

LE DOSSIER : Vitamine D

Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine

Toxidermies de l'enfant : actualités

Infection à *Helicobacter pylori* : quelle prise en charge en 2013 ?

Cas clinique : Arthur et le fantôme

Savoir reconnaître l'œdème aigu hémorragique du nourrisson



→ J.F. PUJOL
Secrétaire général adjoint du SNPF.

Réaction du SNPF à la publication de l'article dans *UFC-Que choisir*

En réponse à l'article publié par *UFC-Que choisir* dans sa revue du mois d'octobre (n° 518), dénonçant la hausse de dépassements d'honoraires qui seraient réalisés par les pédiatres, article ayant bénéficié d'un relais étonnamment bienveillant par une presse jouissant pourtant d'une certaine respectabilité, le Syndicat National des Pédiatres Français a souhaité apporter les précisions suivantes.

Tout d'abord, on observera que les chiffres donnés par la Caisse nationale de l'Assurance Maladie révèlent au contraire une baisse des dépassements de 1,4 % (1,2 % toutes spécialités confondues). D'une méthodologie sans rigueur, cette étude ignore la complexité des tarifs en pédiatrie, et cette grossière erreur d'estimation, montrant les pédiatres du doigt, est diffamante ; attaquer le problème des dépassements sans en appréhender la cause instaure de la défiance entre patients et soignants. Elle est publiée dans un contexte inquiétant pour l'avenir de la pédiatrie libérale de proximité.

Les pédiatres sont, et doivent rester, le pivot de la santé de l'enfant. Sauf à vouloir une médecine infantile "à la britannique" ou "à la néerlandaise", l'instauration d'un parcours de soins dès la naissance, provoquerait un blocage de l'accès au pédiatre de proximité. Pourtant, différents groupes de pression s'attachent à promouvoir ce modèle, sans réflexion à un accès équitable aux soins. Le pivot, c'est à la fois le partenaire du médecin de famille et l'inspirateur de la santé de l'enfant dans sa globalité, au service des enfants et de leur famille quand celle-ci l'estime nécessaire.

Oui, nos compléments d'honoraires sont parmi les plus bas.

Oui, si une spécialité a besoin de compléments d'honoraires en l'absence de revalorisation décente, c'est la nôtre. Nos spécificités sont bafouées par tous les gouvernements depuis 20 ans, au point qu'un patient de 2 à 6 ans qui consulte un généraliste, secteur 1 ou 2, dispose, avec 26 €, d'un meilleur remboursement que celui qui consulte un pédiatre secteur 2 où l'acte n'est remboursé que sur une base de 23 €. *UFC-Que choisir* nous accuse de dépasser les bornes ? Mais de quelles bornes parle-t-on ?

UFC-Que choisir se trompe et ne voit pas deux enjeux de la santé de l'enfant : le nombre insuffisant de pédiatres en formation, au point de devoir en chercher hors nos frontières pour faire fonctionner certains hôpitaux, et une rémunération injustement inférieure à celle des pays européens de niveau comparable.

Oui, le SNPF est scandalisé par les interprétations et les amalgames de cet article. *UFC-Que choisir* serait bien inspiré d'enquêter sur le désintérêt des gouvernants vis-à-vis des spécificités de la pratique de la médecine du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent, par ceux qui les connaissent le mieux : **les pédiatres**.



Siège social: 1, place Barberousse - 67500 HAGUENAU
Téléphone: 03 88 73 06 07 - Télécopieur: 03 88 73 76 25 - Courriel: rubel.pediatre@wanadoo.fr

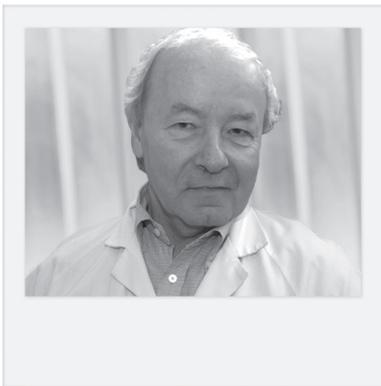
LE DOSSIER

Vitamine D

Éditorial

Traiter du sujet de la vitamine D il y a quelques années relevait presque du ringard ! La principale préoccupation pour les praticiens, le rachitisme carentiel, a en pratique disparu avec l'enrichissement des laits en vitamine D. Les recommandations de supplémentation médicamenteuse datant d'une circulaire de 1961 avaient alors été revisitées, et les métabolites de la vitamine D étaient dosables en routine...

Jusqu'à ce que le pape américain de la vitamine D publie, il y a quelques années, un remarquable article dans le fameux *Journal of Clinical Investigation* intitulé "*Resurrection of vitamin D*", ce qui se passe de traduction ! Il y faisait le point des données récentes concernant des actions extra-osseuses. Éclairage original sur une vitamine impliquée jusqu'alors dans l'absorption intestinale du calcium et donc la minéralisation osseuse avec, en point d'orgue, ce travail finlandais qui concluait à un effet préventif du diabète auto-immun de type 1. Pour ne considérer que les effets potentiels chez l'enfant, d'autres études permettent d'évoquer également un effet préventif des manifestations asthmatiques précoces. Enfin, le rôle suggéré de l'insolation comme thérapeutique de la tuberculose, qui a valu à son auteur Niels Finsen le prix Nobel, va trouver une démonstration *in vitro*; en effet le métabolite actif de la vitamine D est capable d'induire la synthèse par les macrophages d'une substance, la cathélicidine, active contre le BK... Le bémol à tout cela est que nous manquons encore d'études interventionnelles parlantes.



→ **É. MALLET,**

Faculté de Médecine à Rouen,
Centre de référence des maladies
rares du calcium et du phosphore
et CIC INSERM 204,
ROUEN.

Les sujets abordés dans ce numéro vont permettre de détailler un certain nombre de nouveautés concernant cette vitamine, qui ne l'est d'ailleurs que parce que nous manquons de soleil et que notre alimentation ne comporte que peu d'aliments en contenant comme les poissons gras. Le besoin en vitamine D va être abordé avec esprit critique.

Du nouveau, il y en a aussi dans les connaissances sur son métabolisme : l'exemple est celui du fameux syndrome d'hypercalcémie attribué à une hypersensibilité à la vitamine D par Lightwood qui trouve désormais son explication par la mise en évidence d'une mutation affectant la voie de dégradation de son métabolite actif.

Enfin, le lecteur et praticien, confronté à la pathologie respiratoire courante et fréquente d'ordre atopique ou infectieux, pourra avoir une information exhaustive mais également critique des études réalisées dans ce domaine.

Il n'en demeure pas moins que cette vitamine, déjà essentielle à la constitution de la meilleure masse osseuse qui se réalise dès l'adolescence, semble avoir d'autres effets favorables même si ces derniers méritent d'être confirmés comme il se doit car touchant des domaines aussi importants que l'immunologie et l'allergologie, la prolifération cellulaire, l'infectiologie. Il y a peu d'exemple de substance au coût si modeste et à l'importance potentiellement si grande, les recommandations de prescription ayant bénéficié d'ajustements récents émis par le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie.

Bonne lecture.

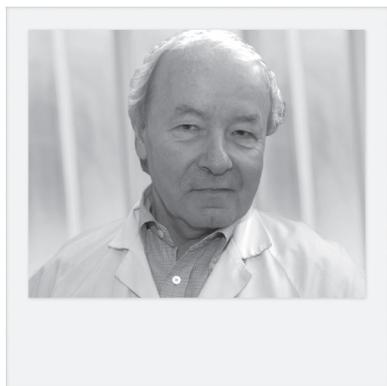
LE DOSSIER Vitamine D

Comment mieux comprendre le métabolisme de la vitamine D ?

RÉSUMÉ : La vitamine D n'est pas une vitamine au sens strict car l'insolation peut être source de synthèse. Cependant, son caractère aléatoire sous nos climats ainsi qu'une alimentation courante peu riche en poissons gras contraignent à une supplémentation médicamenteuse, particulièrement chez le jeune enfant et probablement l'adolescent chez lesquels la vitesse de croissance est élevée.

Le reflet du statut vitaminique D de l'organisme est représenté par le taux plasmatique de 25(OH)D. La régulation des étapes de synthèse jusqu'au métabolite terminal est assurée par des mécanismes de rétrocontrôle, mais aussi de dégradation sous-cutanée en cas d'insolation excessive, ou de dégradation du métabolite actif terminal en cas de synthèse excessive.

L'action de la vitamine D se fait comme une hormone stéroïde par l'intermédiaire de récepteurs répartis dans l'organisme, et pas seulement au niveau de l'intestin, pour y favoriser l'absorption active du calcium. Cela augure des actions extra-osseuses de cette vitamine sur le système immunitaire ou la régulation de la prolifération cellulaire.



→ É. MALLET

Faculté de Médecine à Rouen,
Centre de référence des maladies
rares du calcium et du phosphore
et CIC INSERM 204,
ROUEN.

Avec la quasi-disparition du rachitisme carenciel du nourrisson grâce à l'enrichissement des laits infantiles, le sujet de la vitamine D était peu ou prou passé aux oubliettes jusqu'à ce que l'on mette en évidence, ces dernières années, des actions autres qu'osseuses et prometteuses dans le domaine de l'auto-immunité ou du contrôle de la prolifération cellulaire, des nouveaux venus dans la régulation de son métabolisme comme le FGF23 ou encore des mutations du gène de l'enzyme responsable de la dégradation de son métabolite actif, levant ainsi le voile sur ce que l'on appelait l'hypersensibilité à la vitamine D. Tout ceci a pu faire écrire au pape nord-américain de la vitamine D, Michael F. Holick – dans la très scientifique revue *The Journal of Clinical Investigation* – l'article intitulé *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets...* Ce qui se passe de traduction !

La vitamine D n'est pas une vitamine

Théoriquement, la vitamine D ne devrait pas être considérée comme une vitamine "définie comme produit vital que l'organisme ne peut produire" puisque sa synthèse est réalisée dans la peau sous l'effet de l'insolation. Cependant, les conditions pour que cette insolation soit efficace sont réduites en France, comme dans les régions tempérées de l'hémisphère nord avec un minimum en mars et un maximum en août, mais autour de midi, horaires en général à éviter du fait des coups de soleil ! Et plus sérieusement de risque à long terme de cancer de la peau.

