entre ces traits morphologiques et la sévérité du phénotype cutané ou d'éventuelles anomalies neurologiques. Les auteurs définissent ainsi le "syndrome du nævus congénital" et proposent des critères diagnostiques. Il faut signaler les biais de ce travail : l'analyse a été réalisée à partir de photographies par deux praticiens de même spécialité (généralistes) et la population témoin historique n'était pas tout à fait comparable à la population étudiée pour l'âge, le sexe et l'ethnie [46].

## Toxidermies bénignes aux bêta-lactamines

Une étude prospective confirme que le diagnostic "d'allergie à la pénicilline" est porté par excès chez les enfants vus pour une urticaire aiguë ou un rash maculopapuleux pendant ou au décours immédiat d'un traitement par bêta-lactamines. En effet, dans cette cohorte de 88 enfants d'un âge moyen de 3,5 ans, le test de provocation orale (TPO) était positif dans seulement 6,8 % des cas (les éruptions déclenchées par le TPO étaient toujours moins sévères que l'épisode initial). À l'inverse, le *screening* viral systématique était positif dans 65,7 % des cas, confortant l'étiologie souvent virale de ces éruptions cutanées bénignes. Les tests cutanés et biologiques n'apportaient pas de bénéfice pour le diagnostic des allergies aux bêta-lactamines. Afin de ne pas étiqueter à tort "allergiques à la pénicilline" ces enfants et ainsi les priver de cette classe d'antibiotiques à l'avenir, les auteurs proposent, pour les enfants ayant une éruption sans signe de gravité dans le contexte de prise de bêta-lactamines, un TPO en une dose unique avec une surveillance en milieu hospitalier de 30 minutes [47].

## Retard au diagnostic des sclérodermies cutanées localisées (morphées)

Le spectre clinique des morphées est très varié. Les formes linéaires (en bandes) sont fréquentes chez l'enfant et nécessitent parfois l'introduction précoce d'un traitement systémique (corticoïdes, méthotrexate) afin de prévenir les séquelles fonctionnelles et esthétiques. Une étude rétrospective portant sur 50 enfants a montré que le diagnostic de sclérodermie localisée était fait avec un retard moyen de 11,1 mois (1,8-79,1), ce qui différerait l'introduction d'un traitement de 16,6 mois en moyenne (1,8-113,4). Il semble donc important que les médecins ayant une compétence pédi-

trique se forment pour reconnaître cette maladie, afin qu'un traitement adapté soit promptement initié [48].

## **Génodermatoses**

### **1. Syndrome PLAID : une nouvelle maladie génétique associant urticaire au froid et dysimmunité**

L'urticaire au froid acquise est une maladie fréquente caractérisée par un test au glaçon positif. L'urticaire au froid familiale est une maladie rare autosomique dominante appartenant au groupe des cryopyrinopathies due à des mutations du gène NLRP3. Les auteurs décrivent dans 3 familles d'origine européenne une nouvelle maladie associant une urticaire atypique au froid (se manifestant lors de l'exposition à l'air froid avec test au glaçon négatif), un déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, infections sino-pulmonaires répétées), des signes d'auto-immunité (maladies auto-immunes diverses et anticorps antinucléaires positifs) et des manifestations atopiques. Cette nouvelle maladie est due à des mutations activatrices du gène PLCG2 qui code pour une phospholipase (PLC $\gamma$ 2). Les auteurs montrent ex vivo que les mastocytes des patients atteints dégranulent à 20° et non à 37°. L'acronyme proposé est PLAID (Phospholipase C $\gamma$ 2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation) [49].

### **2. Neurofibromatose 1 (NF-1) : peut-on prédire la présence de neurofibromes internes par l'examen clinique des malades ?**

Les neurofibromes internes sont responsables d'une morbidité importante au cours de la NF-1 de l'enfant en raison d'un risque de compression des organes et de transformation en tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques. Par définition, ces lésions ne

sont pas visibles à l'examen clinique. Les auteurs de cette étude transversale ont cherché des facteurs de risque associés à la présence de neurofibromes internes dans un groupe de 357 enfants NF-1 provenant de deux bases de données indépendantes (moyenne d'âge 7,7 ans  $\pm$  5 ans) ayant eu une imagerie (IRM ou scanner). Dix pour cent des enfants avaient des neurofibromes internes et la prévalence augmentait avec l'âge. En analyse multivariée, les facteurs suivants étaient associés à la présence de neurofibromes internes : l'âge (OR = 1,16 [1,07-1,27]), la présence de xanthogranulomes juvéniles (OR = 5,85 [2,18-15,89]) et la présence de neurofibromes sous-cutanés et plexiformes (OR = 6,80 [1,52-30,44]). Malgré un biais dû au caractère non systématique de l'imagerie, ces résultats confirment que la présence de neurofibromes sous-cutanés ou plexiformes, facilement identifiables à l'examen clinique, permet, comme chez l'adulte, de suspecter chez l'enfant NF-1 la présence de neurofibromes internes [50].

### **3. Epidermolyse bulleuse héréditaire et état nutritionnel**

Un des objectifs de la prise en charge des EBH sévères est d'assurer un état nutritionnel satisfaisant. Une étude française rétrospective portant sur 24 malades atteints d'EBH récessive dystrophique a évalué le bénéfice et la tolérance d'une nutrition entérale précoce par gastrostomie percutanée chez 11 enfants. Cette étude met en évidence que 50 % des malades ont un mauvais état nutritionnel. La pose de la gastrostomie et la nutrition entérale étaient bien tolérées et permettait une reprise et un rattrapage de la croissance staturopondérale. Elle n'avait cependant pas d'effet sur l'atteinte cutanée. Les auteurs concluent qu'une nutrition par gastrostomie doit être proposée précocement par une équipe spécialisée multidisciplinaire chez certains enfants atteints d'EBH sévère [51].

## **4. Ichtyoses**

### **>>> Ichtyoses congénitales récessives : un nouveau gène impliqué dans le métabolisme des lipides cutanés**

Des mutations d'un nouveau gène responsable de cas d'ichtyose congénitale à transmission autosomique récessive (ARCI) ont été mises en évidence : PNPLA1. Comme plusieurs protéines impliquées dans les ichtyoses congénitales, la famille des protéines PNPLA intervient dans le métabolisme cutané des lipides [52].

### **>>> Ichtyoses congénitales et qualité de vie**

Une étude qualitative réalisée selon la méthode des *focus groups* a étudié les facteurs influençant la qualité de vie chez les sujets atteints d'ichtyose congénitale : l'état cutané, le prurit, la douleur, les troubles du sommeil, la nécessité de soins quotidiens et leurs coûts influencent la qualité de vie de ces patients, mais également les relations difficiles avec les autres. Cependant, des points positifs et encourageants sont rapportés comme des relations aux autres plus sincères, la nécessité de se surpasser et la mise au point de stratégies d'adaptation [53].

### **5. Stiff skin syndrom : la fibrilline en cause**

Le *stiff skin syndrom* est une forme rare de sclérose cutanée profonde congénitale progressive de transmission autosomique dominante. Des auteurs ont étudié l'aspect anatomopathologique de l'atteinte cutanée : il s'agit d'une sclérose non inflammatoire touchant exclusivement l'hypoderme et le fascia. Les auteurs décrivent une configuration particulière en "treillis horizontal" des fibres de collagène dans l'hypoderme, qu'ils considèrent comme une clé du diagnostic [54]. Un travail récent a mis en évidence la cause de cette maladie : il s'agit de mutations du gène de la

fibrilline 1 (FBN1). Ces mutations sont différentes de celles observées au cours du syndrome de Marfan. La fibrilline 1 joue un rôle dans l'assemblage des fibres élastiques et régule l'activation du TGF $\beta$ , cytokine pro-fibrosante. Cette protéine pourrait être impliquée également dans la physiopathologie des sclérodermies systémiques [55].

## 6. Lupus systémiques familiaux

Le lupus est une maladie systémique auto-immune multifactorielle avec une prédisposition génétique encore mal connue. Néanmoins, il existe de rares formes de lupus familiaux d'origine monogénique qui éclairent la physiopathologie de cette maladie. Une étude a mis en évidence chez des individus atteints d'une forme rare de lupus familial de transmission autosomique récessive une mutation perte de fonction du gène DNASE1L3 codant pour une endonucléase (DNase 1) qui permet de dégrader les résidus d'ADN. Ces formes familiales ont un début pédiatrique et sont souvent associées à la présence d'ANCA et de glomérulonéphrite. Cette découverte étaye l'hypothèse d'un défaut de clairance des résidus d'ADN dans la genèse de cette maladie [56].

## Bibliographie

- KANADA KN, MERIN MR, MUNDEN A *et al.* A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*, 2012; 161: 240-245.
- DROLET BA, CHAMLIN SL, GARZON MC *et al.* Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr*, 2010; 157: 789-794.
- SCHUMACHER WE, DROLET BA, MAHESHWARI M *et al.* Spinal dysraphism associated with the cutaneous lumbosacral infantile hemangioma: a neuroradiological review. *Pediatr Radiol*, 2012; 42: 315-320.
- SCHUPP CJ, KLEBER JB, GUNTHER P *et al.* Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 640-644.
- PRICE CJ, LATTOUF C, BAUM B *et al.* Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*, 2011; 147: 1371-1376.
- CHAKKITTAKANDIYL A, PHILLIPS R, FRIEDEN IJ *et al.* Timolol maleate 0.5 % or 0.1 % gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol*, 2012; 29: 28-31.
- BAGAZGOITIA L, HERNANDEZ-MARTIN A, TORRELO A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 658-662.
- PIRAM M, LORETTE G, SIRINELLI D *et al.* Sturge-Weber syndrome in patients with facial port-wine stain. *Pediatr Dermatol*, 2012; 29: 32-37.
- SWETMAN GL, BERK DR, VASANAWALA SS *et al.* Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med*, 2012; 366: 384-386.
- WILLIAMS H, STEWART A, VON MUTIUS E *et al.* Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 947-954.
- SHAW TE, CURRIE GP, KOUDELKA CW *et al.* Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 67-73.
- XU F, YAN S, LI F, CAI M *et al.* Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PLoS One*, 2012; 7: e36174.
- HANSKI I, VON HERTZEN L, FYHRQUIST N *et al.* Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012; 109: 8334-8339.
- FLOHR C, NAGEL G, WEINMAYR G *et al.* Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1280-1289.
- CARSON CG, HALKJAER LB, JENSEN SM *et al.* Alcohol Intake in Pregnancy Increases the Child's Risk of Atopic Dermatitis. The COP-SAC Prospective Birth Cohort Study of a High Risk Population. *PLoS One*, 2012; 7: e42710.
- PELUCCI C, CHATENAUD L, TURATI F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012; 23: 402-414.
- DOEGE K, GRAJECKI D, ZYRIAX BC *et al.* Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood—a meta-analysis. *Br J Nutr*, 2012; 107: 1-6.
- LAU S, GERHOLD K, ZIMMERMANN K *et al.* Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 129: 1040-1047.
- BATH-HEXTALL FJ, JENKINSON C, HUMPHREYS R *et al.* Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 2: CD005205.
- NOAKES PS, VLACHAVA M, KREMMYDA LS *et al.* Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95: 395-404.
- PALMER DJ, SULLIVAN T, GOLD MS *et al.* Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*, 2012; 344: e184.
- BISSENETTE R, POULIN Y, ZHOU Y *et al.* Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 853-860.
- KOJIMA R, FUJIWARA T, MATSUDA A *et al.* Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2012. [Epub ahead of print]
- AUBERT-WASTIAUX H, MORET L, LE RHUN A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 808-814.
- DABADE TS, DAVIS DM, WETTER DA *et al.* Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 100-106.
- RING J, ALOMAR A, BIEBER T *et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1176-1193.
- RING J, ALOMAR A, BIEBER T *et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1045-1060.
- KAZEM S, VAN DER MEIJDE E, KOOIJMAN S *et al.* Trichodysplasia spinulosa is characterized by active polyomavirus infection. *J Clin Virol*, 2012; 53: 225-230.
- WANAT KA, HOLLER PD, DENTCHEV T *et al.* Viral-associated trichodysplasia: characterization of a novel polyomavirus infection with therapeutic insights. *Arch Dermatol*, 2012; 148: 219-223.
- SHAH SS, ARONSON PL, MOHAMAD Z *et al.* Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*, 2011; 128: 1153-1160.
- KIMBERLIN DW, WHITLEY RJ, WAN W *et al.* Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1284-1292.
- ARONSON PL, YAN AC, MITTAL MK *et al.* Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics*, 2011; 128: 1161-1167.
- HUBICHE T, BES M, ROUDIERE L *et al.* Mild staphylococcal scalded skin syndrome: an underdiagnosed clinical disorder. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 213-215.
- FRITZ SA, HOGAN PG, HAYEK G *et al.* Household versus individual approaches to eradication of community-associated Staphylococcus

- aureus in children: a randomized trial. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 743-751.
35. NERBY JM, GORWITZ R, LESHNER L *et al.* Risk factors for household transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30: 927-932.
  36. CHENG N, RUCKER WRIGHT D, COHEN BA. Dermatophytid in tinea capitis: rarely reported common phenomenon with clinical implications. *Pediatrics*, 2011; 128: e453-457.
  37. BERGER EM, ORLOW SJ, PATEL RR *et al.* Experience With Molluscum Contagiosum and Associated Inflammatory Reactions in a Pediatric Dermatology Practice: The Bump That Rashes. *Arch Dermatol*, 2012. [Epub ahead of print]
  38. OSIO A, DESLANDES E, SAADA V *et al.* Clinical characteristics of molluscum contagiosum in children in a private dermatology practice in the greater Paris area, France: a prospective study in 661 patients. *Dermatology*, 2011; 222: 314-320.
  39. KONING S, VAN DER SANDE R, VERHAGEN AP *et al.* Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 1: CD003261.
  40. MOSS WJ, GRIFFIN DE. Measles. *Lancet*, 2012; 379: 153-164.
  41. EZZEDINE K, DIALLO A, LEAUTE-LABREZE C *et al.* Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 490-495.
  42. HO N, POPE E, WEINSTEIN M *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1 % vs. clobetasol propionate 0.05 % in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 626-632.
  43. TAIEB A, ALOMAR A, BÖHM M *et al.* Guidelines for the Management of Vitiligo: the EDF consensus By the writing group of the Vitiligo European Task Force (VETF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). *Br J Dermatol*, 2012. [Epub ahead of print]
  44. MONTEAGUDO B, LABANDEIRA J, CABANILLAS M *et al.* Prospective study of erythema toxicum neonatorum: epidemiology and predisposing factors. *Pediatr Dermatol*, 2012; 29: 166-168.
  45. MOSCARELLA E, ZALAUDEK I, CERRONI L *et al.*, Excised melanocytic lesions in children and adolescents—a 10-year survey. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 368-373.
  46. KINSLER V, SHAW AC, MERKS JH *et al.* The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am J Med Genet A*, 2012; 158A: 1014-1019.
  47. CAUBET JC, KAISER L, LEMAITRE B *et al.* The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 218-222.
  48. WEIBEL L, LAGUDA B, ATHERTON D *et al.* Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1308-1313.
  49. OMBRELLO MJ, REMMERS EF, SUN G *et al.* Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med*, 2012; 366: 330-338.
  50. SBIDIAN E, HADJ-RABIA S, RICCARDI VM *et al.* Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*, 2012; 7: 62.
  51. COLOMB V, BOURDON-LANNOY E, LAMBE C *et al.* Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 354-361.
  52. GRALL A, GUAGUERE E, PLANCHAIS S *et al.* PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans. *Nat Genet*, 2012; 44: 140-147.
  53. MAZEREEUW-HAUTIER J, DREYFUS I, BARBAROT S *et al.* Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 646-648.
  54. MCCALMONT TH, GILLIAM AE. A subcutaneous lattice-like array of thick collagen is a clue to the diagnosis of stiff skin syndrome. *J Cutan Pathol*, 2012; 39: 2-4.
  55. LOEYS BL, GERBER EE, RIEGERT-JOHNSON D *et al.* Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Sci Transl Med*, 2010; 2: 23ra20.
  56. AL-MAYOUF SM, SUNKER A, ABDWANI R *et al.* Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 2011; 43: 1186-1188.

**Conflits d'intérêts:** L'auteur a déclaré avoir participé à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal pour les laboratoires Pierre Fabre et en qualité d'investigateur associé pour les laboratoires Astellas, Abbott, Janssen, Pierre Fabre. Il a aussi déclaré des interventions ponctuelles au conseil des laboratoires Astellas et Janssen. L'auteur a déclaré avoir participé à des conférences en qualité d'intervenant pour les laboratoires Astellas, Janssen, Pfizer et Galderma, et en qualité d'auditeur pour les laboratoires Astellas, Janssen, Pfizer, Bioderma, Abbott et MSD.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Néonatalogie : quoi de neuf ?



→ **P.H. JARREAU, E. LOPEZ**

Service de Médecine et Réanimation  
Néonatales de Port-Royal, GH Cochin,  
Hôtel-Dieu-Broca, PARIS.

## Risques des anti-acides

Une étude italienne publiée dans *Pediatrics* [1] vient nous rappeler fort opportunément que l'utilisation trop large des anti-acides, pour des indications le plus souvent très contestables, n'est pas dénuée de dangers. Les auteurs rappellent en introduction que l'acidité gastrique a un effet protecteur contre les infections, qu'à l'inverse l'utilisation d'anti-acides augmente le risque infectieux chez l'enfant comme chez l'adulte et que les anti-acides n'ont pas d'AMM en période néonatale.

Il s'agit du suivi prospectif dans 4 centres italiens de 274 enfants ayant entre 24 et 32 SA d'âge gestationnel à la naissance (401 à 1 500 g de poids de naissance). Ont été relevées les entérocolites ulcéro-nécro-

santes (ECUN) et les infections prouvées bactériologiquement et associées à des signes cliniques. Ont été exclus les enfants présentant une malformation ou un déficit immunitaire, une ECUN ou une infection secondaire avant l'inclusion dans l'étude, ainsi que ceux ayant reçu moins de 7 jours de ranitidine et ayant été hospitalisés moins de 8 semaines. Au total, 91 d'entre eux avaient été exposés à la ranitidine, et 183 n'en avaient pas reçu. Les indications de la ranitidine étaient la prévention d'une "pathologie peptique de stress" dans 42 cas et le traitement d'une suspicion de reflux gastro-œsophagien dans 49. Les caractéristiques générales des patients en termes de poids de naissance, d'âge gestationnel et de pathologies pré-alables à l'inclusion dans l'étude étaient identiques dans les 2 populations.