Cette photosynthèse est liée aux rayons UVB de longueur d'onde particulière : 290 à 315 nanomètres. Il faut faire savoir aux amateurs que les cabines de bronzage délivrent en général des UVA.

Le fait de vivre dans une région ensoleillée ne garantit pas pour autant cette synthèse, car la chaleur conduit au confinement à l'ombre ou de brèves sorties avec des moyens de protection contre le soleil.

Quant à l'apport en vitamine D par l'alimentation, sa teneur n'est notable que dans les poissons gras, flétan, thon, morue..., ce qui avait conduit à utiliser la fameuse huile de foie de morue dans la prévention du rachitisme ; cela signifie aussi **qu'une alimentation normale n'en apporte que peu**. À ce propos, on peut se demander pourquoi ces poissons vivant en profondeur avaient cette teneur en vitamine D puisque sa synthèse est liée à la lumière ? La réponse avancée est que ces poissons se nourrissent de plancton qui, lui, vit en surface des mers.

Le lait de vache – base des laits industriels – n'en contient pas, ce qui ne choque pas, à l'inverse du lait maternel où *“breast is the best”* sauf l'absence de la vitamine D ? Cette question a conduit à des interrogations et des études dont certaines se sont intéressées non pas à la phase lipidique pour cette **vitamine liposoluble** mais aqueuse avec la surprise d'y constater la présence de dérivés sulfoconjugués de la vitamine D. Eurêka ? Eh bien non, car ces dérivés se sont révélés inactifs. Enfin, lorsque les métabolites 25 et 1,25-hydroxylés de la vitamine D ont pu être dosés, il n'en a pas été décelé dans lait. Cela étant, la vitamine D passe dans le lait, mais il faut qu'une mère prenne *per os* de l'ordre de 4 000 UI/jour pour assurer une supplémentation satisfaisante à son nourrisson.

Par conséquent, l'apport de calcium par les produits laitiers serait le plus approprié du fait de la présence de protéines et de leur action stimulantes de l'IGF1 ou *insulin-like growth factor 1*. En effet, l'IGF1 stimule la réabsorption tubulaire du phosphore et la synthèse rénale de calcitriol, conduisant à une absorption intestinale plus élevée de calcium.

Les besoins en vitamine D sont liés à la vitesse de croissance

Dans la mesure où les apports en vitamine D sont partagés entre insolation et alimentation, il est difficile de déterminer un besoin. En outre, la croissance staturale augmente les besoins en calcium et en phosphore et donc en 1,25(OH)D, ce qui accroît d'autant les besoins en vitamine D, en particulier dans les deux premières années de la vie et vraisemblablement à l'adolescence. Les manifestations cliniques de la carence s'expriment d'ailleurs à ces âges, d'où la formule **“le rachitisme est une maladie de l'os en croissance”**.

Chez le jeune enfant, l'apport négligeable par l'alimentation et aléatoire par l'insolation explique la situation particulièrement à risque de carence et donc la nécessité d'une supplémentation médicamenteuse. L'incidence du rachitisme en France a conduit aux circulaires ministérielles de 1963 et 1971 concernant les modalités de la supplémentation en vitamine D des nourrissons, 1 200 UI/jour jusqu'à 18 mois puis l'hiver jusqu'à 5 ans avec l'option d'une dose de charge en cas de doute sur la compliance. Cependant, cette mesure n'a pas fait disparaître cette maladie carencielle, car les conseils de supplémentation ne pouvaient être suivis à la lettre et dans tous les milieux.

La France, comme la République tchèque, n'avait pas pris la décision d'enrichissement des laits infantiles en vitamine D. Il faut dire que la véritable épidémie de cas d'hypercalcémie en Grande-Bretagne dans les années 1950 – chez des nourrissons recevant de l'ordre de 4 000 UI par jour de vitamine D par l'alimentation lactée – a peut-être incité quelques décideurs de l'époque à agir avec poids et mesure, même s'il était suggéré un facteur d'hypersensibilité chez certains enfants lequel se confirmera par la suite. Il faudra attendre 1992 pour que les laits

infantiles soient enrichis en vitamine D dans notre pays, mais de façon “normande”, c'est-à-dire à 400 UI/L, ce qui nécessite toujours une supplémentation médicamenteuse adaptée par règle soustractive à 800 UI/jour. Pour mémoire et pour lire les étiquettes, **1 microgramme est égal à 40 UI !**

La vitamine D est une hormone (fig. 1)

Cette vitamine est en fait une hormone stéroïde du fait de sa structure chimique mais aussi de ses modalités d'action. En effet, après la synthèse sous-cutanée à partir d'une molécule de structure proche du cholestérol, le 7-déhydrocholécalférol sous l'effet des rayons UVB, par un processus thermique, de cholécalférol de structure stéroïde ou vitamine D3 naturelle transportée dans le sang par une protéine, la *vitamin D-binding protein*. Ensuite, deux hydroxylations successives vont avoir lieu : d'abord au niveau du foie en 25 par une enzyme 25-hydroxylase pour donner le 25(OH)D ou calcidiol ; puis dans le rein, plus exactement dans les cellules tubulaires en 1 par une 1-hydroxylase pour aboutir au métabolite actif dihydroxylé 1,25(OH)2D3 ou calcitriol. D'origine rénale, ce calcitriol va être actif à distance – en particulier au niveau de la cellule intestinale – pour favoriser l'absorption active intestinale du calcium, d'où sa définition d'hormone.

La pharmacopée a utilisé pour la prophylaxie du rachitisme l'ergocalciférol, ou vitamine D2, par irradiation de l'ergostérol végétal. Des travaux relatifs à son absorption intestinale et sa demi-vie lui font préférer le cholécalférol ou vitamine D3 dite naturelle.

Synthétisée sous la peau, ou absorbée par l'intestin et incorporée aux chylomicrons, la vitamine D est à la foie stockée et relarguée par le foie et le tissu adipeux. Ce rôle de stockage dans le tissu adipeux

LE DOSSIER

Vitamine D

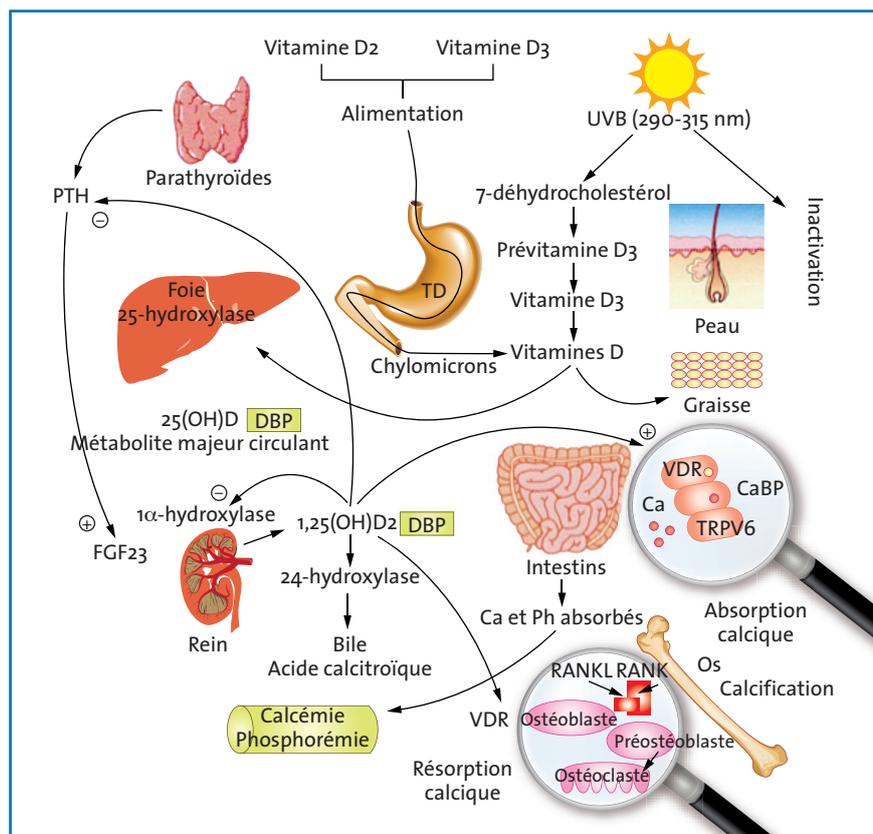


Fig. 1: Synthèse et métabolisme de la vitamine D. UVB: rayons ultraviolets B; PTH: parathormone; TD: tube digestif; DBP: *D-binding protein*; VDR: récepteur vitaminique D; FGF: *fibroblast growth factor*; Ca: calcium; Ph: phosphore; CaBP: *calcium-binding protein*.

est un élément de controverse dans l'appréciation du statut vitaminique D réel des adolescents obèse en particulier, même si le peu d'activités extérieures et l'habillement couvrant plaident pour un déficit.

Le métabolite actif est le dérivé terminal dihydroxyle 1,25(OH)₂D mais le taux plasmatique du 25(OH)D est le reflet du statut vitaminique D de l'organisme.

La demi-vie de la vitamine D est calculée en mois (environ 6 mois), celle du 25(OH)D en jours (15 à 30 jours) et celle du 1,25(OH)₂D en heures (5 à 8 h). Ces notions sont essentielles en thérapeutiques. En effet, si la prescription est prophylactique, particulièrement par dose de charge, le choix sera celui de la vitamine D; une insuffisance hépatique peu

fréquente peut faire choisir le métabolite déjà 25-hydroxylé. En cas de surdosage, l'effet sera prolongé.

La pharmacopée dispose d'un dérivé hydroxylé seulement en 1 (le 1 alpha (OH) D), ce qui lui confère l'activité du métabolite 1,25 après le passage dans le foie, mais avec l'avantage d'une demi-vie plus longue – de l'ordre de 12 h – qui autorise en thérapeutique 1 à 2 prises par jour. Ces dérivés 1-hydroxylés ont transformé le traitement vitaminique D des situations où il y a une diminution de l'activité de la 1-hydroxylase rénale comme par exemple dans l'insuffisance rénale ou les syndromes hypoparathyroïdiens et le rachitisme dit pseudo-carentiel par mutation inactivatrice de l'enzyme qu'une posologie modeste guérit de manière remarquable.

Les métabolites 25 et 1,25 de la vitamine D sont actuellement tous deux dosés en routine biochimique, leur concentration plasmatique étant de l'ordre du ng/mL pour le 25, mais seulement du pg/mL pour le 1,25; ainsi, pour ce dernier, une extraction préalable au dosage s'avère nécessaire. Bien que représentant le métabolite actif, le 1,25 dû à sa demi-vie brève, de concentration parfois trouvée normale au cours de rachitismes carentiels du fait d'une brève synthèse, est supplanté par son métabolite d'amont – le 25(OH)D – quant à l'estimation du statut vitaminique D en pratique courante. En ce qui concerne la définition des seuils de statut, elle est controversée. Il y a presque consensus à propos du seuil de carence puisque correspondant à une situation de rachitisme, c'est-à-dire 10 ng/mL ou 25 nmol/L, car l'équivalence est de 1 ng/mL pour 2,5 nmol/L en système international, ou de la surcharge à 100 ng/mL ou 250 nmol/L avec apparition d'une hypercalciurie. En revanche, le seuil d'insuffisance, défini comme le taux plasmatique de 25(OH)D au-dessous duquel il y a réaction parathyroïdienne, est beaucoup plus discuté: à 20 ng/mL chez l'enfant, il serait plus élevé chez l'adulte avec, comme argument supplémentaire, que les actions extra-osseuses nécessiteraient des niveaux de l'ordre de 30 ng/mL ou 75 nmol/L.

Un métabolisme particulièrement régulé

À chaque étape de synthèse, il existe un mécanisme protecteur vis-à-vis d'une production excessive de cholécalférol ou de métabolites hydroxylés.

>>> D'abord, en cas d'insolation excessive par baignades de soleil, un processus thermique survient, en l'occurrence de dégradation sous-cutanée du cholécalférol en un produit inactif. Ainsi, on constate chez des personnes très bronzées de leur été des concentra-

tions de 25(OH)D qui plafonnent à 120-130 nmol/L, à la limite supérieure des normes.

>>> Ensuite, au niveau du foie, se produit une régulation de l'activité de la 25-hydroxylase par la concentration plasmatique de 25(OH)D. C'est une première protection contre une surcharge en vitamine D. Cependant, il existe des molécules qui, de par leur structure chimique, échappent à cette régulation; c'est le cas du dihydrotachystérol ou calcamine, heureusement retiré du marché. En ce qui concerne la possibilité d'utiliser une dose de charge chez le jeune enfant, la dose de 2 à 2,5 mg ou 80 à 100 000 UI était la plus adaptée avec un pic de 25(OH)D de l'ordre de 100 nmol/L et une couverture de 3 mois. En revanche, la dose de 15 mg, soit 600 000 UI, n'a pas sa place en pédiatrie car donnant un pic excessif et supérieur à 300 nmol/L avec un effet rémanent au-delà de 6 mois.

>>> Enfin, la mise en **évidence très récente de la mutation de CYP24A1 codant pour l'enzyme 24-hydroxylase rénale** – laquelle conduit à un dérivé inactif, l'acide calcitroïque éliminé après la bile – régule la quantité de métabolite actif 1,25 formé. Cette mutation a été retrouvée dans quelques cas d'hypercalcémie infantile dite idiopathique et prendrait en compte pour partie les observations de nourrissons décrites par Lightwood, lorsque l'enrichissement des laits infantiles au Royaume-Uni pouvait amener jusqu'à 4 000 UI de vitamine D par jour.

À l'inverse, l'activité de l'enzyme 1-hydroxylase rénale, essentielle à la synthèse du métabolite actif, bénéficie de manière finaliste de l'action stimulante de l'hypocalcémie, de la synergie avec la parathormone et subit celle du nouveau venu, le FGF23 de *fibroblast growth factor*. En effet, **ce facteur synthétisé notamment par les ostéoblastes inhibe dans le tubule rénal proximal la formation de calcitriol** et la résorption des phosphates

en diminuant l'expression des transporteurs. Il circule dans le sang sous forme inactivée, livré par des peptidases dont l'endopeptidase membranaire PHEX. De fait, le rachitisme hypophosphatémique dans sa forme à transmission dominante est une maladie de l'ostéoblaste et non une maladie rénale. Ce rachitisme lié à l'X est dû à une mutation inactivatrice du genre PHEX, entraînant une augmentation du taux de FGF23 responsable de l'hypophosphorémie.

Un mode d'action à la manière d'un stéroïde des récepteurs cellulaires ubiquitaires

Les actions du métabolite actif 1,25(OH)2D nécessitent une liaison avec un récepteur spécifique, le *vitamin D receptor* (VDR), ainsi que la translocation du VDR occupé vers le noyau cellulaire, et ce à la manière d'un stéroïde dont la lipophilie permet un passage facilité de la paroi cellulaire. Dans le noyau, le couple VDR 1,25(OH)2D se lie à des séquences ADN spécifiques de régions promotrices et contrôle l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme osseux, mais aussi de la prolifération et différenciation de nombreux types cellulaires. Le métabolite 25(OH)D peut se lier mais avec une faible affinité.

Les actions principales reconnues du 1,25(OH)2D sont intestinales et osseuses. Au niveau de la cellule de l'intestin grêle, l'action pour favoriser l'absorption active du calcium se réalise par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à l'acide rétinoïque VDR RxR pour augmenter l'expression du canal calcium épithélial TRPV6 comme le *transient receptor potential cation channel subfamily V member 6* et la calbindine-D9K, une protéine transporteuse du calcium.

Au niveau de l'os et d'un récepteur sur l'ostéoblaste, l'action se manifeste par une

majoration de l'expression de RANKL qui va interagir avec son récepteur RANK sur le pré-ostéoclaste pour induire une activité ostéoclastique mature avec libération de calcium et de phosphore. Cependant, des récepteurs ont été mis en évidence au niveau de nombreux tissus, peau et kératinocyte, pancréas et cellule bêta de Langerhans, etc. suggérant des actions autres qu'osseuses. Le corollaire est, par exemple, l'utilisation d'un analogue – le calcipotriol – dans le traitement du psoriasis car il inhibe la prolifération des kératinocytes.

Des polymorphismes ont été identifiés sur le gène codant VDR sur sa région promotrice. Certains d'entre eux sont capables de moduler l'expression du VDR avec, comme conséquence, une modification de fonction. Par exemple, il y a des arguments sur l'influence de ce polymorphisme (en position 10-12 du VDRP comme promoteur) sur la quantité d'apports en lait nécessaire à la minéralisation des vertèbres lombaires chez des adolescentes, appréciée par densitométrie osseuse biphotonique. Chez les jeunes filles caucasiennes porteuses d'un variant génétique présent dans 99 % des populations africaines ou asiatiques, la minéralisation osseuse ne semble pas être influencée par les apports de calcium ou de lait, alors que celles porteuses du variant typiquement caucasien (70 % de la population) ont un besoin d'un apport de lait supérieur à 260 mL/j, soit au moins 900 mg de calcium pour préserver leur minéralisation osseuse. On comprend mieux que des alimentations pauvres en produits lactés, en particulier chez des Asiatiques, n'aient pas de conséquence apparente, ce que l'on peut considérer comme un **phénomène génétique d'adaptation à l'environnement** ?

Des actions osseuses bien sûr

Il est probable que la qualité du pic de masse osseuse acquise à la puberté constitue l'une des préventions de sur-

LE DOSSIER Vitamine D

venue trop précoce de l'ostéoporose de l'âge mûr avec son risque de fracture dont celle du col fémoral, véritable problème de santé publique.

... Mais des actions extra-osseuses : entre mythes et réalités (fig. 2)

On connaissait la relative ubiquité des récepteurs de la vitamine D, mais c'est la mise en évidence d'une synthèse tissulaire autocrine de 1,25(OH)D qui a lancé le débat.

>>> D'abord, c'est la renommée revue *Lancet* qui lève le voile sur un possible effet préventif de la vitamine D administrée à dose adaptée, en Finlande dans la petite enfance, sur la survenue ultérieure du diabète de type 1. Cette étude portant sur une cohorte de plus de 10000 enfants sur plus de 30 ans n'a pas été démentie par les études ultérieures réunies dans une confortable méta-analyse. Ceci est en accord avec l'effet de la vitamine D sur le pancréas et la sécrétion d'insuline ainsi que son rôle démontré *in vitro* sur l'immunomodulation.

>>> Ensuite, l'éclairage assez extraordinaire sur l'effet bénéfique de l'enso-

lèvement dans la prise en charge de la tuberculose qui a valu à Niels Finsen le prix Nobel en 1900. On comprend mieux le développement des sanatoriums dans des sites caractérisés par leur ensoleillement et parfois leur altitude (comme Briançon, la plus haute ville d'Europe), dévolus aux patients tuberculeux avant l'avènement de la streptomycine. Le lien est fait avec le travail fondamental démontrant que le 1,25(OH)D produit localement va activer – au niveau du macrophage – la synthèse d'un peptide antimicrobien, la cathélicidine, qui est impliquée dans la défense de première ligne contre le *Mycobacterium tuberculosis*.

>>> De même, l'hypothèse de l'action antiproliférative et celle de la vitamine D dans la prévention de certains cancers de l'adulte, comme celui du côlon, a été posée. Il existe des études impliquant le 1,25(OH)2D dans la régulation des gènes de contrôle de la prolifération cellulaire tels p21 et p27. Mais les pédiatres connaissent ces "bouurrelets métaphysaires", expression clinique d'une prolifération anarchique du cartilage lors du rachitisme favorisé par l'hypophosphatémie. Dans ce même rachitisme carentiel, les pédiatres constataient une hypotonie, "la myopathie rachitique",

témoin d'une activité vitaminique sur le muscle, résolutive avec la vitaminothérapie. Ainsi, c'est sans surprise qu'ils apprennent par le biais des revues prestigieuses que la vitamine D a un rôle préventif des chutes, et donc des fractures, dans des institutions de personnes âgées.