Les taux globaux d'infections secondaires sont de 35,4 % chez les enfants exposés à la ranitidine versus 9,8 % chez les non-exposés. Dans le détail, les sepsis (hémoculture positive) étaient observés chez 25,3 % des enfants ayant reçu de la ranitidine contre 8,7 % chez les enfants n'en ayant pas reçu, les infections urinaires chez 7,7 % vs 0,5 % et les pneumopathies chez 4,4 % vs 0,5 %. Toutes ces différences sont significatives. L'analyse des germes retrouvés montre que l'exposition à la ranitidine augmente significativement les infections à bacilles Gram-. Il existait une corrélation non significative entre les doses de ranitidine utilisées et le risque infectieux.

Le taux d'ECUN était lui aussi significativement augmenté avec 9,8 % chez les enfants exposés à la ranitidine versus 1,8 %, soit un risque relatif 6,6 fois supérieur chez les enfants exposés.

Enfin, la mortalité était 6 fois plus importante chez les enfants exposés à la ranitidine.

Les auteurs rappellent que certains de ces résultats ne sont pas nouveaux, en particulier pour les infections [2-3], et que les indications de ces traitements en période néonatale sont rarement adaptées ou appuyées sur une bonne évaluation de la balance risque-bénéfice.

Cessons donc de traiter des apnées, qui ne sont pas liées au reflux gastro-œsophagien, par des traitements dangereux (et inefficaces sur les apnées).

## Quel est le meilleur volume cible en ventilation avec volume garanti ?

L'utilisation du volume garanti en ventilation conventionnelle est proposée par un certain nombre d'équipes. Si dans ce mode, la pression maximale est fixée, le réglage d'un volume cible permet de faire varier cette pression pour éviter le volutrauma. Le volume cible est difficile à déterminer. L'équipe d'Anne Greenough propose de déterminer le meilleur volume cible en se basant sur le travail respiratoire (WOB).

>>> Dans une première étude parue en 2009 [4], l'évaluation a été faite sur 20 enfants très prématurés (âge gestationnel médian 27 semaines d'aménorrhée [SA], extrêmes 25 à 32) de moins d'une semaine, en cours de sevrage de la ventilation endotrachéale (âge médian 3,5 jours), soit en ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) à fréquence lente, soit en VAC, sur un

## NÉONATOLOGIE

respirateur SLE 5 000 (10 enfants dans chaque mode ventilatoire). Il faut noter que l'insufflation était assujettie au volume cible et s'interrompait lorsque celui-ci était atteint. Le WOB, mesuré par le produit pression transdiaphragmatique-temps, était étudié avant la mise en mode volume garanti, puis pour des volumes de 4, 5 ou 6 mL/kg appliqués dans un ordre randomisé, chaque enfant étant son propre témoin. De manière attendue, le volume courant expiré augmentait avec l'augmentation du volume cible, de même que la pression d'insufflation, alors que la fréquence respiratoire diminuait. En conséquence, le volume-minute ne variait pas. Le WOB était augmenté par rapport aux valeurs de base pour un volume cible de 4 mL/kg, non différent à 5 mL/kg et diminué significativement à 6 mL/kg. Partant du principe qu'un travail respiratoire trop important pendant le sevrage risque de compromettre celui-ci, soit en retardant l'extubation, soit en conduisant à un échec de celle-ci, les auteurs concluent qu'en phase de sevrage, si le volume garanti est utilisé, il est justifié d'utiliser un volume cible élevé de 6 mL/kg.

>>> Dans une deuxième étude, parue en 2010 [5], 18 enfants de moins de 34 SA (âge gestationnel médian 29 SA, extrêmes 25 à 34) ont été étudiés dans les 48 premières heures de vie. Ils étaient ventilés en ventilation conventionnelle intermittente (VCI, pas de trigger) ou en VACI ou en VAC. L'étude du volume cible optimal a été faite selon le même principe avec la même méthodologie d'évaluation du WOB. Les résultats sont comparables concernant la pression d'insufflation, le volume courant mesuré, la fréquence respiratoire et le volume minute. Dans cette étude, en revanche, on observe une augmentation du Ti avec l'augmentation du volume cible. L'intérêt de l'augmentation du volume cible à 6 mL/kg était retrouvé dans cette étude, avec les mêmes résultats que dans l'étude précédente (WOB plus élevé avec un volume cible de 4 mL/kg comparé aux valeurs de base, sans volume

garanti, WOB plus bas significativement à 6 mL/kg). Ces résultats concernent une population différente puisque dans une phase plus aiguë que l'étude précédente.

>>> Dans une troisième étude, parue en 2012 [6], la même équipe s'est intéressée aux enfants à terme ou proches du terme. Seize enfants ont été étudiés, d'âge gestationnel médian de 38 SA (extrêmes 34 à 41) et de poids médian de 3,1 kg (extrêmes 1,5 à 4,1) à un âge post-natal médian de 5 jours (extrêmes 2 à 17). Neuf enfants étaient ventilés pour des problèmes chirurgicaux d'origine abdominale. Les mêmes résultats sont observés. Le volume cible de 6 mL/kg entraîne une diminution franche du WOB. D'une manière intéressante, le volume courant mesuré et la pression d'insufflation étaient identiques dans les conditions de base (sans volume garanti) et pour un volume cible de 6 mL/kg. Enfin, à 4 mL/kg, la ventilation était inefficace du fait d'une terminaison trop précoce de l'insufflation, la pression mesurée correspondant en fait à une expiration active.

Ces 3 études successives démontrent à l'évidence que le meilleur volume cible en ventilation en volume garanti se situe à 6 mL/kg. Mais ces résultats sont obtenus avec un seul type de respirateur, et l'utilisation d'une terminaison d'insufflation lorsque le volume cible est atteint peut modifier les conclusions à en tirer pour d'autres types d'appareils.

**Le garçon (en particulier prématuré) est un être fragile, qu'il convient de traiter avec délicatesse (comme tous les garçons)**

Une étude australienne nous le rappelle [7]. Il s'agit d'une cohorte longitudinale de plus de 2 500 enfants nés avant 29 SA et hospitalisés dans 10 unités de soins intensifs. Le taux de mortalité est augmenté chez les garçons (23 % vs 19 %), soit un risque de mortalité multiplié par 1,3. L'analyse en régression logistique confirme l'im-

portance du sexe dans la mortalité, à côté notamment de l'extrême prématurité (22-26 SA) et de l'hypotrophie. Les taux d'hémorragies intra-ventriculaires sévères (grades 3 et 4) et d'infections secondaires sont également augmentés significativement chez le garçon.

A moyen terme, le risque de handicap modéré à sévère évalué entre 2 et 3 ans est multiplié par 1,9 chez le garçon. On retrouve également sur le moyen terme le rôle de l'extrême prématurité et de l'hypotrophie dans une évolution défavorable.

Ces résultats ne viennent que confirmer des données déjà connues pour d'autres populations [8], en particulier sur l'évolution à long terme.

### Bibliographie

1. TERRIN G, PASSARIELLO A, DE CURTIS M *et al.* Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*, 2012; 129: e40-e45.
2. GRAHAM PL, 3RD, BEGG MD, LARSON E *et al.* Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25: 113-117.
3. GUILLET R, STOLL BJ, COTTEN CM *et al.* Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2006; 117: e137-e142.
4. PATEL DS, SHARMA A, PRENDERGAST M *et al.* Work of breathing and different levels of volume-targeted ventilation. *Pediatrics*, 2009; 123: e679-e684.
5. PATEL DS, RAFFERTY GF, LEE S *et al.* Work of breathing and volume targeted ventilation in respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010; 95: F443-446.
6. CHOWDHURY O, RAFFERTY GF, LEE S *et al.* Volume-targeted ventilation in infants born at or near term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012; 97: F264-266.
7. KENT AL, WRIGHT IM, ABDEL-LATIF ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*, 2012; 129: 124-131.
8. MARLOW N, WOLKE D, BRACEWELL MA *et al.* Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005; 352: 9-19.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Nutrition pédiatrique : quoi de neuf ?



→ P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie  
Pédiatriques,  
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

**L**es nouveautés marquantes concernant la nutrition pédiatrique ont été moins nombreuses au cours de l'année 2012 que lors de la précédente. Le comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) s'est encore distingué en proposant des recommandations sur la vitamine D et le dépistage de la dénutrition. Une nouvelle enquête de l'Institut de veille sanitaire a révélé que des progrès restaient à faire dans la promotion de l'allaitement maternel dans notre pays. Nous n'avons pas échappé aux traditionnels marchands de peur qui ont encore sévi en prenant la nutrition pour cible. Enfin, des confirmations ont été apportées au sujet de la physiopathologie et de la prévention de l'obésité. Comme toujours, cette sélection demeure arbitraire et donc discutable.

## [ Apports en vitamine D

Le CNSFP a refait le point sur la vitamine D chez l'enfant et l'adolescent [1]. Il a rappelé que le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D [25 (H) D] plasmatique était le meilleur marqueur du statut en vitamine D. Les seuils de 30 et 50 nmol/L définissent respectivement les déficits sévère (risque élevé de rachitisme) et modéré (risque élevé de minéralisation osseuse insuffisante et de possibles conséquences extra-osseuses) en vitamine D.

Une supplémentation en vitamine D3, à préférer à la vitamine D2, est nécessaire chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent pour assurer les besoins en vitamine D. Les recommandations sont les suivantes. Pour les nourrissons de 0 à 18 mois, la supplémentation est de 1000 à 1200 UI/j en cas d'allaitement au sein exclusif ou d'utilisation de lait non enrichi en vitamine D, et de 600 à 800 UI/j en cas d'allaitement avec un lait infantile enrichi en vitamine D. Entre 18 mois et 5 ans, deux doses de 80 000 ou 100 000 UI devront être administrées en période hivernale, l'une en novembre et l'autre en février. Chez les adolescents de 10 à 18 ans, deux doses de vitamine D devront également être prescrites aux mêmes périodes, ou 200 000 UI en une fois si la seconde dose risque d'être oubliée. Des études sont en cours pour déterminer si cette supplémentation doit être poursuivie entre 5 et 10 ans chez tous les enfants. En revanche, chez les enfants à risque, une supplémentation de 80 000 ou 100 000 UI est nécessaire tous les 3 mois de 1 à 18 ans. Ce sont les enfants et adolescents à peau pigmentée, non exposés au soleil au cours de l'été, atteints d'une pathologie derma-

tologique contre-indiquant l'exposition solaire, souffrant d'une malabsorption, d'une cholestase, d'une insuffisance rénale ou d'un syndrome néphrotique, suivant certains traitements médicamenteux (rifampicine, anti-épileptiques, phénobarbital, phénytoïne), obèses ou végétaliens.

On notera également que cet article a marqué une nouvelle ère dans l'histoire des Archives de Pédiatrie, revue officielle de la Société française de pédiatrie, dans la mesure où il a été le premier publié en langue anglaise dans ce journal.

## [ Dépistage de la dénutrition

Le CNSFP a également rappelé l'importance du dépistage de la dénutrition chez l'enfant [2]. La dénutrition est susceptible d'augmenter la morbidité d'une pathologie sous-jacente, voire sa mortalité dans les situations les plus sévères. Sa prise en charge doit donc être intégrée dans le projet de soin global de l'enfant, surtout à l'hôpital où 10 à 15 % présentent un indice nutritionnel compatible avec une dénutrition [2]. Il est ainsi regrettable, comme le montrent la plupart des enquêtes, que l'évaluation de l'état nutritionnel et la prise en charge d'une éventuelle dénutrition soient insuffisamment réalisées dans les centres hospitaliers.

Pour porter le diagnostic de dénutrition, l'analyse cinétique des courbes pondérale et staturale est préférable à leur étude statique. Toute cassure ou ralentissement de l'une de ces courbes indique l'existence d'une dénutrition et impose la recherche de sa cause. Une fois le diagnostic éta-

## NUTRITION

bli, le degré de la dénutrition repose sur deux indices. Le meilleur est le rapport du poids mesuré sur le poids attendu pour la taille (indice de Waterlow). Il signe une dénutrition modérée lorsqu'il est inférieur à 80 % et sévère lorsqu'il est inférieur à 70 %. Un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) inférieur au 3<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe peut également être utilisé, mais sa valeur diagnostique est moins bonne et l'évaluation du degré de la dénutrition moins pratique. On notera que les marqueurs biologiques de dénutrition (albumine, pré-albumine, *retinol binding protein* [RBP]) n'ont aucun intérêt pour porter le diagnostic de dénutrition [2].

Pour permettre un dépistage correct de la dénutrition, il est indispensable que tous les enfants soient systématiquement pesés et mesurés lors de chaque consultation ou hospitalisation, quel qu'en soit le motif. Le papier du CNSFP est un véritable plaidoyer dans ce sens que nous partageons en tout point.

### Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois

Le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire a publié en septembre 2012 les résultats de l'étude Epifane de 2012 [3]. Ce travail avait pour objectif d'évaluer le taux d'allaitement maternel en maternité et à l'âge d'un mois à l'échelon national sur un échantillon représentatif de 2 936 enfants.

A la maternité, le taux d'initiation de l'allaitement maternel était de 69,1 %, dont 59,7 % de manière exclusive. A l'âge d'un mois, le pourcentage d'enfants nourris au sein était encore de 54,4 %, mais seulement 19,0 % de manière exclusive. Sans surprise, le taux d'allaitement, son caractère exclusif et sa persistance à un mois étaient plus importants chez les mères de niveau socioculturel plus élevé.

Avec de tels pourcentages, la France se situe au niveau de certains pays du Sud de l'Europe, mais reste très en dessous de la plupart des pays nordiques. En Norvège, le taux d'initiation de l'allaitement au sein est de 98 %, dont 88 % exclusif, et 96 % des enfants sont encore nourris au sein à l'âge d'un mois, dont 81 % de manière exclusive.

La promotion de l'allaitement maternel doit donc être poursuivie dans notre pays, en se gardant cependant de sombrer dans le fanatisme et la persécution des femmes qui, pour des raisons qui les regardent, continueront de préférer le biberon au sein.

### Les peurs nutritionnelles injustifiées

Comme chaque année, des marchands de peur dénués de toute objectivité scientifique et mus par leurs croyances idéologiques ont tenté de semer le trouble. Nous avons retenu la psychose autour des biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène et la nouvelle tentative de discréditation des OGM.

#### 1. Biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène

En fin d'année 2011, une scientifique revancharde dénonce dans le *Nouvel Observateur* le risque cancérigène de l'oxyde d'éthylène, produit utilisé pour stériliser les biberons dans les maternités et hôpitaux [4]. Nous sommes alors en période pré-électorale et le Ministre de l'époque se doit de réagir rapidement à une telle invective. Il ordonne donc immédiatement l'interdiction des biberons stérilisés par ce produit dans les établissements de santé et met sérieusement en difficulté l'ensemble des maternités et services hospitaliers de pédiatrie.

Cependant, se méfiant probablement de l'origine de cette accusation, il réunit un comité d'experts amené à se prononcer sur le risque véritable de ce produit.

Après l'avis de ces experts, la Direction générale de la santé publie en avril 2012 une instruction stipulant que seuls les biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène sont susceptibles de répondre aux exigences microbiologiques requises par les nouveau-nés pris en charge en service de néonatalogie et les nourrissons souffrant de pathologies graves, ainsi que pour l'administration de certains médicaments et le stockage du lait maternel dans les établissements de santé [5].

Les biberons stérilisés à l'oxyde d'éthylène font leur retour dans les maternités et les hôpitaux après avoir fait inutilement perdre beaucoup de temps à des professionnels de santé au service des patients, contrairement à l'accusatrice responsable de cette gabegie.

#### 2. OGM

Une étude réalisée chez le rat par une équipe française a conclu au risque cancérigène d'un maïs génétiquement modifié autorisé chez l'homme et relancé l'incessant débat sur les OGM [6]. Ce thème n'est pas spécifiquement pédiatrique, mais ce travail a eu une telle couverture médiatique qu'il méritait d'être abordé. Des photos de rats déformés par les tumeurs ont été largement diffusées dans la presse et contribué à la peur phobique que suscitent les OGM en France. Cette crainte est pourtant injustifiée tant les OGM dont la consommation est autorisée chez l'homme, subissent d'innombrables tests toxicologiques avant d'obtenir cette autorisation. Cela a clairement été explicité dans le remarquable article de F. Cassé publié récemment dans *Réalités Pédiatriques* [7].

Les six Académies de Médecine, d'Agriculture, de Pharmacie, des Sciences, des Technologies et Vétérinaire se sont immédiatement penchées sur ce travail et ont apporté une réponse unanime. Elles dénoncent les nombreuses insuffisances de méthodologie et d'interprétation de cette étude dont les données

ne sauraient remettre en cause les travaux antérieurs ayant conclu à l'innocuité sanitaire de ce maïs génétiquement modifié. Elles s'étonnent même que ce travail ait été accepté dans une revue à comité de lecture. Pire encore, elles contestent l'absence de conflits d'intérêt, mentionnée dans le papier, de certains auteurs de ce travail dont on connaît l'engagement écologique. Les faucheurs de science, tels que le dénonce Gil Rivière-Wekstein dans son excellent ouvrage, sont de retour [8].

Il ne faut pas confondre les débats d'idées et les ébats guidés par des convictions idéologiques, les premiers sont nécessaires à la Science, les seconds la polluent.

## Physiopathologie et prévention de l'obésité : des confirmations

### 1. Microbiote et obésité

Le rôle du microbiote dans la physiopathologie de l'obésité a fait l'objet de très nombreuses publications en 2012, dont certaines dans des revues prestigieuses. Trois conclusions majeures peuvent être déduites de ces travaux. La première est la composition différente du microbiote des obèses et des individus normopondéraux [9]. La deuxième est le rôle encore incomplètement connu de cette flore différente, est-elle la cause et/ou la conséquence de l'obésité [10] ? La troisième est l'implication incontestable de ce microbiote dans certaines complications liées à l'obésité [11]. Ces travaux ont donc confirmé ce qu'on connaissait déjà et n'ont pas encore apporté de réponses aux interrogations qui persistaient.

### 2. Origine neurologique de l'obésité

De nombreux travaux ont également confirmé que l'obésité était bien une maladie principalement neurologique,

notamment de l'hypothalamus, aussi bien chez l'adulte [12] que chez l'adolescent [13]. Une étude pangénomique portant sur plusieurs milliers d'enfants obèses recrutés à travers toute la planète a aussi confirmé que les loci génomiques associés à l'obésité de l'enfant codaient principalement pour des protéines qui interagissaient probablement avec le cerveau [15], étayant au passage le rôle essentiel de la génétique dans l'origine de la surcharge pondérale.

Espérons que ces travaux récents qui réaffirment l'origine organique de l'obésité, notamment celle de l'enfant, contribueront à effacer les nombreux clichés attribués aux enfants obèses et à leur famille et atténueront ainsi leur souffrance.

### 3. Prévention de l'obésité

Les travaux sérieux et les méta-analyses avaient jusqu'à maintenant démontré l'inefficacité des différentes actions collectives mises en place pour prévenir l'obésité de l'enfant et de l'adolescent (messages de prévention, interdiction des distributeurs dans les établissements scolaires, régulation de la vente des produits à forte densité énergétique, réduction du contenu en sucres et graisses des produits proposés aux enfants et adolescents, etc.). Une étude récente, publiée dans une des meilleures revues pédiatriques, semble avoir démontré l'inverse. En analysant l'évolution de l'IMC chez des adolescents nord-américains entre 2003 et 2006, les auteurs ont observé que l'augmentation de l'IMC était d'autant moindre que les états s'étaient davantage investis dans ces actions de prévention [15]. Ces mesures seraient-elles finalement efficaces ? Analysons soigneusement le travail pour en avoir le cœur net.

Deux éléments ont été pris en compte pour mesurer l'évolution de l'IMC : l'amplitude des mesures préventives existantes en 2003 (absente, faible, importante) et l'amélioration de ces mesures entre 2003 et 2006 (aucune,

faible, importante). Sans surprise pour les auteurs, l'augmentation de l'IMC était d'autant moindre que l'amplitude des mesures existantes en 2003 était importante, mais, paradoxalement, l'augmentation de l'IMC était plus grande dans les états qui avaient amélioré leurs mesures préventives de manière importante entre 2003 et 2006 que dans ceux qui l'avaient fait plus faiblement. Les auteurs s'étonnent du caractère surprenant de ce dernier résultat, mais ne fournissent aucune explication. L'analyse des populations étudiées permet de comprendre leurs erreurs d'interprétation. Les trois populations initiales (amplitude des mesures préventives existantes en 2003) sont ethniquement et socio-économiquement différentes, comme le sont les deux groupes (amélioration faible et importante) en 2006. On sait que les enfants génétiquement prédisposés à l'obésité sont plus nombreux dans certains groupes ethniques (noirs, amérindiens) et chez les pauvres. Il est donc probable que les variations observées traduisaient simplement l'évolution spontanée de ces populations distinctes en termes de prédisposition à l'obésité, indépendamment des mesures de prévention mises en place. Cette hypothèse était étayée par le fait que la composition de la population du groupe initial "amplitude faible des mesures existantes" était superposable à celle du groupe "amélioration importante entre 2003 et 2006", comme l'était celle du groupe initial "amplitude importante des mesures existantes" avec celle du groupe "amélioration faible entre 2003 et 2006". Cela explique pourquoi l'IMC de ces groupes de composition similaire suivait la même évolution, sans aucun lien avec les actions préventives réalisées.

Le résultat prétendu paradoxal observé par les auteurs s'expliquait et leurs conclusions relatives à l'efficacité des mesures préventives étaient discréditées. Cela n'infirme donc pas le caractère inefficace des programmes collectifs de prévention de l'obésité de l'enfant.

## NUTRITION

### Bibliographie

1. VIDAILHET M *et al.* Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the french Society of Paediatrics. *Arch Pédiatr*, 2012; 19: 316-328.
2. HANKARD R *et al.* Dépister la dénutrition de l'enfant en pratique courante. *Arch Pédiatr*, 2012; 19: 1110-1117.
3. SALANAVE B, DE LAUNEY C, GUERRISI C *et al.* Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Epifane, France, 2012. *BEH*, 2012; 34: 383-387.
4. Ces bébés qu'on empoisonne. Le Nouvel Observateur. Edition du 17 novembre 2011.
5. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Direction générale de la santé. Direction générale de l'offre de soins. Instruction du 13 avril 2012 relative aux biberons utilisés dans les établissements de santé.
6. SERALINI GE, CLAIR E, MESNAGE R *et al.* Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol*, 2012; 50: 4221-4231.
7. CASSE F. Faut-il toujours avoir peur des OGM? *Réalités Pédiatriques*, 2012; 172: 12-17.
8. RIVIERE-WEKSTEIN G. Les faucheurs de science: les fanatiques sont dans nos campagnes. *Le Publieur*, 2012.
9. ARON-WISNEWSKY J, DORE J, CLEMENT K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012; 9: 590-598.
10. TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012; 489: 242-249.
11. HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C *et al.* Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012; 482: 179-185.
12. THALER JP, YI CX, SCHUR EA *et al.* Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, 2012; 122: 153-162.
13. YOKUM S, NG J, STICE E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *Int J Obes*, 2012; 36: 656-664.
14. BRADFIELD JP, TAAL HR, TIMPSON NJ *et al.* A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet*, 2012; 44: 526-531.
15. TABER DR, CHRIQUI JF, PERNA FM *et al.* Weight status among adolescents in States that govern competitive food nutrition content. *Pediatrics*, 2012; 130: 437-444.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec: Nestlé-Guigoz, Mead Johnson, Blédina, Nutriben, Novalac, Carrefour.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Pédopsychiatrie : quoi de neuf ?



→ P. FUMEAUX<sup>1,2</sup>, O. REVOL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Neuropsychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, BRON.

<sup>2</sup> Pédopsychiatre, Chef de clinique, CHUV et SUPEA, Centre d'Interventions Thérapeutiques pour Enfants, LAUSANNE.

**C**omme l'enfant, la pédopsychiatrie bouge, évolue, découvre, explore et s'interroge. Cette discipline, actrice et témoin de l'actualité, reste profondément ancrée dans ses référentiels théoriques tout en évoluant et en se nourrissant des avancées des connaissances scientifiques. Le champ de la maladie mentale s'étend parfois arbitrairement, mais la réalité impose de plus en plus l'intervention du "psy" en l'absence de psychopathologie. La psychopathologie quitterait-elle l'individu pour devenir celle d'une société ?

Au cours de l'excursion proposée ici, l'autisme ne sera pas visité car ce thème essentiel a été traité dans le numéro de novembre 2011 [1]. En outre, devenu

cause nationale en 2012, ce sujet a donc été abondamment développé.

Ainsi, nous allons d'abord considérer le *binge drinking*<sup>1</sup>, phénomène qui frappe nos préadolescents et nos adolescents de plein fouet. Après un détour indispensable par les enfants de migrants, nous nous arrêterons sur le syndrome d'Asperger et les problèmes diagnostiques que pose cette affection surprenante. L'hyperactivité et le trouble bipolaire mettront un terme à notre excursion en offrant un regard nouveau sur ces territoires, bien connus de certains, mais encore à découvrir pour d'autres.

## “Alcoolodéfonce” (*binge drinking*) : comme un ouragan

Depuis quelques années, le phénomène du *binge drinking* (BD) prend de l'ampleur et ses conséquences néfastes commencent à être bien étudiées. La consommation d'alcool chez les adolescents n'est pas un scoop, mais ce couple infernal est en pleine mutation. La société, les politiques et les professionnels de l'enfance se doivent d'appréhender ce phénomène d'un œil nouveau afin de proposer des campagnes de prévention adaptées.

Le BD se définit par une prise d'alcool rapide (en 2 heures ou moins), en quantité massive et avec pour principal objectif une ivresse, voire un *blackout* (fig. 1).

Premier constat, l'usage régulier de l'alcool chez les adolescents est en aug-

mentation en France, particulièrement en ce qui concerne les ivresses répétées et régulières [3, 4]. Cette tendance touche tous les pays industrialisés, comme par exemple l'Allemagne, où les hospitalisations d'adolescents pour intoxication alcoolique aiguë ont été multipliées par deux entre 2000 et 2007 [5, 6]. La première alcoolisation survient de plus en plus tôt et de nombreuses études ont démontré une corrélation positive entre cette précocité et le risque, à l'âge adulte, de troubles liés à l'alcool [7-10].

Les conséquences du BD peuvent être immédiates et dramatiques : mort violente (suicide ou accidents de la voie publique), maladies sexuellement transmissibles, relations sexuelles non consenties, grossesses non désirées, syndrome d'alcoolisation fœtale [11, 12]... Et pour couronner le tout, quelques épisodes d'ivresse aiguë pourraient entraîner des atteintes neurologiques comparables à celles rencontrées chez les alcooliques chroniques (retards de latence sur les potentiels évoqués) [13]. En outre, des études rapportent des lésions de l'amygdale et du cortex préfrontal, responsables de réactions impulsives, de troubles de la mémoire de travail et de difficultés d'apprentissage [14].

|                                                                                       |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Temps :                                                                               | Maximum 2 heures                     |
| Quantité :                                                                            | ♂ 5 USOH ou plus<br>♀ 4 USOH ou plus |
| Finalité :                                                                            | Ivresse, blackout                    |
| 1 USOH (unité standard d'alcool) = 3 dL de bière<br>2 dL de vin<br>4 cL d'alcool fort |                                      |

<sup>1</sup> Alcoolisation paroxystique intermittente ou bottellón dans la péninsule Ibérique.

FIG. 1: Les 3 caractéristiques du binge drinking (adapté de NIAAA, 2004 [2]).

## PÉDOPSYCHIATRIE

Les 11-14 ans sont les plus vulnérables. L'aube de l'adolescence constitue une période essentielle, où débute une métamorphose psychologique et sociale (relations amicales, orientation scolaire). Le marketing agressif et extrêmement efficace vantant les boissons alcoolisées en fait des proies faciles. L'adjonction de sodas, dont le goût sucré atténue l'amertume de l'alcool et rappelle les souvenirs des boissons de l'enfance, semble participer à la baisse de l'âge de la première rencontre avec l'alcool [15, 16].

Second constat, le mode de consommation et le rapport avec l'alcool chez les adolescents évoluent. L'alcool fort est consommé rapidement, en groupe, dans la rue. D'un statut d'objet sacré de la fête, l'alcool "est devenu la fête". Là, ce n'est plus lors d'un repas en famille, d'un mariage, d'une "rave" que l'adolescent s'alcoolise, mais avec de nombreux pairs, dans la rue. Le facteur temps est important : le plus court possible, à l'image de la temporalité de la génération Y<sup>2</sup> (ici et maintenant, tout, tout de suite). L'objectif du BD semble s'apparenter à la recherche de l'effet-flash caractéristique d'une consommation de stupéfiant. L'alcool n'est plus convivial et vecteur de rencontre, mais procure des sensations immédiates.

Le BD constitue donc un problème de Santé publique dont les conséquences sont néfastes sur la santé immédiate et à long terme des préadolescents et des adolescents. A l'instar de mesures politiques et légales (accès, prix de l'alcool), une prévention ciblée sur les 11-14 ans est indispensable. Mais les campagnes de prévention doivent absolument s'appuyer sur les caractéristiques et le fonc-

tionnement de la génération Y. En effet, cette génération a quitté les modèles méritocratiques pour un modèle de valeur personnelle intrinsèque et innée. Le modèle-groupe a remplacé le modèle-familial. L'adulte n'est plus celui qu'on écoute ("il gave"). Les "forums" et les "blogs" lui ont pris sa place. Si la génération de leurs parents s'est construite dans l'opulence et l'espoir, la génération Y évolue dans un monde incertain et violent pour tous (massacre de *Columbine High School*, 1999) où même le plus fort peut être détruit (11 septembre 2001). L'avenir n'est pas rassurant (chômage, précarité). Le salut réside dans "l'ici et le maintenant", avec une dictature de l'instant, largement nourrie par les nouvelles technologies que l'adolescent maîtrise mieux que ses parents, et qui lui permettent de ratatiner le temps et l'espace sur son écran, sa tablette et son smartphone.

*Carpe Diem!* Profiter un maximum de l'instant, car demain ne sera peut-être pas.

Ainsi, aborder les dangers du BD avec cette génération ne pourra se faire ni en diffusant un message moralisateur et "descendant", ni en insistant sur les conséquences à long terme (risque d'alcoolisme, d'échec scolaire, de précarité, de diminution de l'espérance de vie), mais en axant sur une information portée par les pairs. Le message sera d'autant plus percutant qu'il jouera sur la peur de la souffrance immédiate : conséquences légales d'un accès de violence, d'un homicide par accident de la voie publique, tétraplégie... En outre, il apparaît empiriquement que nombre de ces *binge drinkers* ne présentent pas de troubles psychopathologiques. Pire, le fait d'être bien intégré socialement et d'avoir de nombreux amis constituerait même un facteur de risque (mimétisme social [10]). Quelle inversion des paradigmes!

Le problème de l'alcoolisation est sans doute plus complexe encore chez les jeunes issus de l'immigration, soumis à d'autres contraintes.

### Les enfants de migrants : comme un oubli [17]

L'immigration est un thème récurrent dans les discours politiques et sur la scène médiatique. Paradoxalement, l'enfant de migrants tient bien peu de place dans les manuels de psychologie scolaire alors que ses difficultés à l'école sont fréquentes et lui promettent un sombre avenir professionnel et social. Ces enfants sont généralement issus de milieux défavorisés.

La migration constitue en elle-même un traumatisme que le migrant va parfois, malgré lui, léguer à son enfant. Issu d'une famille repliée sur elle-même et aux repères culturels en ruine, celui-ci va se construire en affrontant seul le monde extra-familial (l'école, la société, les médias). Seul, car ses parents, pris dans la nostalgie du pays et de leurs repères culturels perdus, craignent ce monde extérieur qu'ils ne saisissent pas et auquel ils ne peuvent s'identifier.

Dans ce contexte, certains enfants de migrants (dont la langue maternelle n'est pas le français) vont être scolarisés dans une société qui considère que la maîtrise du français constitue une condition *sine qua non* d'intégration. L'école "à la Jules Ferry" se base sur l'axiome que le Français est la langue maternelle de l'élève. Comment ces enfants vont-ils pouvoir rattraper ce retard et surtout élaborer le conflit de loyauté entre leur langue maternelle et leur langue d'adoption, entre leur monde intra- et extra-familial? Les difficultés d'apprentissage, les troubles du comportement, le mutisme extra-familial, les crises psychopathologiques à l'adolescence peuvent constituer la tentative symptomatique de régler ce conflit. Ainsi, comme le souligne Duvillier, les difficultés scolaires de l'enfant de migrants constituent souvent le signe d'une souffrance familiale [18]. Et comme l'affirme Isam Idris : "*L'échec scolaire de l'enfant de migrants signe souvent l'échec du projet migratoire.*" [19].

<sup>2</sup> Années 1980-1996. Elle suit la génération X (1965-1980) qui a succédé aux baby-boomers (1945-1965). Le Y pourrait être simplement la suite du X. Cependant, il peut faire référence au whY? ou au symbole de la clé autour du cou, voire du fil de l'iPod. Si le titre de ce paragraphe vous évoque "le Rocher", vous devriez appartenir à la génération X.

A l'instar de l'information des professionnels de l'enfance, souvent ignorants de cette problématique, l'apport de l'ethnopsychiatrie est indispensable et précieux. Celle-ci vise à lier notre approche occidentale et les aspects culturels pour aborder le symptôme sous ces deux angles complémentaires. Ainsi, la consultation ethnopsychiatrique permet, en psychologie scolaire, en psychothérapie et en pédagogie, de répondre aux besoins spécifiques de l'enfant de migrants en difficulté.

### Le syndrome d'Asperger : comme Rain man ou H(arry) P(otter)?

Force est de constater que ce syndrome est d'actualité, peut-être en lien avec sa disparition dans le futur DSM V où il sera englouti dans le champ des Troubles du Spectre Autistique (TSA). Le "spectre Asperger" verrait cependant sa prévalence augmenter bien que plus de 90 % des cas ne seraient pas diagnostiqués. La difficulté épidémiologique d'un syndrome dont les critères diagnostiques ne font pas l'unanimité est évidente. Ainsi, sa prévalence varierait de 1 à 3,6/1000 [20].

Historiquement, le syndrome d'Asperger tel que décrit par Hans Asperger en 1943 correspond à un autiste de "haut niveau". Contrairement au modèle de l'autisme décrit par Kanner, le patient ne présente pas de retard de langage et n'est pas déficient intellectuellement. Il peut même montrer des capacités exceptionnelles dans un champ particulier, comme cela été illustré dans le film *Rain man*. Son langage est souvent particulièrement châtié, voire excessivement maniéré ("excès de verbosité"). Il partage avec l'enfant autiste le besoin d'immuabilité, les intérêts restreints, les mouvements stéréotypés et une certaine maladresse motrice. Par contre, dans les relations sociales, si l'enfant autiste se mure dans un retrait autistique, l'enfant Asperger exprime de l'intérêt pour

l'autre, mais de façon tellement inappropriée et étrange qu'il finit isolé. Une capacité d'empathie réduite et immature (et non son absence) en serait à l'origine. Néanmoins, Hans Asperger notait lui-même que pour réussir dans certains domaines (la science ou les arts), la capacité de se détourner du monde et d'investir, parfois de manière

originale et surprenante (bizarre?), une matière était un atout. Bref, il faudrait un brin d'autisme pour réussir. Dès lors, lorsque le bizarre correspond à tout ce qui n'est pas normal (ce qui n'est pas dans la moyenne), quelle différence faire entre un syndrome d'Asperger bien armé cognitivement et un enfant à haut potentiel? Dans son audacieuse

|                                           | Haut potentiel                          | Asperger                                                      |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Relations aux autres                      |                                         |                                                               |
| Sensibilité à la justice sociale          | Exacerbée                               | Exacerbée                                                     |
| Codes sociaux                             | Innés                                   | Appris                                                        |
| Empathie                                  | Elevée                                  | Réduite ou immature                                           |
| Règles éducatives                         | Les conteste fréquemment                | Accepte mieux les règles impersonnelles et objectives         |
| Intelligence                              |                                         |                                                               |
| Profil cognitif                           | Homogène ou hétérogène                  | Hétérogène                                                    |
| QI                                        | Elevé                                   | Variable                                                      |
| Organisation de la pensée                 | En arborescence                         | Linéaire, faible cohérence centrale                           |
| Développement psychomoteur                |                                         |                                                               |
| Motricité fine                            | Maladresse                              | Maladresse ou retard                                          |
| Langage                                   | Adapté                                  | Atteinte de la pragmatique du langage*                        |
| Communication non-verbale                 | Adaptée                                 | Limitée                                                       |
| A l'école                                 |                                         |                                                               |
| Attentes vis-à-vis de l'enseignant        | Empathie                                | Empathie                                                      |
|                                           | Affects appropriés                      | Minimum d'affects                                             |
| Apprentissage                             | Autonome                                | Besoin d'un tuteur                                            |
| Lecture                                   | En avance                               | Variable, selon le support utilisé/hyperlexie                 |
| Ecriture                                  | Dysgraphie, lenteur**                   | Dysgraphie, lenteur**                                         |
| Troubles de l'attention                   | Possibles, selon l'intérêt de l'enfant  | Importants, avec atteinte des fonctions exécutives            |
| Activités extrascolaires                  |                                         |                                                               |
| Types de loisirs                          | Atypiques                               | Atypiques                                                     |
| Motivations pour les intérêts spécifiques | Curiosité/besoin de maîtrise            | Diminution de l'anxiété et de l'anxiété/plaisir/occupationnel |
| Autres                                    |                                         |                                                               |
| Idées                                     | Créatives                               | Idées fixes, rigidité mentale                                 |
| Sensorialité                              | Très développée, créative (synesthésie) | Douloureuses (allodynie***)                                   |

\* Celle-ci ne touche ni la phonologie, ni la syntaxe, ni le vocabulaire. La valeur strictement communicative n'est pas touchée.