D'autres actions sont pressenties compte tenu des résultats expérimentaux dont ceux sur le système immunitaire; bien que ces résultats nécessitent d'être étayés par des études d'intervention de longue durée sur de larges cohortes, ils suscitent néanmoins l'attention dans des affections telles la sclérose en plaque où le statut vitaminique D est monitoré. De là à réduire la mortalité globale, comme le présentent des travaux épidémiologiques récents et apparemment sérieux, il y a un pas... mais que les statisticiens semblent avoir franchi!

En conclusion, le nombre de publications au sujet de la vitamine D évolue actuellement de manière exponentielle et concerne un grand nombre de spécialités. Puisse cette vitamine tenir ses promesses avec un rapport coût/efficacité d'exception. Pour l'heure, beaucoup d'effervescence pour une vitamine dont on pensait avoir tout dit!

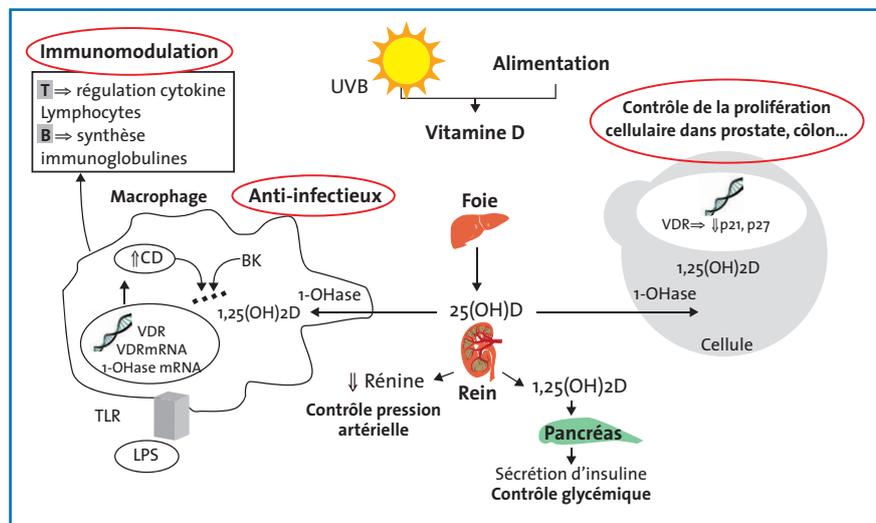


FIG. 2: Actions non calcémiques ou squelettiques de la vitamine D2 et mise en évidence de la synthèse autocrine de 1,25(OH)D.

Pour en savoir plus

- HOLICK MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 2006;116:2062-2072.
- MALLET E. Vitamine D. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. *Pédiatrie*, 4-002-G-10, 2010.
- GARABÉDIAN M, MALLET E, LINGLART A, LIENHARDT-ROUSSIE A. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. 2^e édition 2011. Médecine Sciences publications Lavoisier Paris.
- VIDAÏLET M, MALLET E, BOCQUET A *et al*. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. *Arch Pediatr*, 2012;19:316-328.

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

Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine

RÉSUMÉ : Les indications pédiatriques des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont l'épisode dépressif majeur et le trouble obsessionnel-compulsif. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est compliquée par le risque d'événements indésirables rares mais potentiellement graves tels que des idées ou comportements suicidaires survenant sous traitement. Ces risques doivent être évalués au regard de l'impact de symptômes psychopathologiques souvent durables ou à potentiel de rechute sur le développement de l'enfant et de l'adolescent. Cet article propose une mise au point des principales données relatives à l'efficacité et la tolérance de ces molécules qui varient selon les indications.



→ D. PURPER-OUAKIL

PUPH, Médecine Psychologique de l'Enfant et de l'Adolescent (MPEA) Hôpital Saint-Eloi, MONTPELLIER.

Introduction

Chez l'enfant et l'adolescent, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont une autorisation de mise sur le marché en France dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant à partir de 8 ans (fluoxétine) et dans le trouble obsessionnel compulsif (sertraline, fluvoxamine). Leur mise sous surveillance renforcée est relative à leurs effets psycho-comportementaux, notamment le risque d'apparition d'idées ou de comportements suicidaires sous traitement. La tolérance endocrinologique des ISRS, particulièrement leur impact sur le déroulement de la puberté, fait également l'objet de vigilance. Cet article a pour objectif de faciliter l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces molécules dans différentes indications et d'améliorer l'information donnée aux familles.

Prescription des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

En France, le taux de prescription des ISRS en population pédiatrique, estimé en 2004 à partir de bases de données de

deux Caisses d'assurance maladie, est de 0,5 %. À partir de l'âge de 14 ans, les taux de prescription deviennent plus importants chez les filles que chez les garçons mais augmentent avec l'âge dans les deux sexes. À 18 ans, le taux de prescription atteint 2,2 % chez les filles, soit environ le double de celui des garçons du même âge [1]. Les résultats des études épidémiologiques montrent une relation inverse entre le nombre de suicides chez les adolescents et le taux de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques, mais ne permettent pas de déduire un rapport de cause à effet [2].

Caractéristiques pharmacologiques des ISRS

Les ISRS comprennent la fluoxétine (Prozac), la fluvoxamine (Floxyfral), la paroxétine (Deroxat), la sertraline (Zoloft), le citalopram (Seropram) et l'escitalopram (Seroplex). Le mode d'action de ces antidépresseurs est une inhibition de la recapture synaptique de la sérotonine. Les ISRS se différencient par leur spécificité et leur potentiel inhibiteur : *in vitro*, la sertraline et la paroxétine sont des inhibiteurs plus puissants

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

que la fluoxétine, et la sertraline est le seul ISRS qui inhibe significativement la recapture de la dopamine.

La demi-vie est également variable selon les molécules : la fluoxétine a une demi-vie de 8 jours avec des doses répétées mais son métabolite actif, la norfluoxétine, a une demi-vie comprise entre 7-19 jours. Les autres ISRS ont une demi-vie entre 12 et 36 heures. Les taux plasmatiques sont variables et non corrélés à l'effet thérapeutique, ce qui rend inutile leur usage en pratique courante. Le métabolisme des ISRS est hépatique par l'intermédiaire des isoenzymes du cytochrome P450 (impliquant surtout l'isoenzyme CYP2D6). Des variations génétiques des enzymes du métabolisme, des récepteurs sérotoninergiques et des transporteurs peuvent être impliquées dans la survenue d'effets adverses, dans les effets thérapeutiques et dans les interactions médicamenteuses.

Données d'efficacité

>>> Dans l'**épisode dépressif majeur** de l'enfant et de l'adolescent, une méta-analyse de 88 essais cliniques d'antidépresseurs a montré que seule la fluoxétine avait un bénéfice thérapeutique supérieur au placebo, bien que la venlafaxine et la sertraline semblent avoir une utilité chez les adolescents dans les analyses en sous-groupe [3]. L'effet placebo élevé dans les essais cliniques et le caractère non représentatif des patients participant à ces essais (exclusion des patients ayant un risque suicidaire par exemple) limitent la portée de ces données. Les données comparant plusieurs modalités de traitement montrent que dans la dépression de l'adolescent, la thérapie cognitivo-comportementale est la plus sûre en termes d'effets secondaires, que le traitement combinant cette thérapie à la fluoxétine permet d'accélérer l'effet thérapeutique ; quant au traitement par fluoxétine seule, il est la modalité thérapeutique la moins coûteuse [4].

>>> Dans le **trouble obsessionnel-compulsif (TOC)** de l'enfant et de l'adolescent, plusieurs méta-analyses confirment l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques par rapport au placebo [3, 5]. Ces études ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les différents ISRS pour lesquels des études contrôlées sont disponibles (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine). En revanche, elles confirment l'efficacité supérieure de la clomipramine, un antidépresseur tricyclique, dans cette indication. Les ISRS sont actuellement le traitement pharmacologique de première intention du TOC chez l'enfant et l'adolescent. Le traitement combiné associant thérapie cognitivo-comportementale (de type exposition avec prévention de la réponse) et antidépresseurs est la modalité ayant montré le bénéfice thérapeutique le plus important [6].

>>> Dans les **troubles anxieux autres que le TOC** (anxiété de séparation, anxiété sociale, trouble d'anxiété généralisée), il y a des données d'efficacité significatives pour certains ISRS (sertraline, fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine) et pour un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), la venlafaxine. Néanmoins, aucune de ces molécules n'a une AMM dans l'indication des troubles anxieux de l'enfant ou de l'adolescent [3].

Le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter (*number needed to treat* [NNT]) pour observer un effet thérapeutique significatif est estimé à 6 dans le TOC (contre 10 dans les troubles dépressifs majeurs et 3 dans les troubles anxieux non TOC). En revanche, le nombre de patients traités pour observer un effet indésirable à type d'idéation ou de tentative de suicide (*number needed to harm* [NNH]) est de 200 dans le TOC (contre 112 dans les troubles dépressifs majeurs et 143 dans les troubles anxieux non TOC), ce qui donne une idée du rapport bénéfice/risque dans ces différentes indications [3]. C'est donc lors

des essais conduits dans les troubles anxieux non TOC que les antidépresseurs démontrent le meilleur rapport bénéfice/risque. Ce rapport est le moins bon dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et intermédiaire dans le TOC. Dans les études où différents bras de traitement ont été testés, les traitements combinés (TCC/soins courants + antidépresseur) sont supérieurs aux monothérapies, que ce soit pour l'EDM, le TOC ou les autres troubles anxieux.

Tolérance : généralités

Les ISRS sont mieux tolérés que les antidépresseurs de première génération (tricycliques et IMAO) et moins dangereux en cas de surdosage. Les effets secondaires les plus fréquents sont observés dans 10-30 % des essais réalisés en population pédiatrique. Ils se manifestent surtout en début de traitement, et leur apparition est prévenue par l'augmentation progressive de la posologie. Ce sont les effets gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, diarrhée), les variations pondérales, l'irritabilité, l'insomnie, la sédation, l'impatience motrice, la bouche sèche. Les effets occasionnels sont le virage de l'humeur, la survenue de crises d'épilepsie, les rashes ou réactions allergiques, les troubles sexuels.