\*\* Dans les deux groupes, l'écriture est lente (dysgraphie). Par contre, si l'enfant HP a tendance à rendre un travail à la calligraphie très approximative, l'enfant Asperger perd beaucoup de temps à la recherche d'une perfection graphologique, avec classiquement une macrographie.

\*\*\* Sensation de douleur secondaire à un stimulus indolore.

TABEAU 1 : Haut potentiel – Asperger. Tiré de [21].

## PÉDOPSYCHIATRIE

et pertinente thèse de doctorat, Mélanie Archimbaud-Devillier propose une mise en perspective de ces deux entités qui laisse songeur [21]. Outre de nombreux points communs, les différences entre un enfant présentant un syndrome d'Asperger et un enfant à haut potentiel peuvent être subtiles, voire à l'origine d'erreurs diagnostiques (**tableau I**).

Ainsi, certains enfants HP peuvent être considérés inadaptés socialement car ils ne peuvent s'épanouir que dans un contexte parfaitement adapté à leur fonctionnement particulier. A l'image d'un Harry Potter qui, dans le monde des Moldus (le monde "normal"), ne brille pas par ses capacités adaptatives. Il ne pourra s'épanouir qu'à Poudlard, l'école des sorciers où, ma foi, la bizarrerie constitue plutôt la règle.

Le débat n'est pas clos, et il reste encore beaucoup à comprendre et à découvrir.

### L'hyperactivité : comme une fièvre ! [22]

Chaque année, il est nécessaire de (re) parler de l'hyperactivité, car ce comportement, de plus en plus souvent rencontré en pratique pédiatrique, génère toujours de fiévreux débats.

Il demeure essentiel de préciser que **ce n'est pas une maladie, mais un symptôme**. Comme devant une fièvre d'origine indéterminée, aborder l'hyperactivité ne doit pas se résumer à un traitement symptomatique sans une réelle démarche diagnostique initiale. En effet, un médecin qui se bornerait à prescrire un antipyrétique à un enfant présentant de la température sans en déterminer l'origine pourrait – à juste titre – être considéré comme un incapable. L'hyperactivité nécessite donc une démarche diagnostique et une recherche étiologique rigoureuses, car ce symptôme est commun à des pathologies diverses et de gravité variable.

Le trouble de déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH), avec sa triade classique (troubles de l'attention-impulsivité-hyperactivité) est une **affection neurologique** bien connue. Le dysfonctionnement du lobe frontal pénalise ces enfants intelligents qui sont dans l'incapacité de se concentrer plus de 15 minutes ou d'inhiber des comportements inappropriés. Ces "zappeurs-nés" sont impatients et impulsifs. L'agitation est en général systématique et survient dans toute situation un peu contraignante ou demandant un minimum de concentration. Le diagnostic est facile à établir et les traitements sont variés et rapidement efficaces.

Cependant, le cortex frontal n'est pas toujours la cause de l'agitation. Une évaluation pluridisciplinaire est souvent nécessaire (somatique, pédopsychiatrique, psychométrique, neuropsychologique).

Parfois, un **cadre éducatif déficient** peut être responsable des débordements. L'importance d'un contenant, de limites, se retrouve en biologie (membrane cellulaire). Pour le jeune bébé, c'est le contenant maternel, enveloppe physique et psychique<sup>3</sup>, qui lui permet de se structurer. Par la suite, le cadre éducatif remplit la fonction de limite, de contenant pour l'enfant. Sans ce cadre, l'enfant déborde, incapable de contenir ("de se contenir") son monde interne, ses angoisses. Il peut alors s'exciter et s'agiter. Typiquement, ces enfants se calment dès qu'ils rencontrent un contenant, un adulte ferme mais bienveillant. Une guidance éducative permet souvent d'apaiser les symptômes de l'enfant.

Dans un tout autre registre, un certain nombre de **maladies génétiques** com-

portent l'agitation dans leur expression (neurofibromatose, syndrome de William, X-fragile). Tout enfant agité doit être examiné physiquement et la présence concomitante de ce symptôme avec des taches cutanées ou des signes dysmorphiques incitera le praticien à solliciter un avis pédiatrique et/ou génétique.

Lorsqu'aucune anomalie somatique n'est présente, d'autres champs sont alors à explorer.

Considérer le rôle des troubles des apprentissages dans la genèse d'une hyperactivité va complexifier la discussion. En effet, si ceux-ci sont la conséquence d'une agitation, ils peuvent également en être la cause. Ainsi, l'enfant présentant une **dysphasie** ou une **dyslexie** pourra parfaitement tenir le rôle de l'hyperactif sur la scène scolaire. Typiquement, cet enfant s'agitait dès son entrée à l'école<sup>4</sup>, mais sera souvent adapté dans son cadre familial où, intuitivement, la communication est compensée par la gestuelle, le regard. Son handicap aura tendance à l'isoler dans le cadre scolaire et l'agitation aura justement comme but de ne pas se faire oublier. Dans le même ordre d'idée, l'enfant à **Haut Potentiel** (HP), autre candidat à un éventuel échec scolaire, va s'agiter lorsqu'il s'ennuie. L'intelligence est source d'anxiété et de préoccupations, et la fuite dans l'agitation peut lui permettre de ne pas trop réfléchir aux questions existentielles et angoissantes qui l'assaillent [23]. N'oublions pas l'enfant présentant une **déficience intellectuelle**<sup>5</sup> qui, pris dans un monde et des exigences qu'il peine à comprendre, va compenser en adoptant des comportements agressifs ou hyperactifs. À l'instar de l'évaluation clinique, les tests neuro-

<sup>3</sup> Handling et holding décrits par Winnicott.

<sup>4</sup> L'enfant dysphasique sera symptomatique dès l'entrée en maternelle (importance de la communication orale), le dyslexique dès l'entrée au CP (importance de la lecture).

<sup>5</sup> Le terme de retard mental ne devrait plus être utilisé. En effet, "retard" est ambigu car il sous-entend qu'il pourrait être comblé, ce qui n'est pas le cas dans de très nombreux cas.

psychologiques et/ou les examens psychométriques vont constituer une aide diagnostique précieuse dans les trois situations décrites ci-dessus (dysphasie et/ou dyslexie, HP, retard mental). La thérapeutique ira surtout dans le sens d'une adaptation et d'aides spécifiques dans le cadre scolaire.

En définitive, il reste le champ de la **maladie psychique**. En effet, l'hyperactivité et l'impulsivité peuvent constituer les premières manifestations d'une **dépression** qui se met en place. Dans ces situations, l'enfant s'agite pour s'extirper d'un espace de pensée envahi par la tristesse. Celle-ci a un impact sur les différents investissements (jeu, école) et relations (repli, manque d'élan vital). Ainsi, un "agité" qui échoue à l'école peut être pris dans une dépression.

Toujours dans ce champ, certains enfants structurent leur personnalité de manière chaotique : ils présentent ce que les pédopsychiatres appellent une **dysharmonie d'évolution**. Considérés comme *borderline*, ces enfants sont surprenants. Leur structure en *patchwork*, comme un puzzle dont les pièces peinent à s'emboîter pour former un tout harmonieux, amène des niveaux de fonctionnement très variables dans le temps. Le rêve et la réalité se confondent par moments dans leur tête, et ils adoptent alors des attitudes inadaptees. Agitation, impulsivité et agressivité alternent avec calme, rêverie et recherche de la relation, ce qui participe largement à décontenancer les adultes. Ces enfants nécessitent l'avis spécialisé et une thérapeutique du champ de la pédopsychiatrie.

A dessein, le **trouble bipolaire** va être traité à part dans le paragraphe suivant, même si cette affection aurait sa place ici. En effet, le trouble bipolaire pourrait inclure les symptômes du TDAH. En revanche, le TDAH n'inclurait pas tous les symptômes du trouble bipolaire [24].

## Le trouble bipolaire : comme quoi...

Historiquement, l'épisode maniaque constituait une sémiologie considérée comme exotique car extrêmement rare chez l'enfant. Ces dernières années, l'existence d'un trouble bipolaire à début précoce (TBDP) fait débat. Certains éléments sont troublants. Ainsi, Goldstein et Birmaher [25] soulignent que deux tiers des adultes souffrant d'un trouble bipolaire rapportent une apparition des symptômes thymiques durant l'enfance ou l'adolescence, dont pour 10 % d'entre eux, des épisodes maniaques avant 13 ans. La dichotomie entre les données épidémiologiques (prévalence stable) et la clinique/la recherche dans ce domaine suggère que les critères diagnostiques du TBDP sont méconnus et/ou pas systématiquement appliqués. En effet, ces symptômes peuvent ressembler à s'y méprendre à un TDAH ou une dépression. En outre, exaltation de l'humeur, familiarité excessive et mégalomanie ne sont-elles pas, chez l'enfant ou l'adolescent, des moments d'euphorie, de toute-puissance infantile ? Cependant, même si la question du diagnostic différentiel reste épineuse, certains auteurs proposent des stratégies d'évaluation du TBDP basées sur des preuves (*evidence-based medicine*) [26].

Il n'en demeure pas moins que les neurosciences offrent des bases intéressantes pour la compréhension de ce trouble, comme en témoigne un modèle qui évoque une dysfonction des réseaux préfrontaux et sous-corticaux [27, 28]. Celle-ci serait due à une vulnérabilité génétique, catalysée par des stress répétés et des processus inflammatoires chroniques. La vulnérabilité génétique serait l'héritage d'enfants issus de familles de patients bipolaires. Des circuits aberrants sont détectables entre le cortex préfrontal et les structures limbiques sous-corticales, responsables des processus émotionnels (circuits sous-corticaux préfrontaux).

Ces avancées demeurent essentielles car le trouble bipolaire constitue un trouble psychiatrique sévère, surtout s'il débute durant l'enfance ou l'adolescence. Un diagnostic précoce chez l'enfant serait un facteur important d'amélioration du pronostic de cette maladie qui reste d'évolution chronique et potentiellement mortelle (prises de risques, suicide) [29].

## Conclusion : comme une réconciliation ?

Cette excursion (non exhaustive) autour de la planète pédopsychiatrie nous montre à quel point cet univers est en mouvement. Notre "planète psy" vit une évolution riche en controverses mais où les neurosciences, la génétique, l'*evidence-based medicine* parviennent progressivement à amener des pistes de réflexion, de compréhension et de nouvelles voies thérapeutiques. Ce bouleversement climatique ne constitue pas un réchauffement inéluctable de notre planète, car il n'exclut pas la possibilité de poursuivre un soin psychiatrique inspiré de références psychodynamiques et/ou systémiques. En outre, l'approche psychopathologique y garde toute sa place et, lorsque l'on y regarde de plus près, elle peut aisément s'accorder d'un complément qui ouvre ses perspectives : la science.

## Bibliographie

1. REVOL O. Pédopsychiatrie : quoi de neuf ? *Réalités Pédiatriques*, 2011 ; 164 : 1-4.
2. NIAAA. Alcohol's Damaging Effects on the Brain. Alcohol Alert 2004, n° 63 [Avalable from internet at : <http://www.niaaa.nih.gov>]
3. SPILKA S, LE NEZET O, TOVAR ML. Estimation 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans. OFDT, enquête ESCAPAD 2011, note du 25 novembre 2011 (actualisée en juin 2012).
4. SPILKA S, LE NEZET O, TOVAR ML. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2001. *Tendances*, n° 79, 2012, 4 p.
5. CURRIE C, ZANOTTI C, MORGAN A *et al.* Social determinants of health and well-being among people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. International report

## PÉDOPSYCHIATRIE

- from the 2009/2010 survey. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012.
6. STOLLE M, SACK PM, THOMASUS R. Binge Drinking in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*, 2009; 106: 323-328.
  7. HAWKINS JD, GRAHAM JW, MAGUIN E *et al.* Exploring the effects of age of alcohol use initiation and psychosocial risk factors on subsequent alcohol misuse. *J Stud Alcohol*, 1997; 58: 280-290.
  8. DEWITT DJ, ADLAF EM, OFFORD DR *et al.* Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 745-750.
  9. KRAUS L, BLOOMFIELD K, AUGUSTIN R *et al.* Prevalence of alcohol use and the association between onset of use and alcohol-related problems in a general population sample in Germany. *Addiction*, 2000; 95: 1389-1401.
  10. PICHEROT G, URBAIN J, DRENO L *et al.* L'alcoolisation des adolescents: une précocité inquiétante? *Arch ped*, 2010; 17: 583-587.
  11. KANNY D, LIU Y, BREWER RD *et al.* Vital signs: binge drinking prevalence, frequency, and intensity among adults – United States, 2010. *MMWR*, 2012; 61: 14-21.
  12. HINGSON R, HEEREN T, WINTER MR *et al.* Early age of first drunkenness as a factor in college students' unplanned and unprotected sex attributable to drinking. *Pediatrics*, 2003; 111: 34-41.
  13. MAURAGE P, PESENTI M, PHILIPOT P *et al.* Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Rev Psychiatr Neurosci*, 2009; 34: 111-118.
  14. STEPHENS DN, DUKA T. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdale and prefrontal cortex. *Phil Trans R Soc B*, 2008; 363: 3 169-3 179.
  15. COLLINS RL, ELLICKSON PL, MCCAFFREY D *et al.* Early adolescent exposure to alcohol advertising and its relationship to underage drinking. *J Adolesc Health*, 2007; 40: 527-534.
  16. HENRIKSEN L, FEIGHERY EC, SCHLEICHER NC *et al.* Receptivity to alcohol marketing predicts initiation of alcohol use. *J Adolesc Health*, 2008; 42: 28-35.
  17. FUMEUX P, REVOL O, HUNZIKER B. Candidat à l'échec scolaire incompris et ignoré: l'enfant de migrants. *Neuropsychiatrie Enf Adolesc*, 2012, Soumis.
  18. DUVILLIE R. Les enfants de la République sont aussi des migrants: l'école, un laboratoire ethnopsychiatrique. *Sante mentale au Quebec*, 2006; 31: 73-96.
  19. IDRIS I. Du culturel au thérapeutique: la vulnérabilité spécifique des enfants de migrants comme outils de réussite. Conférence du Casnav de l'académie de Paris, 20.01.2005, Lycée Buffon.
  20. EHLERS S, GILLBERG C. The epidemiology of Asperger Syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatry*, 1993; 34: 1327-1350.
  21. ARCHIMBAUD-DEVILLIER M. Les difficultés scolaires chez l'enfant à Haut Potentiel. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Bourgogne, octobre 2012, Dijon, 103 p.
  22. REVOL O. On se calme. JC Lattès, 2013, In press.
  23. FUMEUX P, REVOL O. Le haut Potentiel Intellectuel: mythe ou réalité? *Revue de sante scolaire et universitaire*, 2012; 18: 8-10. (In press)
  24. SCHOLL JM, PHILIPPE P. Bipolarité et ADHD. Recherche sémiologique: continuum développemental de la petite enfance à l'âge adulte et diagnostic différentiel. *La psychiatrie de l'enfant*, 2012; 55: 125-195.
  25. GOLDSTEIN BI, BIRMAHER B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2012; 49: 3-14.
  26. YOUNGSTROM EA, JENKINS MM, DOSS AJ *et al.* Evidence-based assessment strategies for pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2012; 49: 15-27.
  27. PLISZKA SR. Tracking the Development of bipolar disorder in childhood. Editorial. *Am J Psychiatry*, 2012; 169: 557-559.
  28. ROYBAL DJ, SINGH MK, COSGROVE VE *et al.* Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2012; 49: 28-43.
  29. GOLDSTEIN BI. Recent progress in understanding pediatric bipolar disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012; 166: 362-371.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Rhumatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



## → P. QUARTIER

Université Paris-Descartes et  
Centre de Référence National des  
Maladies Rares "Arthrites Juvéniles",  
Unité d'Immunologie-Hématologie  
et Rhumatologie Pédiatriques,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
PARIS.

**L**es publications de la toute fin 2011 et de l'année 2012 ont apporté un éclairage important sur le risque néoplasique lié à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) en l'absence même de biothérapie, elles ont mieux documenté le devenir de patients atteints d'AJI à partir des données de différentes cohortes prospectives, de conforter l'expérience acquise dans le traitement des AJI non systémiques avec les anti-TNF alpha et dans le traitement de la forme systémique d'AJI (FS-AJI) avec les anti-IL-1 et le tocilizumab.

D'autres publications intéressantes ont porté sur les vaccinations des patients avec AJI ou lupus pédiatrique, les résultats sur la poussée de croissance puber-

taire du traitement par hormone de croissance de patients avec AJI, l'utilisation de l'IRM articulaire dans l'AJI et le risque de glomérulonéphrite sévère à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles chez certains patients avec un diagnostic de forme systémique d'AJI. Dans le domaine des syndromes auto-inflammatoires, une cohorte américaine (la cohorte du NIH) et une cohorte européenne (le registre Eurofever) représentent des bases intéressantes pour mieux étudier le devenir et l'effet des traitements sur des effectifs importants de patients touchés par l'une ou l'autre de ces maladies rares. La découverte de nouvelles entités génétiques se poursuit avec des techniques nouvelles comme illustré par le recours fructueux à l'étude de l'exome d'une famille unique pour découvrir avec une mutation du gène codant pour la phospholipase C gamma 2 la base génétique d'un syndrome auto-inflammatoire couplé à un déficit immunitaire.

## Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

### 1. Risque néoplasique

Une étude scandinave et une étude américaine sont en faveur d'un risque néoplasique accru chez des patients atteints d'AJI comparativement à des populations témoins [1-2]. Dans la première étude, le taux de néoplasies (hors mélanomes et carcinomes in situ) a été analysé dans une population de 3605 patients suivis pour AJI entre 1998 et 2007 et n'ayant pas reçu de biothérapie, comparativement à une population témoin de 37689 patients, avec un âge

moyen de 11 ans dans les deux groupes [1]. L'incidence des néoplasies était de 67,0 (avec un intervalle de confiance 95 % 1,3-132,5) cas/100 000 sujets-années dans le groupe AJI contre seulement 23,2 (12,2-34,2) dans le groupe témoin, suggérant donc un risque multiplié par 3 du fait de la maladie et/ou des traitements non biologiques reçus par les patients.

Dans une étude nord-américaine, l'incidence des néoplasies a été étudiée dans des populations de 7812 patients avec AJI représentant un total de 12 614 patients-années incluant 1 418 patients (2 922 patients-années) ayant reçu un traitement anti-TNF alpha comparativement à une population témoin de 321 821 enfants. Le risque relatif de développer une néoplasie chez les enfants avec AJI comparativement aux témoins était identique à celui de l'étude scandinave, que ces patients aient ou non reçu du méthotrexate ; l'utilisation d'une biothérapie n'était pas associée à un sur-risque néoplasique dans cette étude sur la période de temps étudiée [2].

### 2. Recours aux biothérapies

Dans le même temps, une publication montrait combien l'utilisation des biothérapies dans l'AJI s'est banalisée aux Etats-Unis : sur la période mai 2010-mai 2011, parmi 2 748 enfants suivis pour AJI sur différents centres, avec une durée médiane d'évolution de leur maladie de 3,9 années, 74 % avaient reçu un traitement de fond non biologique et 45 % un biologique, la proportion de patients avec une FS-AJI ayant reçu un biologique étant de 65 % [3].

## RHUMATOLOGIE

Au Canada, une évaluation multicentrique montrait que l'accès aux biothérapies était encore très variable d'une région à l'autre et relativement malaisée pour d'autres biologiques que l'éta-nercept et l'abatacept [4].

Aux Pays-Bas, les données d'un registre prospectif montraient que sur 307 patients traités par éta-nercept en première biothérapie, 80 avaient reçu par la suite une seconde biothérapie et 22 une troisième biothérapie, avec en particulier une forte proportion de changements de biothérapie chez les patients avec une FS-AJI [5]. Tout en reconnaissant qu'une moins bonne efficacité de l'éta-nercept dans certaines AJI, notamment les formes systémiques, justifiait le plus souvent le changement de biothérapie, les auteurs insistaient sur le fait que la décision des cliniciens variait d'une période de temps à une autre, étant influencée par la disponibilité des différentes biothérapies au moment de la prise de décision.

### 3. Biomarqueurs et arrêt de traitement

Parallèlement à la réflexion ouverte sur la décision d'initier un traitement de fond d'une AJI et sur le choix du traitement, l'étude des concentrations plasmatiques de biomarqueurs comme la protéine S100A12 ou les *myeloid-related proteins* (MRP) 8/14 pourraient permettre de s'assurer, si les concentrations sont basses, de la solidité de la rémission d'une AJI sous traitement et donc d'interrompre un traitement sans courir de risque élevé de rechute au cours des mois qui suivent [6].

### 4. Traitement des uvéites

En ce qui concerne le traitement des uvéites associées à l'AJI, le plus souvent des uvéites antérieures chroniques et synéchiantes "à œil blanc", une série prospective espagnole reprenant 131 patients traités par adali-

mumab pour uvéite dont 39 avec AJI indiquait, tout comme de nombreuses séries non contrôlées antérieures, une évolution le plus souvent positive sous traitement [7]. La confirmation de l'intérêt de cette approche thérapeutique pourrait venir de deux études contrôlées en cours en France et au Royaume-Uni avec randomisation en double insu contre placebo.

### 5. Conséquences fonctionnelles et devenir à l'âge adulte

Les conséquences fonctionnelles et au long cours de l'AJI ont été l'objet de plusieurs travaux. Une étude française portant sur 95 patients avec AJI suivis à Necker-Enfants Malades entre novembre 2008 et mars 2009, avec une durée médiane de la maladie de 3,5 ans et présentant pour la plupart des formes polyarticulaires ou systémiques sévères a montré que le score fonctionnel CHAQ était le plus souvent peu élevé, avec probablement un effet positif des biothérapies, le score tendant à être favorablement influencé par la durée de la maladie et le fait d'être sous traitement biologique [8]. Cependant, les patients atteints d'enthésite avec AJI ou spondylarthropathie juvénile présentaient des scores plus élevés sur l'évaluation de la douleur et du retentissement de la maladie sur leurs capacités fonctionnelles. Ces scores fonctionnels méritent probablement une attention toute particulière si l'on se réfère à une étude anglaise montrant qu'à l'âge adulte, le taux de chômage était principalement lié au bas niveau de formation scolaire, mais également à l'importance de l'atteinte fonctionnelle bien plus qu'au type d'AJI [9].

Une étude française portant sur l'atteinte du rachis cervical chez 57 jeunes adultes avec AJI polyarticulaire comparés à 58 adultes avec polyarthrite rhumatoïde ayant une durée d'évolution de la maladie similaire montrait une fréquence d'atteinte radiographique similaire et élevée (2/3 des patients), mais ankylose

et hypotrophie étaient significativement plus fréquentes dans l'AJI [10]. Eu égard au caractère asymptomatique des lésions chez plus de la moitié des patients avec AJI, les auteurs recommandaient une surveillance radiologique plus systématique de ces patients.

Un travail issu d'un registre allemand faisait le point des principales comorbidités chez des adultes pris en charge depuis l'enfance pour AJI [11]. Sur une population de 346 patients ayant un âge médian de 21 ans, 11 ans d'évolution en moyenne de la maladie, avec utilisation de traitements de fond dans 78 % des cas et d'éta-nercept dans 45 %, 62 % des patients faisaient état d'au moins une comorbidité. Les principales comorbidités étaient les uvéites, les atteintes intestinales inflammatoires et les atteintes psoriasiques.

Étaient également rapportées des atteintes cutanées de nature allergique et des atteintes cardiovasculaires. Alors que les atteintes cardiovasculaires n'étaient signalées que chez 10 % des patients, elles étaient présentes chez 80 % de ceux avec une forme systémique d'AJI, avec essentiellement une HTA dont il est impossible de savoir sur ce type de travail si elle était liée à la corticothérapie générale ou à la maladie elle-même. L'existence d'une comorbidité était associée de manière significative avec une activité de la maladie plus élevée selon le patient, la fatigue, la douleur et une qualité de vie altérée. Par ailleurs, le risque d'infection sévère dans cette population était évalué à 2,1 pour 100 patients-années et le risque d'apparition d'une atteinte auto-immune à 1,5 pour 100 patients-années.

### 6. Traitement intensif précoce des AJI polyarticulaires

Un essai thérapeutique multicentrique américain comparait l'association éta-nercept, corticostéroïdes et méthotrexate à un bras associant placebo, corticostéroïdes

## RHUMATOLOGIE

et méthotrexate dans des AJI polyarticulaires traitées au cours des 12 premiers mois d'évolution [12]. Bien que la comparaison des deux groupes de patients (42 dans le bras étanercept et 43 dans le bras placebo) suggérait un effet positif de l'introduction précoce de l'étanercept sur le taux de patients avec maladie inactive à 6 mois (17/42 vs 10/43) et sur le taux de patients en rémission complète sous traitement à 1 an (9/42 vs 3/43), les différences n'étaient pas significatives.

### 7. Tocilizumab et anti-IL-1 dans la FS-AJI

>>> Alors que le tocilizumab dispose depuis août 2011 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la FS-AJI sur la base d'une étude japonaise et d'une étude internationale, des auteurs japonais se sont attachés à analyser certaines particularités des effets de ce traitement. Une publication évaluant l'effet du tocilizumab sur l'atteinte radiologique des grosses articulations dans la FS-AJI chez 9 enfants avec un suivi moyen de 82 mois montrait un effet le plus souvent favorable sur le plan radiologique touchant tous les types d'atteintes en dehors des anomalies de croissance [13]. Bien que les auteurs japonais concluaient prudemment que l'effet sur l'atteinte radiologique structurale était inconstant et méritait d'être mieux évalué, leur publication mettait en évidence une amélioration radiologique pour 52 % des 90 articulations étudiées (10 par patient) et une aggravation pour 10 % des articulations.

>>> Sur un tout autre versant, une publication mettait en garde vis-à-vis du risque de méconnaître un syndrome d'activation macrophagique compliquant une FS-AJI chez des patients sous tocilizumab du fait de l'effet de ce traitement sur certains des paramètres pris en compte pour le diagnostic d'une telle complication, notamment des symptômes cliniques comme la fièvre et biologiques comme l'élévation de la CRP [14].

>>> Le traitement qui semble actuellement le mieux positionné pour obtenir également une AMM dans la FS-AJI est l'anticorps monoclonal anti-IL-1 bêta, canakinumab. Suite aux résultats d'un essai de phase II ayant permis de déterminer la dose adaptée dans cette maladie (4 mg/kg de poids sans dépasser 300 mg toutes les 4 semaines) [15], un programme de phase III ambitieux a été mené. Les premiers résultats présentés en congrès (*Pediatric Rheumatology European Society* 2011, EULAR, 2012) sont en faveur d'un effet significatif versus placebo à 15 jours et 1 mois d'une première injection sous-cutanée du traitement, avec deux tiers des patients améliorés sur le score ACR pédiatrique 70 %. Par ailleurs, était démontrée sous canakinumab la possibilité de réduire de manière notable la corticodépendance chez plus du tiers des patients maintenus sous traitement sur une durée de 4 à 8 mois et, après randomisation des répondeurs pour poursuite du traitement ou placebo en double insu, un taux de rechutes et événements amenant à sortir de la phase en double insu significativement supérieur sous placebo. De manière intéressante, les patients randomisés et mis sous placebo 3 à 8 mois après le début du canakinumab présentaient une rechute après un délai médian de près d'un an, témoignant d'un effet rémanent prolongé du traitement.

### 8. Vaccinations

Une étude publiée très récemment par des auteurs québécois montre que le taux de couverture vaccinale des enfants avec AJI était inférieur à ce qui était attendu au vu des recommandations officielles, tout particulièrement pour la rougeole, les oreillons et la rubéole [16]. Globalement, 52 % des enfants étaient à jour des recommandations vaccinales à 2 ans et demi, 68 % à 10 ans et demi et 61 % au dernier suivi.

Cependant, confirmant des travaux antérieurs, de nouvelles publications

ont confirmé la bonne tolérance et une efficacité assez satisfaisante en termes de séroconversion de vaccinations telles que celle contre la grippe H1N1 chez des enfants avec AJI [17] ou la varicelle chez des enfants avec lupus [18].

### 9. Hormone de croissance

Auteur de plusieurs publications importantes sur l'apport de l'hormone de croissance chez des enfants avec AJI sous longue corticothérapie, Susan Bechtold a rapporté les résultats très favorables de ce traitement dans ce contexte sur la poussée de croissance pubertaire [19].

Comparant deux groupes d'enfants de 10,4 ans d'âge moyen suivis jusqu'à leur taille finale, les 39 patients sous hormone de croissance grandissaient de  $21,1 \pm 1,3$  cm en moyenne contre  $13,8 \pm 1,5$  pour les 24 patients contrôles, avec une taille finale à  $-1,67 \pm 1,2$  déviation standard de leur taille cible pour le premier groupe versus  $-3,20 \pm 1,84$  pour le second. Les auteurs insistaient sur l'importance d'initier précocement le traitement par hormone de croissance chez ces enfants afin d'éviter qu'ils n'abordent leur puberté avec un déficit statural trop important. L'intérêt de ce traitement est à mettre en balance avec ses risques potentiels et le fait qu'il ne dispose d'aucune AMM dans cette indication malgré plusieurs travaux de qualité menés notamment en Allemagne et en France.

### 10. IRM

Bien que l'IRM soit certainement un outil précieux pour l'étude de l'inflammation et des destructions articulaires dans l'AJI, les publications 2012 mettent encore en relief la difficulté d'obtenir des évaluations concordantes de différents radiologues pédiatres experts avec une concordance interobservateurs relativement faible dans une étude récente portant sur la mise au point d'un score IRM pour l'atteinte du poignet [20].

La description par d'autres auteurs d'une inflammation articulaire persistante à l'IRM chez des enfants avec AJI en rémission clinique et biologique complète [21] appelle probablement d'autres travaux pour mieux évaluer la relevance de telles observations.

### 11. Atteinte rénale auto-immune dans la FS-AJI

Parmi les patients avec un diagnostic de FS-AJI, quelques-uns présentent des auto-anticorps et certains d'entre eux pourraient développer des atteintes auto-immunes sévères, avec notamment la description de glomérulonéphrites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez 3 patients après une durée d'évolution de la maladie de 1 à 6 ans [22]. De manière intéressante, alors que deux de ces patients évoluaient vers l'insuffisance rénale terminale avec un décès, le troisième enfant était mis en rémission complète de son atteinte rénale sous traitement anti-IL-1.

## Syndromes auto-inflammatoires

### 1. Registres

Parallèlement à l'existence d'une cohorte importante de patients explorés aux Etats-Unis dans le laboratoire de référence du *National Institute of Health* (NIH) à Bethesda, le projet Eurofever soutenu par la commission européenne a permis de rassembler des données de plusieurs milliers de patients avec divers syndromes auto-inflammatoires.

Des premières publications ont porté sur la description des caractéristiques démographiques et génétiques des patients [23] et sur l'analyse de l'effet des traitements chez les premiers 496 patients évaluables en mettant en lumière l'intérêt pour la plupart des formes sévères des traitements anti-IL-1, plus rarement des anti-TNF alpha [24].

### 2. Long terme sous anti-IL-1 dans le syndrome CINCA/NOMID

En complément d'une étude française publiée en 2010 [25], une publication américaine a confirmé l'efficacité à 3 et 5 ans du traitement anti-IL-1 dans les formes les plus sévères de cryopyrinopathies, le syndrome chronique, inflammatoire, neurologique, cutané, articulaire (CINCA) également appelé *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (NOMID) [26].

### 3. Avancées génétiques

Dans le syndrome CINCA/NOMID, une collaboration internationale a permis de relever qu'une proportion importante de ces patients, chez lesquels aucune mutation du gène NLRP3 n'avait pu être mise en évidence par les techniques usuelles, présentaient en fait des mutations germinales du même germe à l'état de mosaïque [27], ce qui démontre l'intérêt d'analyses génétiques plus fines dans certaines de ces maladies auto-inflammatoires.

Dans une famille unique non consanguine avec un syndrome auto-inflammatoire et un déficit immunitaire partiel de transmission autosomique dominante, l'équipe du NIH est parvenue grâce à l'étude de l'exome de quelques membres de cette famille à identifier des mutations du gène codant pour la phospholipase C gamma 2, ajoutant encore un membre à la liste chaque année croissante des gènes de l'auto-inflammation et une voie physiopathologique nouvelle [28].

### Bibliographie

1. NORDSTROM BL, MINES D, GU Y *et al.* Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2012; 64: 1357-1364.
2. BEUKELMAN T, HAYNES K, CURTIS JR *et al.* Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1263-1271.

3. BEUKELMAN T, RINGOLD S, DAVIS TE *et al.* Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1867-1874.
4. LEBLANC CM, LANG B, BENCIVENGA A *et al.* Access to biologic therapies in Canada for children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1875-1879.
5. OTTEN MH, PRINCE FH, ANINK J *et al.* Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
6. GERSS J, ROTH J, HOLZINGER D *et al.* Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
7. DIAZ-LLOPIS M, SALOM D, GARCIA-DE-VICUNA C *et al.* Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1575-1581.
8. BOIU S, MARNIGA E, BADER-MEUNIER B *et al.* Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 1285-1292.
9. MALVIYA A, RUSHTON SP, FOSTER HE *et al.* The relationships between adult juvenile idiopathic arthritis and employment. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 3016-3024.
10. ELHAI M, WIPFF J, BAZELI R *et al.* Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford), 2012. [Epub ahead of print]
11. MINDEN K, NEWERTH M, ZINK A *et al.* Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JUMBO. *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 1407-1415.
12. WALLACE CA, GIANNINI EH, SPALDING SJ *et al.* Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2012-2021.
13. INABA Y, OZAWA R, AOKI C *et al.* Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*, 2012. [Epub ahead of print]
14. SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, KASAI K *et al.* Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine*, 2012; 58: 287-294.
15. RUPERTO N, QUARTIER P, WULFFRAAT N *et al.* A phase II study to evaluate dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 557-567.



e-mail : .....

- l'accès aux conférences,
- l'accès aux pauses-café et à un déjeuner-buffet.

● Totalité du congrès : 170 €  
 ● 1 jour de congrès : 120 €  
 Précisez le jour : Jeudi 21 mars ☐ Vendredi 22 mars ☐

● Totalité du congrès : 120 €  
 ● 1 jour de congrès : 75 €  
 Précisez le jour : Jeudi 21 mars ☐ Vendredi 22 mars ☐

- Possibilité d'inscription et de règlement en ligne sur [www.jirp.info](http://www.jirp.info)

- **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.

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

16. MORIN MP, QUACH C, FORTIN E *et al.* Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 2046-2050.
17. AKAWA N, CAMPOS L, GOLDENSTEIN-SCHAINBERG C *et al.* Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2012. [Epub ahead of print]
18. BARBOSA CM, TERRERI MT, ROSÁRIO PO *et al.* Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30: 791-798.
19. BECHTOLD S, BEYERLEIN A, RIPPERGER P *et al.* Total pubertal growth in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone: analysis of a single center. *Growth Horm IGF Res*, 2012; 22: 180-185.
20. DAMASIO MB, MALATTIA C, TANTURRI DE HORATIO L *et al.* MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: proposal of a paediatric synovitis score by a consensus of an international working group. Results of a multicentre reliability study. *Pediatr Radiol*, 2012; 42: 1047-1055.
21. BROWN A, HIRSCH R, LAOR T *et al.* Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission have evidence of persistent inflammation as revealed by 3T MRI. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2012. [Epub ahead of print]
22. BELOT A, BADER-MEUNIER B, NIAUDET P *et al.* ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis*, 2012; 59: 439-443.
23. TOPLAK N, FRENKEL J, OZEN S *et al.* An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1177-1182.
24. TER HAAR N, LACHMANN H, OZEN S *et al.* Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print]
25. NEVEN B, MARVILLET I, TERRADA C *et al.* Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 258-267.
26. SIBLEY CH, PLASS N, SNOW J *et al.* Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2375-2386.
27. TANAKA N, IZAWA K, SAITO MK *et al.* High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3625-3632.
28. ZHOU Q, LEE GS, BRADY J *et al.* A Hypermorphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase  $\text{C}\gamma 2$ , Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease with Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*, 2012; 91: 713-720.

L'auteur a déclaré avoir été ou être investigateur principal d'essais thérapeutiques pour les laboratoires Abbott, BMS, Chugai-Roche, Novartis, Pfizer, Swedish Orphan Biovitrum. Certains projets menés par l'auteur et son équipe ont reçu le soutien financier des laboratoires Abbott, AMGEN, Chugai-Roche, Novartis, Pfizer. L'auteur a bénéficié d'invitations à des congrès par les laboratoires Abbott, BMS, Novartis, Pfizer et Roche.

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Cardiologie pédiatrique et congénitale : quoi de neuf ?



## → D. BONNET

Centre de Référence des Malformations Cardiaques Congénitales Complexes, M3C, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Cette année a été relativement riche dans de nombreux domaines de la cardiologie pédiatrique et congénitale. Les grandes revues de pédiatrie ont accueilli de nombreux papiers à orientation cardiologique et la réciproque est vraie pour les grandes revues cardiologiques qui ont mis à leur sommaire la cardiologie congénitale et pédiatrique plus souvent que d'habitude. Il est vrai que comme de nombreuses spécialités d'organe, la cardiologie chez l'enfant se nourrit d'une recherche qui commence pendant la vie fœtale, passe par la période néonatale et l'enfance et se poursuit à l'âge adulte. Cette continuité dans le temps fait la diversité des sujets et des approches. J'ai fait bien sûr des choix pour ce qui est nouveau et pratique chez l'enfant.

## [ La période fœtale

La prévention du bloc auriculo-ventriculaire des nouveau-nés de mère lupique est un sujet débattu de longue date et plusieurs tentatives thérapeutiques – en particulier avec des corticoïdes – ont donné des résultats critiquables. Cet été, il a pu être montré à partir d'une cohorte historique assemblée à partir de trois bases de données internationales que l'administration d'hydroxychloroquine aux futures mères ayant des anticorps anti-SSA/Ro-positive réduisait de presque 10 fois le risque de récurrence de lupus néonatal, en particulier de bloc auriculo-ventriculaire [1]. Il s'agit d'une hypothèse intéressante qui nécessite probablement d'être vérifiée par une étude prospective internationale. En effet, les chiffres sont tellement minuscules qu'on a du mal à être convaincu, même si le petit p est significatif. Affaire à suivre...

## [ La période néonatale

>>> Les interactions entre cardiopédiatres et néonatalogues dépendent des institutions dans lesquelles ils travaillent. Quand ils sont sur un même lieu, l'hémodynamique du prématuré ou du nouveau-né ainsi que les autres aspects de leur prise en charge, en particulier en termes de protection cérébrale, deviennent des thèmes d'échanges fructueux. Jain *et al.* montrent que l'utilisation d'une échocardiographie ciblée (évaluant des paramètres hémodynamiques précis préalablement définis) permet de prédire la défaillance circu-

latoire après ligature du canal artériel chez le prématuré [2]. Cette information est cruciale pour la prise en charge autour du geste de ligature. Il s'agit d'une méthode simple de transmission d'une technique qui est reproduite de façon protocolée et conduit à donner des consignes adaptées et homogènes dans une unité de soins.

>>> Le développement de nouvelles drogues pour l'hypertension pulmonaire et la nécessité de les évaluer chez les nouveau-nés prématurés requiert que la prévalence de cette affection soit connue. Baht *et al.* montrent que les prématurés de moins de 28 semaines ont fréquemment de l'hypertension pulmonaire; elle est constatée une fois sur six au cours du séjour hospitalier et plus d'une fois sur dix elle persiste au cours du suivi [3]. Certes ce travail n'affirme pas que l'hypertension pulmonaire persistera, mais il faut tout de même garder à l'esprit que le registre TOPP, récemment publié, note que la prévalence de la prématurité est plus élevée chez les enfants ayant de l'hypertension pulmonaire. Le lien de causalité entre prématurité et maladie vasculaire pulmonaire n'est pas fait, mais les arguments se développent progressivement.

>>> La neuroprotection est un sujet majeur de néonatalogie. L'agression que constitue la chirurgie cardiaque néonatale est probablement un des principaux facteurs de risque d'anomalies neurodéveloppementales chez les enfants ayant été opérés d'une cardiopathie congénitale. Ce sujet est très prégnant et a fait l'objet d'une mise au

## CARDIOLOGIE

point scientifique par l'Association américaine de cardiologie en 2012. Prévenir ces anomalies est à la fois une priorité et une gageure. S'inspirer de ce qui est fait en néonatalogie est probablement utile. Malheureusement, les résultats ne sont pas toujours positifs. L'étude récente de Pasquali *et al.* contredit l'hypothèse qui avait été émise que les corticoïdes utilisés autour de la chirurgie cardiaque seraient bénéfiques chez les nouveau-nés [4]. En effet, aucun bénéfice n'a été observé et le risque infectieux a, semble-t-il, été majoré. Prudence donc pour l'instant. Des stratégies de neuroprotection utilisant l'érythropoïétine sont en cours de mise en place.

### L'enfance

>>> Le sujet des **cardiopathies complexes** est véritablement du domaine de la spécialité. On note cependant une forte tendance à examiner si le travail qui est fait du côté de la salle de cathétérisme ou du bloc opératoire se traduit par un bénéfice extracardiaque. Deux travaux méritent d'être cités, car ils mettent en exergue le fait que tout le talent chirurgical ne vaut que si l'aval de la prise en charge est efficace. Newburger *et al.* démontrent que les anomalies neuro-développementales, très fréquentes chez les patients ayant une hypoplasie du cœur gauche, sont très largement associées avec un petit poids de naissance, à l'éducation maternelle, aux complications médicales émaillant l'évolution de la cardiopathie, plutôt qu'avec les événements du bloc opératoire ou de la réanimation [5]. Le second travail [6] montre très clairement que la croissance des enfants ayant un ventricule unique est meilleure quand on s'en soucie.

>>> Comme d'habitude, la **maladie de Kawasaki** est un sujet très vivant. Sur le plan fondamental, l'étude mécanistique de la voie de l'interleukine-1b dans un modèle de souris Kawasaki propose une voie de recherche originale pour la pré-

vention des complications coronaires en bloquant son récepteur [7]. Les discussions thérapeutiques sont en effet toujours vives. Ogata *et al.* ont pu ainsi démontrer que l'association d'immunoglobulines polyvalentes par voie veineuse associées à des bolus de méthylprednisolone réduisait le risque de complication coronaire chez les patients ayant un score d'Egami supérieur ou égal à 3 [8]. Muta *et al.* ont utilisé les immunoglobulines polyvalentes chez des enfants ayant une maladie de Kawasaki évoluant depuis plus de 10 jours et confirment clairement l'efficacité sur le syndrome inflammatoire, mais l'absence d'effet préventif sur le développement des lésions coronaires [9].

>>> Les **sujets de dépistage** sont à l'interface de la pédiatrie de ville et de la cardiologie. Ils sont une source d'inquiétude pour tout le monde. La première des questions concerne l'efficacité de ce dépistage, la seconde, qui est immédiate, concerne le coût. La première étude a examiné l'attitude de 1 600 médecins face à la nécessité de dépistage cardiaque avant la prescription de drogues pour le syndrome d'hyperactivité [10]. La façon de faire associait variablement une anamnèse et un examen clinique approfondi, une discussion/information des risques cardiaques liés à l'utilisation de ces drogues et parfois la prescription systématique d'un ECG. Globalement, les médecins font comme bon leur semble et c'est surtout fonction de leur peur d'avoir un procès ou de leur incapacité à interpréter un ECG. Les recommandations sont encore floues, voire incohérentes sur ce sujet, et la prescription d'examen cardiologiques doit se discuter au cas par cas.

>>> Les controverses sont nombreuses pour savoir s'il y a des méthodes appropriées pour prévenir la **mort subite chez le jeune athlète**. Schoenbaum *et al.* ont étudié l'efficacité en termes de coût d'ajouter un ECG à l'évaluation par l'anamnèse et l'examen clinique à

l'évaluation de ces jeunes gens souhaitant faire du sport [11]. La conclusion est sans appel : si notre société estime qu'il est nécessaire d'investir au moins 40 000 euros par année de vie, faire un ECG aux jeunes futurs athlètes n'est pas efficient financièrement car les surcoûts sont en grande partie liés aux faux positifs. Ne le faisons pas.

>>> La dernière étude est à mon sens très importante, car notre **évolution sociétale** mais aussi sociale et financière peut nous conduire à nous interroger de la même façon que Fixler, qui a évalué le risque ajouté de l'illétrisme des familles et de la distance qui sépare leur lieu de vie du centre de cardiologie congénitale. Ni le niveau culturel ni la distance jusqu'au centre ne jouaient de rôle sur la survie des enfants. Seule la pauvreté de la famille était un facteur de risque de mortalité pour les cardiopathies complexes [12].

Je termine en vous suggérant de lire le délicieux mot d'humeur de Samuel Gidding dans la rubrique *50 years ago* du *Journal of Pediatrics* proposant d'économiser des millions de dollars en auscultant correctement les enfants et en évitant le recours à l'échocardiographie pour les souffles innocents [13, 14]. 1961-2012, les choses changent-elles vraiment ?

### Bibliographie

1. IZMIRLY PM, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, PISONI CN *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012; 126: 76-82.
2. JAIN A, SAHNI M, EL-KHUFFASH A *et al.* Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr*, 2012; 160: 584-589.
3. BHAT R, SALAS AA, FOSTER C *et al.* Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2012; 129: e682-e689.
4. BERGER RM, BEGHETTI M, HUMPL T *et al.* Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*, 2012; 379: 537-546.

5. MARINO BS, LIPKIN PH, NEWBURGER JW *et al.* Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart diseases: evaluation and management. *Circulation*, 2012; 126: 1143-1172.
6. NEWBURGER JW, SLEEPER LA, BELLINGER DC *et al.* Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. The single ventricle reconstruction trial. *Circulation*, 2012; 125: 2081-2091.
7. ANDERSON JB, IYER SB, SCHIDLOW DN *et al.* Variation in Growth of Infants with a Single Ventricle. *J Pediatr*, 2012; 161: 16-21.
8. OGATA S, OGHARA Y, HONDA T *et al.* Corticosteroid pulse combination therapy for refractory kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics*, 2012; 129: e17-e23.
9. MUTA H, ISHII M, YASHIRO M *et al.* Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics*, 2012; 129: e291-e297.
10. LESLIE LK, RODDAY AM, SAUNDERS TS *et al.* Cardiac screening prior to stimulant treatment of ADHD: a survey of US-Based Pediatricians. *Pediatrics*, 2012; 129: 222-230.
11. SCHOENBAUM M, DENCHEV P, VITIELLO B *et al.* Economic evaluation of strategies to reduce sudden cardiac death in young athletes. *Pediatrics*, 2012; 129: e380-e389.
12. FIXLER DE, NEMBARD WN, XU P *et al.* Effect of acculturation and distance from cardiac center on congenital heart disease mortality. *Pediatrics*, 2012; 129: 1118-1124.
13. KAPLAN S, DAOUD G. Auscultation in the diagnosis of intracardiac acyanotic congenital heart disease. *J Pediatr*, 1961; 60: 746-753.
14. GIDDING SS. 50 years ago in The Journal of Pediatrics: growth disturbance in congenital heart disease. *J Pediatr*, 2012; 161: 389.

---

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Endocrinologie-diabétologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ R. COUTANT

Service Endocrinologie Pédiatrique,  
CHU, ANGERS.

**C**haque année, de nouvelles connaissances scientifiques et médicales émergent qui, certainement, influenceront notre pratique à plus ou moins long terme. Vous trouverez ici une sélection de travaux relatifs à l'endocrinologie-diabétologie pédiatrique publiés à la fin 2011 ou durant l'année 2012. Ils ont été classés par thèmes, et appartiennent aussi bien au champ de la clinique qu'à celui de la recherche expérimentale [1].

## Hypophyse : comment former une hypophyse ?

Les deux études indiquées ci-dessous, bien que fondamentales, sont une étape vers une meilleure compréhension de la formation de l'hypophyse ; elles pourraient aboutir à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

### 1. Former l'antéhypophyse à partir de cellules souches embryonnaires

A partir de cellules souches embryonnaires murines, il a été possible de "cultiver" une antéhypophyse fonctionnelle en présence d'agonistes de la signalisation de Sonic Hedgehog (SHH). Le tissu hypophysaire ainsi formé s'est organisé dans les 3 dimensions, les cellules ont été capables de produire de l'ACTH et, sous stimulation de la voie Wnt, de la GH et de la prolactine [2]. Il reste à valider les mêmes expériences chez l'Homme, pour accomplir un premier pas vers le traitement complet des déficits hypophysaires.

### 2. Former un craniopharyngiome en modifiant la voie Wnt

Le craniopharyngiome, dans sa variété adamantineuse, est une tumeur bénigne de la région sellaire-suprasellaire de l'enfant. Il s'associe à un déficit hypophysaire le plus souvent complet, soit d'emblée, soit après traitement. Le traitement est chirurgical, mais la localisation hypothalamique de la tumeur, soit conduit à une chirurgie agressive (avec des lésions hypothalamiques, une obésité, une altération du métabolisme de base et de la tolérance à l'effort, ainsi qu'une forte altération de la qualité de vie), soit aboutit à laisser un reliquat tumoral potentiellement évolutif.

Dans un modèle murin, il a été possible de créer un craniopharyngiome en activant de manière constitutive la voie de signalisation Wnt/bêta-caténine. Cela devrait permettre d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques (autres que la chirurgie), à l'aide de molécules

#### En pratique

##### COMMENT FORMER UNE HYPOPHYSE ?

Il est possible de former une hypophyse à partir de cellules souches embryonnaires. Un futur traitement des insuffisances hypophysaires ?

capables d'interrompre la signalisation Wnt, susceptibles d'être au préalable testées sur le modèle [3].

#### La thyroïde : formation, fonction et action

### 1. Former une thyroïde fonctionnelle à partir de cellules souches embryonnaires

A partir de cellules souches embryonnaires murines, il a été possible de "cultiver" une thyroïde fonctionnelle en présence des facteurs de transcription NKX2.1 et PAX8 (impliqués dans de rares formes d'hypothyroïdie congénitale), et en présence de TSH. Les cellules étaient organisées en follicules, et la greffe de ces structures chez des souris thyroïdectomisées a permis de corriger l'hypothyroïdie, confirmant que la thyroïde cultivée in vitro était bien fonctionnelle [4]. Il reste à valider les mêmes expériences chez l'Homme pour accomplir un premier pas vers le traitement complet des hypothyroïdies congénitales.

### 2. L'hypothyroïdie maternelle est-elle délétère pour le fœtus ?

Plusieurs études ont indiqué que les hypothyroïdies maternelles non traitées

au premier trimestre de grossesse étaient associées à une diminution de quelques points de QI chez leurs enfants [5].

Dans cette nouvelle étude [6], 21 846 mères ont eu un bilan thyroïdien à 12 semaines, et les mères dont la TSH était supérieure au 97,5<sup>e</sup> percentile, ou dont la T4L était inférieure au 2,5<sup>e</sup> percentile, ont reçu ou non un traitement substitutif par lévothyroxine. A 3 ans, il n'y avait pas de différence de QI chez les enfants de mères traitées ou non traitées. Il convient de noter que dans cette étude, la majorité des hypothyroïdies traitées étaient très modestes : cela pourrait expliquer l'absence de différence ; en revanche, dans les hypothyroïdies franches [5], le traitement a prévenu l'altération du QD. Il reste donc à déterminer le seuil à partir duquel un traitement devient réellement utile...

### 3. Une nouvelle pathologie : les mutations du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes

Les résistances aux hormones thyroïdiennes correspondent habituellement à des mutations du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes. Elles sont détectées devant des taux anormalement élevés de T4L et T3L, contrastant avec des taux normaux de TSH. Elles entraînent des manifestations variées, car sur certains tissus, c'est le récepteur bêta qui domine, alors que sur d'autres, c'est le récepteur alpha. Ainsi, les tissus où le TR bêta domine sont en "hypothyroïdie", et ceux où le TR alpha domine sont en "hyperthyroïdie" : goitre, tachycardie, hyperactivité, retard statural,

hypoacousie et retard de développement sont parmi les manifestations les plus fréquentes.

La première mutation du TR-alpha a été décrite cette année [7] : il s'agissait d'un enfant avec des manifestations classiques d'hypothyroïdie (retard de croissance, retard de développement, anomalies osseuses, notamment épiphysaires, constipation sévère) contrastant avec des anomalies modestes du bilan thyroïdien : T4 libre légèrement inférieure à la normale, T3 libre normale ou dans la moitié supérieure, TSH normale. Sous lévothyroxine, la T4 libre se normalisait, la TSH s'effondrait, et la T3 libre s'élevait modérément au-dessus des normes.

C'est un séquençage du génome entier qui a permis de détecter la mutation de TR-alpha. Le phénotype de cette "nouvelle maladie" reste encore à décrire sur un nombre plus important de sujets. En attendant, il convient d'y penser devant des signes cliniques d'hypothyroïdie contrastant avec un bilan subnormal, évoquant a priori un déficit thyroïdienne (T4 basse, TSH normale).

A suivre...

## Os et vitamines

### 1. L'acrodysostose est secondaire à des mutations de PRKAR1α ou de PDED4

L'acrodysostose est une maladie squelettique responsable d'une petite taille (pas constante), et surtout d'une brièveté des pieds et des mains, d'une hypoplasie nasale et d'un retard mental.

Des anomalies du gène PRKAR1α ont été pour la première fois identifiées par une équipe française dans cette maladie, en association avec une résistance à la parathormone et à la TSH. Le gène code pour une sous-unité protéique impliquée dans la signalisation par l'AMPC généré en réponse à la PTH, et

les mutations décrites ont donc altéré cette signalisation. Cette observation, plus généralement, souligne l'importance de la voie de l'AMPC dans le métabolisme osseux [8].