Le syndrome "amotivationnel" est parfois difficile à distinguer d'une symptomatologie dépressive séquel-laire : il comprend une perte de l'initiative, des troubles mnésiques subjectifs, une sensation de distance avec le monde environnant. Des syndromes extrapyramidaux, une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et des syndromes du canal carpien sont décrits avec la fluoxétine. Le syndrome sérotoninergique est généralement lié à des associations de traitements sérotoninergiques : il se caractérise par une agitation, des troubles gastro-intestinaux, des frissons et des tremblements. En termes de surdosage, des

données récentes relatives aux rapports “nombre de décès par nombre de prescriptions” et “nombre de décès par nombre de tentatives de suicides par ingestion d’antidépresseurs” confirment que la toxicité des ISRS est moins importante que celle des antidépresseurs tricycliques et d’autres classes d’antidépresseurs [7].

Effets psycho-comportementaux des ISRS

La suicidalité émergeant sous traitement concerne l’apparition d’idées ou d’actes suicidaires survenant au cours d’un traitement. On y associe parfois les automutilations sans visée suicidaire explicite. Le risque de survenue d’idées et de comportements suicidaires chez les enfants et adolescents (et adultes jeunes) traités par antidépresseurs a fait l’objet d’une mise en garde, dès 2002, par le *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni [8]. Les données issues de 24 essais cliniques, analysées par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, montrent que le risque de survenue d’événements en relation avec le suicide (tentatives de suicide, idéation suicidaire) est multiplié par 1,8 (de 1,7 à 2,2 selon les antidépresseurs) chez les jeunes patients traités par antidépresseur par rapport à ceux recevant un placebo.

Cette analyse a concerné neuf antidépresseurs ISRS et non ISRS chez plus de 4500 patients. Les indications comprenaient l’épisode dépressif majeur (16 essais), le TOC (2 essais), le trouble d’anxiété généralisée (2 essais), la phobie sociale (1 essai) et le trouble de déficit de l’attention/hyperactivité (1 essai). Pour l’ensemble des études, le RR est de 1,95 (IC95 % : 1,28-2,98). La différence de risque (RD) qui estime l’augmentation absolue de risque due au traitement est de 2-3 % ; c’est-à-dire que sur 100 patients traités, on pourrait attendre chez 2 à 3 sujets des effets suicidaires liés

POINTS FORTS

- ➔ Les indications pédiatriques des ISRS sont l’épisode dépressif majeur de l’enfant de moins de 8 ans pour la fluoxétine et le trouble obsessionnel compulsif pour la sertraline et la fluvoxamine.
- ➔ L’information et la surveillance portent sur les effets secondaires fréquents mais également sur les effets psycho-comportementaux, plus rares mais possiblement sévères, tels que les idées et comportements suicidaires.
- ➔ En cas d’exposition prolongée aux ISRS avant la puberté, un bilan endocrinien est recommandé chez le garçon.
- ➔ Le rapport bénéfice/risque des ISRS varie selon les indications.

au traitement. Les idées et actes suicidaires étant susceptibles de survenir au-delà du premier mois de traitement ; une surveillance appropriée doit donc être maintenue après la phase aiguë [9].

Les mécanismes associés à la suicidalité émergeant sous traitement sont inconnus. L’activation comportementale (avec anxiété, irritabilité, agitation) induite par les antidépresseurs au cours des premières semaines de traitement est une hypothèse possible. Cependant, les données issues des essais cliniques chez l’enfant et l’adolescent n’ont pas permis de mettre en évidence des prodromes à type d’activation et ont surtout mis en relation la suicidalité émergente sous traitement avec l’amélioration insuffisante de la symptomatologie dépressive [9].

Une étude prospective chez des enfants et adolescents en population clinique a montré une diminution des idées et comportements suicidaires dans les trois premiers mois du traitement antidépresseur, passant de 47,1 % à 22,9 %. La persistance de ces comportements au cours du traitement était associée à la sévérité initiale de la suicidalité, à la présence de traits psychotiques et d’un trouble de la personnalité *borderline* [10].

Modalités de prescription et surveillance des ISRS

Les traitements par ISRS sont augmentés et diminués progressivement chez l’enfant et l’adolescent. Le bilan thérapeutique comprend un examen clinique avec mesure du poids, de la taille, du pouls et de la tension artérielle. La surveillance est clinique, avec une attention particulière aux effets psycho-comportementaux (virage de l’humeur, irritabilité/hostilité, suicidalité). Dans la plupart des indications, l’efficacité doit être évaluée entre 8 et 12 semaines de traitement, en raison de la possibilité de réponses thérapeutiques tardives. En raison de données précliniques montrant des effets de certains ISRS sur la maturation sexuelle chez le rongeur, une surveillance et un bilan endocrinien sont recommandés chez les enfants prépubères exposés à long terme aux antidépresseurs sérotoninergiques [11].

Conclusion

En l’état actuel des choses, la décision de prescription d’antidépresseurs reste un problème complexe qui nécessite autant que possible le recours à un avis spécialisé. L’évaluation du rapport bénéfice/risque doit tenir compte des données

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

disponibles relatives aux traitements antidépresseurs, de ce que l'on connaît de l'évolution des troubles dépressifs et anxieux ainsi que de la situation individuelle du sujet. Une évaluation de la sévérité des troubles et de leurs conséquences sur la vie familiale, la scolarité, les relations sociales est notamment un préalable indispensable à l'élaboration du projet thérapeutique.

Enfin, il est important d'associer les familles aux différentes étapes décisionnelles qui vont aboutir au choix du traitement et à la surveillance de celui-ci. L'élaboration de documents d'information et de procédures de surveillance thérapeutique avec une facilitation des contacts entre familles et soignants en cas de prescription fait partie des pistes possibles pour aboutir à des traitements plus adaptés aux situations individuelles et à une meilleure observance thérapeutique.

Bibliographie

1. ACQUAVIVA E, LEGLEYE S, AULELEY GR *et al.* Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry*, 2009;9:72.
2. MOLLER HJ. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006;256:329-343.
3. BRIDGE JA, IYENGAR S, SALARY CB *et al.* Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2007;297:1683-1696.
4. MARCH J, SILVA S, PETRYCKI S *et al.* Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;292:807-820.
5. GELLER DA, BIEDERMAN J, STEWART SE *et al.* Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 2003;160:1919-1928.
6. POTS. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;292:1969-1976.
7. HAWTON K, BERGEN H, SIMKIN S *et al.* Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*, 2010;196:354-358.
8. HAMMAD TA, LAUGHREN TP, RACOOSIN JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 2006;26:203-207.
9. VITIELLO B, SILVA SG, ROHDE P *et al.* Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry*, 2009;70:741-747.
10. KUBA T, YAKUSHI T, FUKUHARA H *et al.* Suicide-related events among child and adolescent patients during short-term antidepressant therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2011;65:239-245.
11. AFSSAPS. Antidépresseurs-point d'information. 2008 [cited 2010; Available from: http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/antid/map_enfants_2008.pdf

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

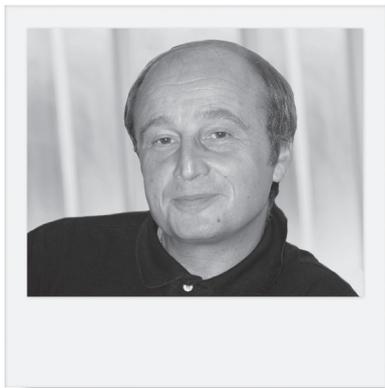
Toxidermies de l'enfant : actualités

RÉSUMÉ : Les toxidermies graves doivent être dépistées rapidement et ne pas être considérées comme de banales viroses, car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est fragile et repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

Les médicaments les plus incriminés sont : les aminopénicillines, les céphalosporines, les antimétabolites (carbamazépine, barbituriques, lamotrigine) et le paracétamol. Le risque rare mais imprévisible d'évolution vers une toxidermie grave est marqué par certains signes d'alarme : la sévérité des signes fonctionnels et notamment l'intensité de la fièvre, l'altération de l'état général, le prurit ou la sensation de brûlures cutanées, l'œdème du visage, et surtout la survenue de lésions ou de décollement cutané, avec signe de Nikolski positif.

La nécrolyse épidermique toxique et le DRESS syndrome sont les accidents médicamenteux les plus graves et imposent une hospitalisation. L'arrêt des médicaments suspects doit être le plus précoce possible.

Tout accident médicamenteux doit être rapporté au laboratoire concerné et/ou aux instances officielles de pharmacovigilance. Il faut fournir aux parents la liste des médicaments potentiellement responsables de l'accident observé. Le carnet de santé a un intérêt essentiel pour le suivi cohérent de ces enfants.



→ M. RYBOJAD

Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les effets secondaires cutanés des médicaments sont les plus fréquents des accidents médicamenteux notifiés aux centres de pharmacovigilance (20 %). Leur polymorphisme est extrême. Les manifestations les plus habituelles sont les éruptions maculopapuleuses (exanthèmes toxidermiques) et l'urticaire. Elles sont difficiles à distinguer d'une infection virale, considérée comme plus fréquente chez l'enfant. Les accidents graves (dermatoses bulleuses, érythrodermies) sont rares et représentent moins de 10 % de ces accidents. Leur incidence est difficile à évaluer chez l'enfant, aucune étude épidémiologique n'étant disponible en Europe.

Les toxidermies graves sont rares et de ce fait souvent diagnostiquées avec retard. Réduire ce retard au diagnostic afin d'obtenir une prise en charge optimale est un objectif prioritaire. En effet,

le pronostic vital et fonctionnel peut être mis en jeu. Pédiatres, urgentistes et dermatologues ont ici une place privilégiée.

Certaines particularités sont propres à l'enfant :

- facteurs de comorbidité moins fréquents ;
- hiérarchie des médicaments inducteurs différente ;
- voies de biotransformation des médicaments particulières, dans un organisme humain en maturation. Cœur et reins sont en effet en règle sains, améliorant le pronostic des toxidermies graves ;
- sex ratio différent de celui de l'adulte M/F = 2/1 (variable selon les séries). La fréquence des accidents augmente avec l'âge.