Cette même année, un second gène, lui aussi impliqué dans la signalisation par l'AMPC généré en réponse à la PTH, PDED4, a été retrouvé muté dans plusieurs cas d'acrodysostose [9, 10], là aussi par une équipe française.

### 2. La vitamine E pourrait être mauvaise pour l'os

Dans un modèle murin, il a été montré que la vitamine E augmentait la résorption osseuse. A l'inverse, le déficit génétique en vitamine E (par invalidation de sa protéine de transfert) était associé à une augmentation de la masse osseuse [11]. Cela doit rendre prudent sur les suppléments vitaminiques globales, supposées être bénéfiques pour la santé et prévenir globalement les altérations liées au vieillissement.

### 3. L'hypersensibilité à la vitamine D et mutation de CYP24A1

L'hypersensibilité à la vitamine D est secondaire à une mutation de CYP24A1, enzyme responsable de l'inactivation de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

La supplémentation systématique en vitamine D s'associe parfois à des hypercalcémies infantiles dites idiopathiques, pouvant aboutir à des taux symptomatiques, voire dangereux (hypotonie, constipation, retard statural et développemental, néphrocalcinose).

#### En pratique

##### LA THYROÏDE : FORMATION, FONCTION ET ACTION

Il est possible de former une thyroïde à partir de cellules souches embryonnaires. Un futur traitement des hypothyroïdies congénitales ?

#### En pratique

##### OS ET VITAMINES

Toutes les vitamines ne sont pas bonnes pour les os.

# ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE

Des mutations de CYP24A1, ou 24-hydroxylase, enzyme transformant la forme active de vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D en forme inactive 24-hydroxylée, ont été identifiées à l'origine de la maladie, qui n'est donc plus idiopathique [12].

## [ Diabète

### 1. L'immunothérapie avec la GAD65 au début du diabète ne maintient pas l'insulinosécrétion résiduelle

Depuis de nombreuses années, des essais thérapeutiques visant à moduler l'auto-immunité sont proposés au tout début du diabète: leur objectif est alors de maintenir l'insulinosécrétion résiduelle présente au début de la maladie. Leur second objectif, en cas de succès, est de proposer le même traitement à des apparentés de sujets avec un diabète auto-immun, à haut risque de diabète, de manière à prévenir la maladie.

La GAD65 est un antigène bien identifié de la cellule bêta. Dans un essai randomisé [13], l'intérêt de l'administration précoce de GAD65 recombinante a été évalué dans les 3 mois suivant la découverte du diabète. Il n'y a pas eu de différence, en termes de préservation de la sécrétion d'insuline, entre les sujets traités et le placebo 1 an plus tard...

### 2. Traitement du diabète avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 (teplizumab)

Le traitement avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 (teplizumab) au début

#### En pratique

#### DIABETE

Les traitements modulant l'immunité ont une efficacité limitée au début du diabète. Le temps est venu d'envisager des essais thérapeutiques combinant plusieurs médicaments ciblant l'immunité.

du diabète ne maintient pas l'insulinosécrétion résiduelle.

L'administration de teplizumab dans cet essai randomisé dans les 12 premières semaines de diabète n'a pas maintenu l'insulinosécrétion résiduelle après 1 an, par comparaison au placebo [14].

Il y a eu sur presque 30 ans de nombreux essais thérapeutiques visant à moduler l'auto-immunité dans le diabète de type 1, montrant soit une efficacité partielle, soit pas d'efficacité. Ces essais concernaient soit des traitements modulant globalement l'immunité (plus ou moins ciblée), soit des agents supposés moduler l'auto-immunité de manière ciblée (antigénotherapie). L'échec de ces traitements montre au minimum qu'un agent unique n'est pas suffisamment efficace, peut-être parce que les voies de l'auto-immunité (comme de l'immunité) sont multiples. Le temps est sans doute venu de mettre en place des essais combinant plusieurs agents modulant l'immunité: il faudra pour cela que les industriels du médicament s'entendent entre eux...

#### Bibliographie

1. ONG K, HOCHBERG ZE'EV. 2012 Yearbook of pediatric endocrinology. Karger, 2012.

2. SUGA H, KADOSHIMA T, MINAGUCHI M *et al.* Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature*, 2011; 480: 57-62.
3. GASTON-MASSUET C, ANDONIADOU CL, SIGNORE M *et al.* Increased Wntless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011; 108: 11 482-11 487.
4. ANTONICA F, KASPRZYK DF, OPITZ R *et al.* Generation of functional thyroid from embryonic stem cells. *Nature*, 2012. [Epub ahead of print]
5. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999; 341: 549-555.
6. LAZARUS JH, BESTWICK JP, CHANNON S *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*, 2012; 366: 493-501.
7. BOCHUKOVA E, SCHOENMAKERS N, AGOSTINI M *et al.* A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*, 2012; 366: 243-249.
8. LINGLART A, MENGUY C, COUVINEAU A *et al.* Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2 218-2 226.
9. MICHOT C, LE GOFF C, GOLDENBERG A *et al.* Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*, 2012; 90: 740-745.
10. LEE H, GRAHAM JM JR, RIMOIN DL *et al.* Exome sequencing identifies PDE4D mutations in acrodysostosis. *Am J Hum Genet*, 2012; 90: 746-751.
11. FUJITA K, IWASAKI M, OCHI H *et al.* Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med*, 2012; 18: 589-594.
12. SCHLINGMANN KP, KAUFMANN M, WEBER S *et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*, 2011; 365: 410-421.
13. LUDVIGSSON J, KRISKY D, CASAS R *et al.* GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2012; 366: 433-442.
14. SHERRY N, HAGOPIAN W, LUDVIGSSON J *et al.* Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 378: 487-497.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Orthopédie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ P. MARY

Service d'Orthopédie et de Chirurgie  
Réparatrice de l'Enfant,  
Hôpital Armand-Trousseau,  
PARIS.

**P**our cette année, nous avons choisi de vous présenter une sélection bibliographique des publications récentes en les regroupant selon certains grands thèmes de l'orthopédie pédiatrique. Ce choix est bien sûr subjectif, et ne prétend pas couvrir l'ensemble de la spécialité. Il tient compte essentiellement de problèmes fréquents en pédiatrie courante ou de nouveautés plus spécialisées qui nous semblent indispensables à connaître.

## [ Pathologie infectieuse

### 1. Synovite transitoire de hanche ou infection ostéoarticulaire ?

Nous avons tous appris que le rhume de hanche faisait souvent suite à une infection virale probable et l'expérience de

tous les jours confirme cette impression. Le mérite du travail de Kastrissianakis [1] est d'avoir objectivé cela, en appariant des enfants ayant un rhume de hanche avec des enfants consultant dans son service d'urgence pour une fracture. Il a pu alors mettre en évidence de manière très significative que les enfants ayant un rhume de hanche avaient eu beaucoup plus souvent un tableau de rhinopharyngite ou de gastro-entérite.

La question de différencier de manière la plus fiable possible un rhume de hanche d'une arthrite septique est à l'origine de nombreuses publications qui utilisent pratiquement toutes les variables suivantes : fièvre supérieure à 38,5 °C, refus total d'appui, comptage des globules blancs et vitesse de sédimentation. Ce dernier examen n'est pratiquement plus réalisé en urgence.

Singhal [2] a actualisé ces travaux en remplaçant la vitesse de sédimentation par la CRP. L'étude a porté sur 311 enfants ayant tous un épanchement articulaire à l'échographie. Deux cent quatre-vingt-quatorze ont été considérés comme ayant eu un rhume de hanche (pas de traitement et pas de séquelles à long terme) ; 42 ont eu une arthrotomie pour suspicion d'arthrite septique qui a été confirmée de manière formelle dans 29 cas. Treize ont donc eu une arthrotomie pour un diagnostic final de rhume de hanche. Il ressort de cette étude que deux facteurs seulement sont intéressants : le refus total d'appui et la CRP. Si les deux sont négatifs, le risque d'avoir une arthrite septique est de 1 %. Si les deux sont positifs, le risque passe à 74 %. Les conclusions que l'on peut en tirer sont donc décevantes ; CRP et

refus total d'appui ne sont intéressants que lorsqu'ils sont négatifs, ce qui n'aide pas beaucoup le clinicien. L'algorithme idéal pour différencier ces deux pathologies n'existe donc pas. Le sens clinique et l'expérience de chacun, l'évolution des choses sur une courte période (> 24 à 48 heures) restent essentiels.

### 2. Infections ostéoarticulaires à staphylocoques dorés sécréteurs de la leucocidine de Panton-Valentine

Nous voyons apparaître dans nos services depuis quelques années des tableaux d'infections ostéoarticulaires particulièrement sévères et difficiles à traiter, directement en rapport avec ces germes qui doivent donc être connus de chacun. Les éléments qui doivent faire penser à ce type de germes sont le caractère particulièrement aigu de l'infection, avec d'emblée des lésions radiologiques, souvent une leucopénie à la phase précoce, et surtout l'évolution défavorable sous traitement antibiotique avec apparitions d'abcès sous-périostés et/ou dans les tissus mous, et l'association avec des abcès viscéraux [3]. En France cohabitent des souches sécrétrices méthicillines-sensibles et des souches méthicillines-résistantes, et c'est bien la sécrétion de cette toxine qui fait toute la gravité de l'infection. Elle agit en détruisant localement le tissu osseux.

Le traitement antibiotique doit se faire par voie parentérale associant une molécule active sur la toxine comme la clindamycine, avec une bêtalactamine (staphylocoque métiS) ou de la vancomycine (staphylocoque métiR). Dans tous les cas, des interventions chirurgicales pour drainer un ou des abcès sont indispensables.

## ORTHOPÉDIE

L'évolution est souvent marquée par des rechutes dues à des localisations secondaires qu'il faut savoir rechercher rapidement (scintigraphie-IRM corps entier).

### Déformations rachidiennes

#### 1. Compliance et corset

Le traitement orthopédique des scolioses idiopathiques évolutives repose essentiellement, pour ne pas dire exclusivement, sur le port du corset. L'effort que l'on demande et la contrainte qu'on impose aux adolescents sont majeurs et expliquent que ce traitement soit difficile à mettre en place et à évaluer. Une ancienne étude [4] a objectivé ce résultat à l'aide de capteurs de température implantés dans les corsets à l'insu des enfants, de leur famille et du praticien, et a confirmé ce chiffre moyen de 65 % (avec des extrêmes de 8 à 90 % d'observance). La compliance était meilleure avec les traitements nocturnes qu'avec ceux de jour. Cette compliance est un facteur essentiel qui conditionne l'efficacité du traitement orthopédique par corset. Cela a été démontré par Rahman [5] : dans le groupe des patients dont la courbure a évolué de plus de 5 degrés, l'observance était de 62 % contre 85 % dans le groupe de ceux dont la courbure n'a pas évolué durant le traitement. Dans le groupe des patients qui portait le corset plus de 90 % du temps prescrit, 11 % seulement ont évolué, alors que dans le groupe inférieur à 90 %, 56 % se sont aggravés.

Ces études ont incité Miller [6] à étudier l'efficacité d'un monitoring du port de corset. L'étude a consisté à mettre à tous les enfants des corsets avec des capteurs de température et d'en informer seulement une partie. Cela a permis de montrer que la compliance est meilleure quand l'enfant sait qu'il existe un moyen de connaître le temps du port de corset effectif. Même si ce genre de méthode peu poser quelques problèmes éthiques, il faut avouer que le résultat sur la scoliose elle-même est de meilleure qualité.

#### 2. Morbidité de la chirurgie de la scoliose

Certaines scolioses doivent être traitées chirurgicalement et il est toujours difficile d'expliquer la nécessité de cette chirurgie lourde proposée à un enfant ou à un adolescent qui dans la majorité des cas ne se plaint de rien. Le but est parfois d'améliorer la fonction respiratoire dans les grandes déformations de la région thoracique, mais aussi de préserver l'avenir de la région lombaire et des étages que l'on laissera non arthrodèses, donc mobiles. C'est d'autant plus délicat que, dans le même temps, nous devons préciser à l'enfant et à sa famille les risques pris.

Il est indispensable de laisser le temps de la réflexion et de leur permettre de se renseigner auprès de personnes en qui ils ont confiance, comme le médecin traitant. C'est pour cela qu'il nous a paru intéressant de présenter ici les résultats d'une étude faite par la SRS (*Scoliosis Research Society*) qui analyse la morbidité de 19 360 scolioses pédiatriques opérées [7]. Le taux global de complications est de 10,2 %. L'étiologie de la scoliose rentre en ligne de compte de manière significative.

Le taux de complications est maximum pour les scolioses neuromusculaires (17,9 %), suivi des scolioses congénitales ou malformatives (10,6 %) et de la scoliose idiopathique (6,3 %). Pour ce qui est des complications neurologiques, le taux le plus élevé est de 2 % et concerne les scolioses congénitales. Il est de 1,1 % pour les scolioses neuromusculaires et de 0,8 % pour les scolioses idiopathiques. La mortalité dans le cadre des scolioses idiopathiques reste faible même si elle n'est pas nulle (0,02 %). Le taux d'infections superficielles (ne nécessitant pas de reprise chirurgicale) est de 1 % pour les scolioses idiopathiques, de 1,3 % pour les congénitales et de 1,7 % pour les scolioses d'origine neuromusculaire. Pour ce qui est des infections profondes

(reprise chirurgicale), les taux sont respectivement de 0,8, 0,9 et 2,1 %. Même si cette chirurgie reste lourde, on peut tout de même être rassurant vis-à-vis des familles, au moins pour ce qui est des scolioses idiopathiques.

### Pieds

#### 1. Pieds bots varus équin

Il existe de multiples méthodes pour traiter de manière non chirurgicale un authentique pied bot varus équin : kinésithérapie avec appareillage rigide ou souple, série de plâtres suivie d'appareillage isolé ou associé à une rééducation, etc.

La méthode dite de Ponseti consiste à réaliser dès la naissance une série de plâtres correcteurs selon une technique bien précise, puis de réaliser un allongement du tendon d'Achille en percutané, suivi d'un appareillage prolongé plusieurs années. La POSNA (*Pediatric Orthopedic Society of North America*) a fait auprès de ses membres une enquête pour savoir quelle technique chacun employait et avec quels résultats [8]. 323 membres ont répondu. 96,7 % de ces chirurgiens utilisent la méthode de Ponseti. 81 % réalisent systématiquement la ténotomie d'Achille (sur laquelle nous reviendrons). 22 % des pieds rechutent et 7 % nécessitent une libération complète. Ces résultats sont globalement très encourageants et nous partageons cette expérience. Elle a pour avantage de non seulement traiter correctement les pieds bots, mais aussi d'être beaucoup moins contraignante pour les parents (et moins coûteuse) que la kinésithérapie. Elle nécessite néanmoins une bonne participation des parents au traitement et une surveillance régulière par l'équipe médicale.

La ténotomie d'Achille est un temps essentiel de la méthode de Ponseti. En effet très souvent, après les plâtres, on constate que tous les défauts anatomo-

miques ont été corrigés sauf l'équin qui persiste; la ténatomie permet de traiter cette composante du pied bot. Elle se fait en percutané et est suivie d'une période d'immobilisation d'un mois (cicatrisation du tendon). Elle revient en fait à faire un allongement du tendon d'Achille. On pourrait craindre par ce type de procédure un risque de lésion du tendon d'Achille. Agarwal [9] a présenté une étude échographique des tendons avant et après ténatomie qui a montré que celui-ci avait une structure tout à fait équivalente en fin de cicatrisation par rapport à un tendon sain. On peut tout de même se poser la question d'un éventuel affaiblissement musculaire dû à cette ténatomie, qui reste une technique simple et faible.

## 2. Pieds plats idiopathiques

Les pieds plats sont un motif très fréquent de consultation et de nombreux traitements sont réalisés: semelles orthopédiques, rééducation, chaussures orthopédiques. Il est établi de très longue date et cela se confirme tous les jours, qu'il s'agit d'une "affection" tout à fait bénigne qui ne nécessite absolument aucun traitement dans la très grande majorité des cas, car la plupart vont se corriger lors de la croissance et même sur ceux qui ne se corrigent pas, très peu seront symptomatiques. C'est le mérite de la revue bibliographique faite par Evans [10] de montrer qu'il n'y a aucune preuve de l'efficacité du traitement par orthèse plantaire sur mesure. Elles restent indiquées uniquement dans le cas de pied plat douloureux après avoir éliminé avec certitude toute pathologie sous-jacente.

## Luxation congénitale de hanche

La luxation congénitale de hanche (LCH) est une pathologie qui reste essentielle à diagnostiquer le plus tôt possible, car plus le traitement est précoce, plus il

est simple. Des mesures de dépistage avaient été mises en place en 1985, mais l'impression que nous avons dans les services d'orthopédie pédiatrique est que la vigilance se relâche. Nous avons noté une franche augmentation des luxations congénitales de découverte tardive (après la marche) ces dernières années. Cela est confirmé par l'étude dirigée par P. Wicart et C. Morin sous l'égide de la SOFOP (Société française d'orthopédie pédiatrique) qui a consisté à recenser toutes les LCH découvertes après la marche sur ces vingt dernières années [11]. Cette incidence a nettement augmenté depuis 2003 et justifie que l'on se repose la question du dépistage et de son efficacité. 28,8 % des LCH découvertes après l'âge de la marche étaient associées à un facteur de risque habituel. Dans la majorité des cas, l'alerte est donnée par l'entourage de l'enfant. Le niveau socio-économique, assimilé à la profession des parents, n'influence pas le risque d'une telle occurrence. Le résultat le plus intéressant est que dans la très grande majorité des cas, un examen clinique a été fait à la maternité, mais ensuite les enfants n'ont été que très peu examinés.

C'est d'autant plus regrettable car si la recherche d'un ressaut chez les nouveau-nés est difficile, la limitation de l'abduction est simple et elle est le meilleur signe de luxation tardive chez des enfants un peu plus âgés.

## Echographie de hanche et dépistage

L'échographie de hanche est un examen très utile, non irradiant, qui permet de bien visualiser l'anatomie de la hanche (étude statique), mais également sa stabilité lors des manœuvres dynamiques. De très nombreux articles cherchent à en évaluer l'efficacité dans le cadre du dépistage de la LCH. L'équipe de Limoges [12] a mis en place un protocole de dépistage systématique de la LCH par une échographie faite à un mois de

vie chez toutes les filles dont l'examen clinique à la naissance était normal. Le taux de hanches pathologiques découvertes lors de cet examen est de 4,7 %, et 3,1 % des hanches ont alors été traitées. Toutes sont considérées comme normales au recul de 5 mois. Thaler [13] a comparé sur deux périodes différentes le dépistage clinique seul ou associé à une échographie statique et dynamique, en s'intéressant essentiellement au coût financier de cette échographie systématique rapporté au coût des traitements qui ont été nécessaires dans les deux groupes. L'échographie de dépistage diminue le nombre de procédures thérapeutiques de manière très importante et entraîne un surcoût financier qui reste modéré. Les auteurs concluent à l'utilité de ce dépistage systématique. Afaq [14], au Royaume-Uni, a réalisé une échographie de hanche de tous les enfants ayant un facteur de risque vis-à-vis de la LCH et un examen clinique par un orthopédiste pédiatre en double aveugle. Quatre cents échographies ont été ainsi faites. A l'issue de cet examen, un traitement a été proposé dans six cas. Sur ces six cas, cinq ont aussi été diagnostiqués cliniquement. L'échographie n'a donc permis que de traiter un cas de plus par rapport à un examinateur orthopédiste pédiatre, remettant fortement en doute ce dépistage échographique. Concluons cette étude bibliographique avec l'article de Shorter [15]. Il s'agit d'une revue systématique de tous les articles consacrés au dépistage de la LCH chez les nouveau-nés. Aucune étude n'a comparé un dépistage et un traitement précoces avec l'absence de dépistage associé aux traitements tardifs. Cela nous semble tout à fait souhaitable car les traitements tardifs sont beaucoup plus lourds et leurs résultats sur l'avenir à long terme de ces hanches sont nettement moins bons.

Le dépistage systématique par échographie comparé à l'examen clinique seul ne semble pas rentable, et est probablement à l'origine de traitements excessifs. La revue des études qui ont évalué

## ORTHOPÉDIE

le dépistage échographique ciblé sur les enfants ayant des facteurs de risque vis-à-vis de la LCH comparé à l'examen clinique ne permet pas de conclure à l'intérêt de cet examen dans ce cadre. On voit donc qu'il est actuellement très difficile de se faire une idée précise sur la place de l'échographie de hanche.

Certains éléments apparaissent clairement et permettent de proposer quelques lignes de conduite. La recherche de facteurs de risque à l'interrogatoire, l'examen clinique restent essentiels dans le dépistage. Le ressaut est un signe précoce et fiable de hanche luxable ou luxée réductible. Cet examen est difficile, ce qui impose de le refaire régulièrement chez tous les enfants. Chez un enfant de plus de trois mois environ, le diagnostic de LCH est beaucoup plus facile puisqu'alors l'abduction de hanche est limitée.

L'échographie de hanche reste un examen complémentaire, utile dans les cas douteux, ou lors des traitements, pour vérifier leur efficacité. D'autres points restent obscurs. Si tout le monde est d'accord pour traiter les hanches instables (luxables ou luxées réductibles), le consensus est beaucoup moins évident concernant les hanches stables et dysplasiques découvertes lors d'une échographie ou lors d'une radiographie. Certaines équipes les traitent par exemple par harnais de Pavlik, d'autres surveillent leur évolution

et proposent un traitement chirurgical plus tardivement (ostéotomie de bassin) dans les cas où la dysplasie ne se corrige pas avec la croissance. Notre expérience clinique et l'exploration des hanches difficiles par IRM nous incitent à penser qu'il n'y a pas de véritable justification à traiter par appareillage, quel qu'en soit le type, les hanches simplement dysplasiques à l'échographie.

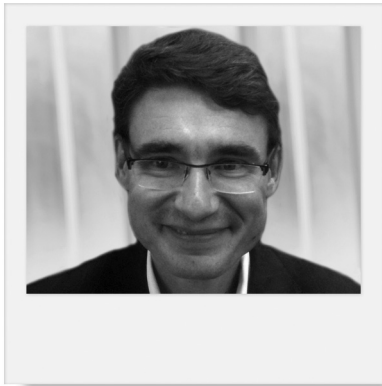
### Bibliographie

1. KASTRISIANAKIS K, BEATTIE T. Transient synovitis of the hip: more evidence for a viral aetiology. *European Journal of Emergency Medicine*, 2010; 17: 270-273.
2. SINGHAL R, PERRY D, KHAN F *et al.* The use of CRP within a clinical prediction algorithm for the differentiation of septic arthritis and transient synovitis in children. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume*, 2011; 93-B (11): 1556-1561.
3. GILLET Y, DOHIN B, DUMITRESCU O *et al.* Infections ostéoarticulaires à staphylocoques dorés sécrétant de la leucocidine de Pantone-Valentine. *Archives de pédiatrie*, 2007; S102-S107.
4. NICHOLSON GP, FERGUSON-PELL MW, SMITH K *et al.* Quantitative measurement of spinal brace use and compliance in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform*, 2002; 91: 372-377.
5. RAHMAN T, BOWEN JR, TAKEMITSU M *et al.* The association between brace compliance and outcome for patients with idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*, 2005; 25: 420-422.
6. MILLER DJ, FRANZONE JM, MATSUMOTO H *et al.* Electronic monitoring improves brace-wearing compliance in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a randomized clinical trial. *Spine*, 2012; 37: 717-721.
7. REAMES DL, SMITH JS, FU KG *et al.* Complications in the Surgical Treatment of 19,360 Cases of Pediatric Scoliosis. A review of the scoliosis research society morbidity and mortality database. *SPINE*, 2012; 36: 1484-1491.
8. ZIONTS LE, SANGIORGIO SN, EBRAMZADEH E *et al.* The current management of idiopathic clubfoot revisited: results of a survey of the POSNA membership. *J Pediatr Orthop*, 2012; 32: 515-520.
9. AGARWAL A, QURESHI NA, KUMAR P *et al.* Ultrasonographic evaluation of Achilles tendons in clubfoot before and after percutaneous tenotomy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2012; 20: 71-74.
10. EVANS AM, ROME K. A Cochrane review of the evidence for non-surgical interventions for flexible pediatric flat feet. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011; 47: 69-89.
11. MORIN C, WICART P. Congenital dislocation of the hip with late diagnosis after one year: update and management. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2012; 98: S154-S158.
12. SALUT C, MORIAU D, PASCAUD E *et al.* Résultats initiaux d'une expérience de dépistage échographique systématique de la luxation congénitale de hanche chez la fille. *Journal de radiologie*, 2011; 92: 920-929.
13. THALER M, BIEDERMANN R, LAIR J *et al.* Cost-effectiveness of universal ultrasound screening compared with clinical examination alone in the diagnosis and treatment of neonatal hip dysplasia in Austria. *J Bone Joint Surg Br*, 2011; 93: 1126-1130.
14. AFAQ AA, STOKES S, FAREED H *et al.* Ultrasound in the selective screening of developmental dysplasia of the hip. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011; 15: 394-398.
15. SHORTER D, HONG T, OSBORN DA. Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 7: CD004595.

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

# Chirurgie viscérale pédiatrique : quoi de neuf ?



→ **H. LARDY**  
Service de Chirurgie Viscérale  
Pédiatrique,  
Hôpital Gatiens de Clocheville,  
TOURS.

**D**eux congrès importants ont eu lieu cet automne et rapportent de nombreuses avancées dans le domaine de la chirurgie mini-invasive. Il s'agit de l'*European Society of Pediatric Endoscopic Surgeons* (ESPES) dont il s'agissait du deuxième meeting tenu à Naples du 20 au 21 septembre et du 21<sup>e</sup> congrès du Groupe d'étude en cœliochirurgie infantile (GECI) tenu à Lugano les 12 et 13 octobre.

La chirurgie pédiatrique oriente ses recherches vers l'aspect mini-invasif de la chirurgie et ces deux congrès illustrent remarquablement les voies d'évolution de notre spécialité. La cœlioscopie traditionnelle et la chirurgie cœlioscopique robot-assistée y prennent une place prépondérante. L'organisation à l'échelle européenne des sociétés de chirurgie pédiatrique mini-invasive témoigne de

ce dynamisme et l'émulation vécue par tous lors de ces congrès augure de considérables progrès dans ce domaine.

Nous aborderons successivement 3 chapitres :

- la chirurgie viscérale
- la chirurgie thoracique
- la chirurgie urologique

Pour conclure, nous finirons par un chapitre dédié à l'apprentissage de la chirurgie mini-invasive et donc à la formation des plus jeunes qui prendront demain le relais d'une génération d'ores et déjà conquise à ces techniques modernes.

## **[ Chirurgie viscérale**

### **1. Hernies inguinales**

Une très belle étude rétrospective avec un recul moyen de 30 mois a porté sur la cure chirurgicale des hernies inguinales par laparoscopie des enfants prématurés pesant 3 kg ou moins. Cette étude portant sur une cohorte de 67 patients, utilisant une caméra de 5 mm et une instrumentation de 2 ou 3 mm, a montré des temps opératoires très courts (22 minutes) pour le traitement des hernies inguinales bilatérales, sans complication chirurgicale et avec un taux de récurrences faible (4,4 %). Il apparaît donc que sous réserves des contre-indications d'ordre anesthésique, la laparoscopie puisse être appliquée aux prématurés dans la cure chirurgicale des hernies inguinales.

### **2. Anorectoplastie**

Une technique intéressante d'anorectoplastie assistée par laparoscopie a été

appliquée à 6 enfants d'octobre 2008 à octobre 2011 ; il s'agit de mener la dissection du cul-de-sac rectal et de traiter la fistule recto-urinaire par voie laparoscopique, puis de repérer le complexe sphinctérien par un électro-stimulateur transcutané, et de faire l'abaissement par voie périnéale conventionnelle. Dans ce domaine, l'évaluation à long terme est importante puisque l'on doit s'intéresser aux troubles fonctionnels. Il semble que les cas devant bénéficier de cette approche mini-invasive doivent être sélectionnés et que la laparoscopie soit recommandée pour les fistules recto-urinaires hautes.

### **3. Maladie de Hirschsprung**

Il en est de même pour l'évaluation à long terme des abaissements coliques pour maladie de Hirschsprung traitée par laparoscopie. Une étude portant sur 145 patients avec des durées opératoires moyennes de 145 minutes et des durées moyennes d'hospitalisation de 5 jours montrait un taux de complications faible. La laparoscopie semble intéressante en particulier pour la dissection du mésocolon comme en témoigne une autre étude laparoscopique portant sur des patients âgés de 1 mois à 1 an décrivant une adaptation technique consistant à préparer l'abaissement colo-anal par voie laparoscopique avant d'effectuer l'abaissement par voie transanale selon les techniques classiques.

### **4. Appendicites**

>>> Une revue systématique des enfants opérés par laparoscopie a comparé le taux d'incidence des **abcès profonds postopératoires** entre les enfants opérés par voie laparoscopique et ceux opérés par une

## CHIRURGIE VISCÉRALE

approche ouverte. Cette revue a été complétée par une méta-analyse portant sur 66 études avec un total de 22 060 patients démontrant que l'approche laparoscopique est comparable à l'approche ouverte concernant le risque d'abcès profonds postopératoires et offre un taux de complications pariétales et d'adhérences digestives, voire d'occlusions à long terme, moindre.

>>> Des techniques d'**appendicectomie laparoscopique** par un seul trocart commencent à être évaluées et semblent aussi performantes que les approches laparoscopiques à 3 trocarts.

L'approche transombilicale est largement diffusée, ce qui, sur le plan cosmétique, semble très intéressant sur le long terme.

### 5. Duplications digestives

Une technique intéressante de **traitement laparoscopique des duplications du carrefour iléocœcal** a été présentée avec là encore des suites opératoires tout à fait simples et des durées d'hospitalisation n'excédant pas 48 heures.

### 6. Dismotricités intestinales

La laparoscopie peut être proposée également pour le diagnostic des **troubles de la motricité intestinale** (dysganglionnaires, Hirschsprung, hypoganglionnaires ou dysplasies neuronales intestinales).

### 7. Lymphangiomes kystiques

Une étude a également montré l'intérêt de la laparoscopie pour assister visuellement l'**injection intrakystique** pour sclérose des lymphangiomes kystiques du mésentère, particulièrement dans les localisations anatomiques difficiles.

### 8. Œsophagectomie

Une technique élégante d'œsogastroplastie pour œsophage caustique a été présentée, permettant le remplacement œsophagien par un abord cervical et

une laparoscopie avec une dissection complète de l'œsophage par voie abdominale, sans abord thoracique.

## Chirurgie thoracique

>>> Une première européenne ! Un premier cas d'**atrésie de l'œsophage** a été traité avec succès par thoracoscopie robot-assistée. L'ergonomie offerte par la chirurgie robotique semble être intéressante dans cette indication pour les équipes qui disposent de cette technologie de pointe.

>>> La chirurgie robot-assistée semble très intéressante dans le traitement thoracoscopique des **tumeurs du médiastin**.

>>> L'approche minimale invasive pour le traitement chirurgical des **hernies diaphragmatiques congénitales** se développe de plus en plus comme en témoigne une très belle étude de 86 cas opérés soit par laparoscopie, soit par thoracoscopie. Cette dualité d'approche fait toujours débat dans les congrès de chirurgie mini-invasive pédiatrique et dépend des habitudes de chaque équipe. Il est maintenant acquis que la chirurgie mini-invasive s'adresse à des patients sélectionnés en concertation avec les réanimateurs pédiatres et les néonatalogistes.

>>> Une communication sur la mise en place par laparoscopie d'un **pacemaker diaphragmatique** a récemment été proposée afin d'assister la fonction respiratoire de patients neurologiques dépendant de la ventilation. Cette technique consiste à insérer des électrodes sur le diaphragme. Ces électrodes sont reliées à un boîtier sous-cutané permettant de réguler le pacemaker qui contribue ainsi à limiter la durée d'assistance ventilatoire.

## Urologie

Il s'agit certainement du domaine où la chirurgie mini-invasive se développe le plus.

>>> L'approche laparoscopique de la cure chirurgicale du **reflux vésico-urétéral** est maintenant envisagée selon la technique de Lich-Grégoire avec des résultats tout à fait comparables à l'abord transvésical type Cohen. Cette technique laparoscopique offre l'avantage d'une courte hospitalisation puisque l'absence d'abord endovésical évite les gestes de drainage indispensables en cas de cystotomie.

>>> La chirurgie robot-assistée est certainement une des voies d'avancée les plus développées en urologie pédiatrique, permettant l'accès par voie transpéritonéale au rein, à son ou ses pédicules, à la jonction pyélo-urétérale et à la jonction urétéro-vésicale. Cette assistance de la robotique semble particulièrement intéressante dans les reprises des pyéloplasties antérieurement opérées par une voie d'abord ouverte, qu'elle soit postérieure ou latérale.

>>> Plusieurs séries remettent au goût du jour une intervention décrite depuis fort longtemps consistant à transposer les vaisseaux polaires inférieurs lorsque ceux-ci sont compressifs sur la jonction pyélo-urétérale. Cette intervention réalisée par cœlioscopie transpéritonéale ou par chirurgie robot-assistée offre l'avantage de ne pas ouvrir les cavités urinaires et de traiter le problème de la compression de la jonction par un abord mini-invasif.

>>> De la même façon, toujours dans cette approche mini-invasive, il apparaît maintenant que le **traitement du méga-urètre obstructif** puisse être traité par dilatation au ballonnet de la jonction urétérovésicale par voie endovésicale. Le suivi à long terme de ces enfants est nécessaire afin d'évaluer le taux d'apparition de reflux et les résultats fonctionnels. Il s'agit néanmoins d'une approche nouvelle qui semble intéressante.

>>> La complexité des interventions urologiques pouvant être réalisées

par chirurgie mini-invasive ne cesse d'augmenter et on envisage maintenant des gestes de dérivation vésicale type Mitrofanoff associés ou non à des gestes d'agrandissement vésical où l'intérêt du robot chirurgical peut être souligné.

Là encore, l'âge des enfants recule de plus en plus et des séries de cures de jonctions pyélo-urétérale par coelioscopie chez l'enfant de moins de 1 an sont maintenant décrites.

>>> Enfin, grande avancée mini-invasive: le traitement laparoscopique des **tumeurs de Wilms**. Une réflexion avancée conjointement avec le groupe référent national des tumeurs de Wilms a déterminé des critères d'éligibilité pour cette chirurgie mini-invasive dans le respect strict des recommandations oncologiques. Une grande série multicentrique française va prochainement être publiée pour montrer que les résultats sur le plan carcinologique sont égaux à ceux de l'approche conventionnelle.

## **[ Apprentissage de la chirurgie mini-invasive**

Le dernier domaine qui nous semble prendre un essor considérable est celui de l'apprentissage de la chirurgie mini-invasive avec deux belles études mon-

trant l'impact de l'apprentissage de la pyéloplastie par rétropéritonéoscopie sur la durée opératoire et les résultats dans un centre universitaire, puis les résultats préliminaires 18 mois après le développement de la coelioscopie en urologie dans un service universitaire de chirurgie pédiatrique.

Parallèlement, l'enseignement de la chirurgie par simulateur est un vrai domaine de recherche trouvant des applications dans plusieurs domaines. A l'heure où les centres de simulation médicale fleurissent en France, il apparaît que la communauté chirurgicale pédiatrique est particulièrement demandeuse de cette forme d'apprentissage. De nombreux simulateurs chirurgicaux adaptés à la pédiatrie sont maintenant disponibles et l'expertise en chirurgie robotique peut être maintenant atteinte grâce à de véritables simulateurs robotiques intégrés sur la plateforme chirurgicale, ce qui permet aux chirurgiens en formation de parfaire leur gestuelle et de valider module par module les niveaux de complexité croissante des procédures.

## **[ Conclusion**

Cet exposé n'est bien évidemment pas exhaustif étant donné la variété

des travaux présentés lors de ces deux congrès. Il nous permet néanmoins de comprendre que l'aspect mini-invasif de la chirurgie pédiatrique est certainement l'évolution récente la plus concrète. La structuration des sociétés européennes de chirurgie mini-invasive montre à quel point l'approche multicentrique des études est important.

Il paraît primordial que la communauté pédiatrique médicale prenne conscience de ces développements et qu'un partage des avancées technologiques puisse se faire de façon uniforme sur le territoire national afin d'offrir à la population pédiatrique une offre de soins comparable partout sur le territoire français.

L'effort conjoint des sociétés de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique doit tendre à stimuler les partenaires industriels pour développer davantage encore l'instrumentation mini-invasive adaptée à l'enfant et développer encore le champ d'application de la chirurgie mini-invasive.

## **Pour en savoir plus**

[www.GECIweb.fr](http://www.GECIweb.fr)  
[www.espes.org.es](http://www.espes.org.es)

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