Pour de nombreux effets indésirables, il a été observé un lien avec certains phénotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Plusieurs observations

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie

de toxidermie familiales confirment la ségrégation du risque avec les haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces constatations témoignent de facteurs génétiques prédisposants.

Une des explications de cette prédisposition réside dans le polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques assurant le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques (ex. : époxyde hydrolyase et anticonvulsivants).

Le rôle de l'infection virale est au premier plan chez l'enfant (infection EBV, CMV, HHV6).

La fréquence des accidents cutanés chez le sujet infecté par le VIH éclaire d'un jour nouveau la physiopathologie des toxidermies. Avant l'épidémie VIH, il était classique de considérer la majorité des toxidermies comme des manifestations d'hypersensibilité retardée, à médiation cellulaire, au médicament lui-même, ou plus vraisemblablement, à l'un de ses métabolites. L'augmentation de fréquence des toxidermies chez des malades infectés par le VIH, présentant un déficit plus ou moins profond de l'immunité cellulaire et une anergie cutanée, remet en question cette théorie.

Les points éventuellement liés entre eux et favorisant les réactions médicamenteuses sont : l'infection virale (EBV, CMV, HHV6, VIH) et ses conséquences sur le système immunitaire (stimulation des lymphocytes B avec augmentation des réponses anticorps, de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de la production de certaines cytokines), le déficit immunitaire et/ou une anomalie de détoxification des métabolites réactifs du médicament (déficit en glutathion des sujets VIH).

En revanche, l'atopie ne semblerait pas jouer de rôle favorisant. Des études contrôlées sont cependant nécessaires pour l'affirmer.

Le diagnostic étiologique d'une éruption cutanée aux médicaments est une démarche complexe marquée par les difficultés d'interprétation de la fièvre et des prodromes, la grande variété d'éruptions et l'association fréquente de médicaments incriminables. Les tests biologiques *in vitro* sont inutiles. Les tests de réintroduction sont dangereux. Le diagnostic repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. Les critères d'imputabilité intrinsèque sont des arguments de nature chronologique : délai évocateur entre le début du traitement et le début de l'accident cutané, parallélisme entre l'évolution de la toxidermie et l'arrêt du médicament. Les critères d'imputabilité extrinsèque sont des arguments de notoriété et n'ont qu'une valeur statistique (médicaments à risque élevé de toxidermie, type de réaction observé en fonction du médicament).

Exanthème toxidermique

C'est la manifestation la plus fréquente des réactions cutanées médicamenteuses (deux tiers des cas). Les infections concomitantes sont très fréquentes et il est difficile de rapporter l'éruption à un médicament. Les critères d'imputabilité et les sérologies ne règlent pas tous les problèmes diagnostiques. En règle générale, l'éruption survient entre la 1^{re} et la 3^e semaine après l'exposition (érythème du 8^e jour). L'exanthème peut être roséoliforme, morbiliforme ou scarlatiniforme, souvent polymorphe. L'évolution est le plus souvent favorable en moins d'une semaine (*fig. 1 et 2*).

Le risque rare, mais imprévisible, d'évolution vers une toxidermie grave est marqué par certains signes d'alarme :

- la sévérité des signes fonctionnels et notamment l'intensité de la fièvre, et l'altération de l'état général,
- le prurit ou la sensation de brûlures cutanées,



FIG. 1.



FIG. 2.

- l'extension rapide de l'éruption,
- le caractère rapidement alarmant des lésions,
- l'œdème du visage,
- et surtout la survenue de lésions muqueuses en plusieurs sites (brûlures mictionnelles, érythème conjonctival, gingivite, dysphagie), ou de décollement cutané avec signe de Nikolski positif.

Les arguments en faveur de l'exanthème toxidermique sont :

- les données de l'anamnèse,
- l'aspect polymorphe de l'éruption,
- la présence de lésions d'urticaire,
- le prurit associé quasi constant,
- la discrétion de la fièvre,
- l'absence d'érythème,
- l'éosinophilie sanguine,
- la disparition du tableau clinique entre 2 et 10 jours,
- les données histologiques et iconographiques (photographies), cependant non discriminatives.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont : les aminopénicillines, les



FIG. 3.



FIG. 4.

céphalosporines, les anticomitiaux (carbamazépine, barbituriques, lamotrigine), les AINS. Les sulfamides antibactériens sont en diminution constante, du fait de leurs indications plus ciblées. S'il s'agit d'un antiépileptique, la substitution s'impose en général par une benzodiazépine. Si un médicament est connu pour interagir avec le produit responsable et ralentir son élimination, il doit être aussi arrêté. L'acide valproïque, dont l'interaction avec la lamotrigine en augmente les risques (effet pharmacologique), en est un bon exemple. La poursuite du traitement anticomitial doit prendre en compte le risque des réactions croisées entre anticomitiaux aromatiques.

Le risque élevé de réactions croisées entre anticomitiaux aromatiques est estimé à 40-75 %. **Ce risque impose de n'utiliser l'un de ces produits qu'en l'absence d'alternative (fig. 3, 4).**

Toxidermies bulleuses

1. Érythème pigmenté fixe

C'est la seule éruption qui soit toujours d'origine médicamenteuse. Elle est marquée par l'apparition brutale d'une ou de plusieurs lésions érythémateuses et œdémateuses; arrondies ou ovalaires, puis secondairement bulleuses. La sensation de cuisson remplace le prurit. Les localisations préférentielles sont péri-orificielles, notamment au visage (lèvres), au niveau des régions génitales et périnéales. L'évolution se fait vers une macule hyperpigmentée cicatricielle, voire une bulle de taille variable. La reprise du médicament est suivie dans un délai de 30 minutes à 48 heures de la récurrence au même endroit avec aggravation de la pigmentation. Il apparaît parfois de nouveaux éléments à distance, voire une éruption bulleuse d'extension variable, parfois généralisée (fig. 5, 6).

Les médicaments le plus souvent incriminables sont le sulfaméthoxazole, le triméthoprime, la ciprofloxacine, les AINS, les barbituriques, les cyclines. Il s'agit parfois d'une automédication (paracétamol, phénacétine, pyrazolés) qui rend le diagnostic difficile. Nous insisterons sur l'importance des tests



FIG. 5.



FIG. 6.

épicutanés réalisés sur les sites pigmentés séquellaires.

2. Érythème polymorphe

Il réalise un syndrome éruptif aigu, parfois récidivant, caractérisé par des lésions cutanées maculo-papuleuses, parfois bulleuses, avec ou sans atteinte muqueuse.

Trois tableaux de gravité et d'étiologie différente peuvent se voir :

>>> **L'érythème polymorphe mineur** avec cocardes classiques et prédominance acrale et **l'érythème polymorphe majeur** avec lésions muqueuses associées qui ont des étiologies le plus souvent infectieuses (*Herpes*, mycoplasmes) et rarement médicamenteuses. La récurrence s'observe dans un tiers des cas.

>>> À l'inverse, **le syndrome de Stevens-Johnson** est une maladie qui appartient au spectre du syndrome de Lyell. Son étiologie est le plus souvent médica-

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie



FIG. 7.



FIG. 8.

menteuse. Il ne récidive qu'exceptionnellement (*fig. 7 et 8*).

>>> **La lésion élémentaire** est une cocarde atypique, élément arrondi constitué de plusieurs zones concentriques (papule, purpura, vésiculo-bulle) souvent associé à des lésions d'urticaire ou des macules purpuriques. La topographie est plus ou moins symétrique, avec atteinte du tronc et la racine des membres, les paumes et les plantes. Les lésions muqueuses réalisent des lésions vésiculo-bulleuses laissant place à des érosions douloureuses. Les atteintes buccales, génitales et oculaires avec atteinte conjonctivo-palpébrales, voire cornéennes, sont à l'origine de troubles de l'alimentation et de risque de cécité.

3. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Ce sont de véritables urgences dermatologiques. Ils associent à des degrés divers un décollement cutané plus ou moins extensif et des érosions muqueuses.

L'incidence pédiatrique en France est identique à celle de l'adulte : 14 % avant 16 ans. La mortalité est moindre.

Dans le syndrome de Stevens-Johnson, le décollement cutané est < 10 %. Les lésions en cible sont atypiques, sans relief, avec macules et taches érythémateuses purpuriques plus ou moins étendues. De nouvelles lésions apparaissent pendant 1 à 4 semaines. La guérison se fait en moins de 6 semaines. La morbidité et la mortalité sont notables dans les formes évoluant vers le syndrome de Lyell. Il existe un syndrome pseudo-grippal précédant l'éruption. La fièvre est présente dans 90 % des cas. Les atteintes pulmonaire, rénale, hépatique peuvent menacer le pronostic vital.

La nécrolyse épidermique de Lyell (*fig. 9*) est la forme majeure des toxidermies bulleuses. Elle réalise un tableau gravissime dont la prise en charge ne se conçoit que dans un centre de réanimation dermatologique. Celle-ci sera comparable à celle des "grands brûlés". Le tableau clinique est celui d'un érythème scarlatiniforme en larges nappes avec apparition de vastes lambeaux épidermiques. Le signe de Nikolski est positif, les érosions muqueuses sévères.

L'évolution est marquée par une épidermisation lente. Elle commence vers le 10^e jour et menace d'infection, de déperdition hydroélectrolytique et protidique. Le pronostic est grave, mais meilleur que chez l'adulte (mortalité de 7,5 %). Les séquelles cutanées sont dominées



FIG. 9.

par l'alopecie, l'atrophie, les synéchies et les sténoses orificielles.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la nécrolyse épidermique staphylococcique (histologie, données bactériologiques).

Le mécanisme des lésions dans ces nécrolyses épidermiques graves résulterait d'un processus d'hypersensibilité à médiation cellulaire, sans vascularite. On observe une prédominance de lymphocytes T CD8 +, la présence de perforine, un peptide que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK libèrent comme arme cytotoxique majeure, enfin une fragmentation de l'ADN des kératinocytes indiquant un processus d'apoptose.

Les principaux médicaments responsables sont les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, les aminopénicillines, les pyrazolés, les oxicams et autres AINS.

La cause essentielle des issues défavorables est l'infection favorisée et aggravée par les thérapeutiques dites spécifiques. La corticothérapie générale est proscrite. Les IgIV donnent des résultats très contradictoires.

Les urticaires médicamenteuses

La sémiologie clinique des urticaires médicamenteuses n'a pas de spécificité. Elle réalise une éruption de papules œdémateuses fugaces, de 1 à 10 cm de diamètre, entourées d'un halo blanc de vasoconstriction périphérique, de teinte variant du rose clair au rouge foncé, pouvant devenir purpuriques ou ecchymotiques (*fig. 10*). Le prurit est intense. Chaque élément persiste une à plusieurs heures. La récurrence des lésions dure quelques jours à quelques semaines (généralement 3 à 6 semaines).



FIG. 10.

>>> **La pseudo-maladie sérique (*serum sickness-like reaction*)** réalise une réaction immuno-allergique systémique avec expression cutanée urticaire. Entre le 5^e et le 8^e jour après l'exposition à l'allergène apparaît une urticaire figurée, avec parfois angioœdème et syndrome de fuite capillaire. Le contexte systémique est fréquent: fièvre, polyarthralgies, parfois néphropathie. Sur le plan biologique, on observe une hyperéosinophilie sanguine et parfois une consommation du complément. Les formes mineures sont sous-estimées. A l'histologie, il existe une vascularite leucocytoclasique.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont les antibiotiques (aminopénicillines, céphalosporines, sulfamides...), les AINS. L'arrêt du médicament s'impose. La corticothérapie systémique est parfois discutée.

>>> **L'œdème de Quincke** réalise une tuméfaction mal limitée, ferme, blanchâtre de taille et de siège variable. Le risque de trouble de la déglutition et/ou de détresse respiratoire est ici au premier plan. L'urticaire apparaît en quelques heures ou minutes après l'absorption du médicament et expose au risque de choc anaphylactique. La prise en charge urgente est bien codifiée. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les pénicillines, l'aspirine, les antipyrétiques, les produits de contraste iodés, les anesthésiques généraux, les sérums et vaccins, les IEC.

L'allergie médicamenteuse est souvent difficile à documenter.

Les *prick-tests* et les RAST-IgE ne sont fiables que pour la pénicilline.

Le traitement repose sur l'éviction de l'agent causal et l'administration par voie générale d'un antihistaminique anti-H1. En cas de troubles de déglutition ou de détresse respiratoire, le traitement urgent repose sur l'adrénaline sous-cutanée, les corticoïdes intraveineux et le transfert urgent en milieu spécialisé.

■ **Toxidermies pustuleuses**

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une forme non exceptionnelle de réaction médicamenteuse (**fig. 11**).

Deux à 10 jours après l'absorption du médicament apparaît un érythème scarlatiniforme en placards mal limités sur lesquels apparaissent des pustules de 2 à 4 mm, superficielles, évoluant vers une desquamation superficielle. Les pustules prédominent dans les plis et reposent sur un érythème purpurique. L'extension est variable avec tableau d'érythrodermie fébrile, accompagnée d'altération de l'état général et parfois syndrome de fuite capillaire. L'évolution se fait vers la guérison en 4 à 10 j. En cas de réintroduction accidentelle, un nouvel épisode peut être observé.

Les médicaments incriminés sont les bêtalactamines, la josamycine, la car-



FIG. 10.

bamazépine, les anticomitiaux. La coinfection virale doit être recherchée: Coxsackies A19, échovirus 11 et 30, EBV.

■ **Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS: "Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom")**

C'est une forme sévère de toxidermie très exceptionnelle chez l'enfant. Le délai d'apparition après la prise médicamenteuse est de 20 à 40 jours. Le début est brutal. L'éruption maculopapuleuse est étendue, pouvant réaliser un tableau d'érythrodermie associée à un œdème inflammatoire du visage et une atteinte muqueuse à type de dysphagie. Il existe une polyadénopathie et une organomégalie. Sur le plan biologique, on observe une hyperlymphocytose avec présence au frottis de lymphocytes atypiques, associée à une hyperéosinophilie. Une cytolyse hépatique plus ou moins sévère est observée. L'évolution est prolongée (3-6 semaines), parfois fatale par myocardite, pneumopathie d'hypersensibilité, néphropathie intestitielle.

Les corticoïdes ont un intérêt dans les atteintes pulmonaires, hépatiques et rénales. Les IgIV sont d'intérêt controversé. Le tableau est plus fréquent chez les sujets noirs; le pronostic y est plus péjoratif.

Chez l'enfant, ce tableau fait discuter, au début une virose, plus tard un syndrome de Kawasaki (*Kawasaki-like disease*), une hémopathie, voire une histiocytose. Les médicaments responsables sont les anticomitiaux (hydantoïnes, carbamazépine, barbituriques, névirapine), les sulfamides, et récemment la minocycline (adolescents traités pour de l'acné).

Le rôle du virus HHV6 comme cofacteur nécessaire à l'émergence d'un DRESS est largement débattu.

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie

POINTS FORTS

- ↳ Les aminopénicillines et les anticomitiaux sont les premiers médicaments en cause chez l'enfant.
- ↳ Le diagnostic d'infection virale doit être documenté. Ultérieurement, ces antibiotiques peuvent être réintroduits avec un risque de réaction qui rejoint celui de la population générale.
- ↳ La plupart des toxidermies surviennent assez précocement après la mise en route d'un traitement initié pour la première fois.
- ↳ Une éruption peut parfois apparaître après l'arrêt du médicament (demi-vie longue).
- ↳ L'interruption des médicaments suspects reste une règle de bon sens qui doit être pondérée en fonction de leur importance thérapeutique.
- ↳ La corticothérapie générale sera prescrite, la "main forcée" dans les formes graves de DRESS, avec atteinte viscérale.
- ↳ Des schémas de désensibilisation sont validés pour les allergies à la pénicilline.

Autres réactions cutanées aux médicaments observées chez l'enfant

Photodermatoses, toxidermies lichénoïdes, lupus induits, vascularites peuvent s'observer chez l'enfant. Les médicaments responsables sont semblables à ceux incriminés chez l'adulte.

Conduite à tenir devant une toxidermie

1. Arrêt des médicaments suspects

Il faut interrompre tous les médicaments non indispensables, leur poursuite comportant un risque d'extension des lésions ou une évolution vers une toxidermie grave.

2. Détection d'une infection virale

Elle rend caduque la contre-indication ultérieure du médicament responsable.

3. Hospitalisation

Indispensable dans les formes graves : érythrodermies, syndrome de nécrolyse épidermique.

4. Tests *in vitro* et *in vivo*, réadministration

Le diagnostic étiologique d'une toxidermie repose sur un faisceau de présomptions, pour l'essentiel chronologiques. C'est donc un diagnostic fragile. Les tests *in vitro* et *in vivo* sont trop peu sensibles, peu spécifiques et parfois dangereux pour pouvoir être utilisés en pratique.

Seule la détection d'anticorps de classe IgE (RAST), le test de dégranulation des basophiles peuvent aider au diagnostic d'hypersensibilité de type I (pénicillines). La réintroduction des médicaments suspects, notamment à titre de test diagnostique, est dangereuse et non licite.

5. Désensibilisation

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été utilisés avec succès en matière d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides antibactériens.

6. Déclaration obligatoire

Tout accident médicamenteux doit être rapporté au laboratoire concerné et/ou aux instances officielles de pharmacovigilance. Il faut fournir aux parents la liste des médicaments potentiellement responsables de l'accident observé. Leur contre-indication ultérieure sera relative, en fonction de la sévérité de la réaction observée et des alternatives thérapeutiques.

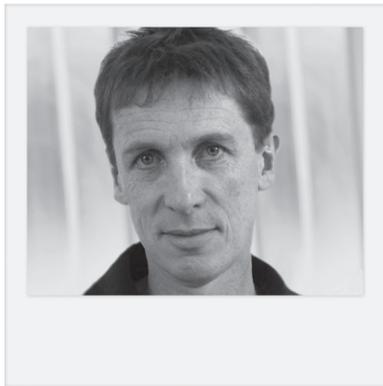
Pour en savoir plus

1. SEGAL AR. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*, 2007; 120: 1083-1091.
2. AUTRET-LECA E. DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians. *Arch Pediatr*, 2007; 14: 1439-1441.
3. LEVI N, BASTUJI-GARIN S, MOCKENHAUPT M *et al.* Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*, 2009; 123: 297-304.

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

Infection à *Helicobacter pylori*: quelle prise en charge en 2013 ?

RÉSUMÉ : Une infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ne doit être recherchée (et traitée) qu'en présence de lésions gastro-intestinales pouvant être rattachées à l'infection. Chez un enfant présentant une symptomatologie clinique évocatrice ou compatible avec une gastrite ou un ulcère, la réalisation d'une endoscopie est recommandée avant de débiter tout traitement d'éradication du germe avec, si possible, mise en culture des biopsies et réalisation d'un antibiogramme. La sérologie doit être réservée aux études épidémiologiques. Le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigènes dans les selles sont réservés au suivi après traitement. Le traitement – idéalement guidé par l'antibiogramme – repose soit sur un traitement triple (inhibiteur de la pompe à protons et 2 antibiotiques) soit sur un traitement séquentiel.



→ **L. MICHAUD, F. GOTTRAND**
Unité de Gastro-Entérologie,
Hépatologie et Nutrition, Pôle Enfant,
Hôpital Jeanne de Flandre,
LILLE.

Il est bien établi qu'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est un germe pathogène de la muqueuse gastrique de l'Homme. L'infection à *H. pylori* est le plus souvent acquise durant l'enfance pendant les premières années de vie. Sa prévalence diminue dans les pays développés, mais reste très élevée dans les pays en développement et dans les populations issues de ces pays [1-2]. La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* entraîne une gastrite le plus souvent peu symptomatique, voire asymptomatique. L'évolution vers des pathologies digestives plus sévères (ulcères gastriques et duodénaux) est rare chez l'enfant. La survenue d'un lymphome gastrique du MALT ou d'un cancer gastrique liés à l'infection à *H. pylori* est observée essentiellement chez l'adulte après plusieurs années d'infection.

Quand faut-il rechercher l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

Une infection à *H. pylori* ne doit être recherchée (et traitée) qu'en présence de lésions gastro-intestinales pouvant être rattachées à l'infection. Le but des

investigations cliniques réalisées chez un enfant présentant des symptômes gastro-intestinaux est donc d'en déterminer la cause (gastrite, plus rarement ulcère gastrique ou duodéal), et secondairement de rechercher une éventuelle infection à *H. pylori* pouvant expliquer les lésions gastro-intestinales observées. Il n'y a donc pas lieu de rechercher (même par des tests non invasifs) une infection à *H. pylori* chez un enfant asymptomatique ou présentant des douleurs abdominales d'allure fonctionnelle, mais bien de réserver cette recherche aux enfants présentant une symptomatologie de maladie peptique où une endoscopie est indiquée [3-4].

La recherche d'une infection à *H. pylori* est également recommandée dans les situations suivantes :

- chez les enfants présentant une anémie secondaire à une carence martiale, après avoir éliminé les autres causes d'anémie, en particulier une carence d'apport, une hémorragie digestive ou une maladie cœliaque. Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la relation entre l'anémie par carence en fer et l'infection à *H. pylori* : malabsorption du fer non réduit en sels ferriques secondairement à l'hypochlorhydrie, hémorragie occulte

REVUES GÉNÉRALES

Gastro-entérologie

par microlésions gastriques, consommation de fer par la bactérie [5];

– chez les enfants dont au moins l'un des parents au premier degré est atteint de cancer gastrique.

L'association de l'infection à *H. pylori* avec différentes maladies telles qu'otite moyenne ou aiguë, infection des voies respiratoires supérieures, allergie alimentaire, mort subite du nourrisson, retard de croissance statural, hépatite auto-immune n'a pas été établie. Il n'est donc pas justifié de rechercher une infection par un test invasif ou non chez les patients atteints de ces maladies [6].

Quels tests faut-il utiliser pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant ?

On distingue les méthodes invasives pratiquées au cours d'une endoscopie avec biopsies de la muqueuse gastrique et les méthodes non invasives représentées principalement par la sérologie, le test respiratoire à l'urée marquée et la recherche d'antigène d'*H. pylori* dans les selles.

1. Endoscopie digestive

La réalisation de plusieurs biopsies gastriques (5 biopsies gastriques, 2 au niveau de l'antrum, 2 dans le fundus, une dans l'incisure) au cours de l'endoscopie digestive haute reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. L'endoscopie permet de visualiser la muqueuse gastrique, et d'affirmer, le cas échéant, le diagnostic de gastrite nodulaire spécifique du sujet jeune, ou plus rarement d'ulcère gastrique ou duodénal associé à l'infection. La gastrite micronodulaire (fig. 1) est retrouvée chez 48 à 90 % des enfants infectés par *H. pylori* contre 15 % seulement des adultes infectés. L'ulcère gastrique ou duodénal est rare chez l'enfant, mais fréquemment associé à l'infection à *H. pylori*, respectivement dans 11 à 75 % et dans 33 à 100 % des cas. La réalisation

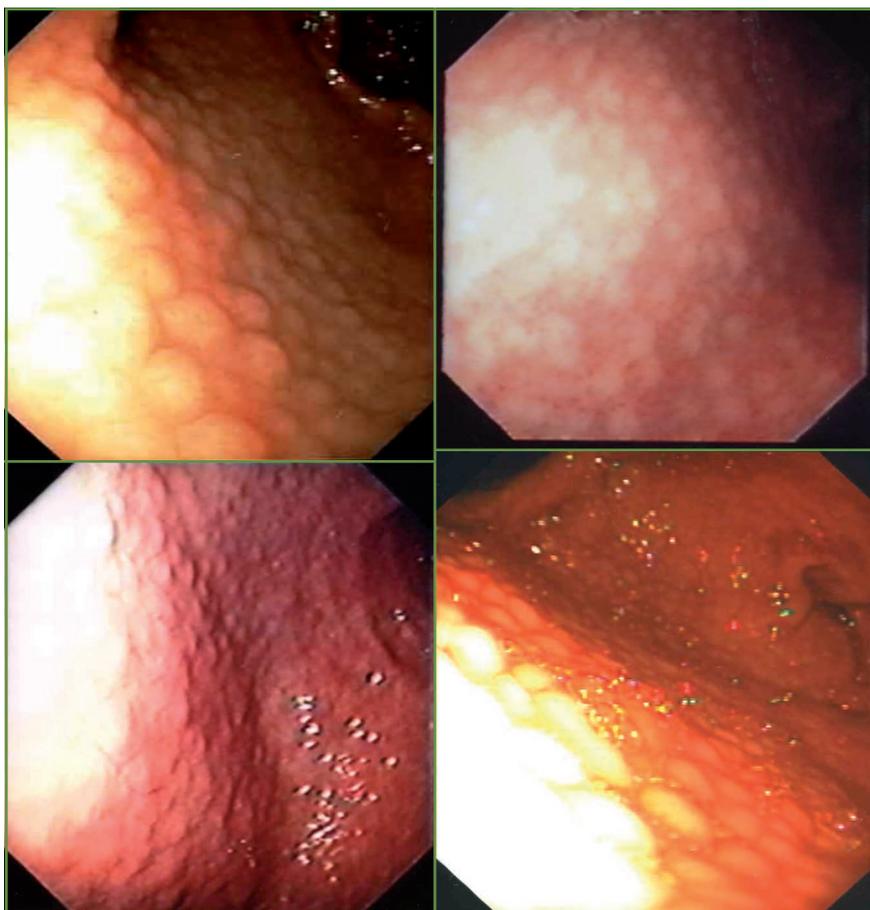


FIG. 1: Aspect nodulaire de l'antrum au cours d'une infection à *H. pylori* chez l'enfant.

de biopsies antrales et fundiques permet l'analyse anatomopathologique de la muqueuse gastrique, la mise en évidence d'*H. pylori* à l'examen anatomopathologique par des colorations spécifiques, et/ou à l'examen direct ou après culture. L'examen anatomopathologique des biopsies permet d'évaluer la gastrite associée à *H. pylori* et la recherche de complications exceptionnelles chez l'enfant telles que l'atrophie de la muqueuse gastrique et la métaplasie intestinale avec dysplasie. La mise en culture des biopsies gastriques permet la détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques testés (en particulier au métronidazole, à la clarithromycine et à l'amoxicilline). La recherche de la résistance du germe à certains antibiotiques peut également se faire à partir de la biopsie préalablement

fixée en utilisant l'amplification génique ou par hybridation *in situ* fluorescente (des sondes nucléotidiques fluorescentes permettent de détecter les mutations du germe déterminant la résistance à la clarithromycine et aux fluoroquinolones). Plusieurs techniques de PCR sont commercialisées mais aucune n'est encore remboursée par l'assurance maladie.

La réalisation de biopsies gastriques réalisée dans le cadre d'une suspicion d'infection à *H. pylori* doit être effectuée idéalement 4 à 6 semaines après l'arrêt de tout traitement antisécrétoire ou antibiotique qui peut diminuer la densité bactérienne.

Les biopsies permettent également de réaliser directement en salle

d'endoscopie un test rapide à l'uréase permettant une réponse colorimétrique en quelques minutes. Ce test rapide est basé sur l'existence d'une uréase très intense chez *H. pylori* qui va alcaliniser un milieu riche en urée et faire virer un indicateur colorimétrique. La modification de la couleur de l'indicateur dans un délai de 30 à 60 minutes indique la présence de la bactérie. L'avantage de ce test est sa rapidité, son inconvénient est son manque relatif de sensibilité chez l'enfant et le fait qu'il nécessite une biopsie supplémentaire. Ce test n'est pas fiable pour le contrôle de l'éradication d'une infection à *H. pylori* et n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

2. Sérologie

Comme chez l'adulte, l'infection à *H. pylori* chez l'enfant peut être mise en évidence par la recherche d'anticorps spécifiques. Les tests les plus fréquemment employés utilisent la méthode Elisa (*Enzyme linked immunosorbent assay*). Le taux des anticorps reste élevé pendant toute la durée de l'infection et diminue progressivement dans les quatre à six mois qui suivent l'éradication du germe. La sérologie ne peut être utilisée pour le suivi après traitement; elle reste en effet longtemps positive après éradication du germe, il faut attendre six mois à un an pour observer une décroissance significative du titre des anticorps. La sérologie n'a aucune place dans la pratique quotidienne et est donc réservée aux études épidémiologiques.

3. Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le test respiratoire est un test non invasif, simple à réaliser puisqu'il nécessite simplement deux recueils d'air expiré à trente minutes d'intervalle. Il utilise du ^{13}C , isotope stable non radioactif. Après ingestion, l'urée marquée est hydrolysée par *H. pylori* si celui-ci est présent dans l'estomac en NH_3 et $^{13}\text{CO}_2$. Le CO_2 marqué diffuse dans la circulation sanguine et s'élimine dans



FIG. 2 : Réalisation d'un test à l'urée chez l'enfant en utilisant un masque pour le recueil passif de l'air expiré.

l'air expiré où il peut être recueilli pour une analyse quantitative en spectrométrie par rapport à l'échantillon témoin. L'utilisation d'un masque respiratoire permet l'obtention d'un recueil passif de l'air expiré chez les plus petits comme chez l'enfant handicapé (fig. 2). Aucune étude de validation n'est cependant disponible chez l'enfant âgé de moins de 4 ans.

Actuellement, le test à l'urée marquée par le carbone 13 est la méthode de référence pour le contrôle de l'éradication [7]. Ce test, non invasif, permet d'éviter un nouvel examen endoscopique et doit être réalisé au moins quatre à six semaines après la fin du traitement d'éradication. Sa négativité indique l'éradication bactérienne. Deux tests respiratoires à l'urée marquée sont disponibles en ville. Les kits (Helicobacter test Infai® et Heli-kit®) peuvent être achetés sur prescription médicale en pharmacie, le recueil des échantillons, puis le dosage, peuvent être réalisés par un laboratoire privé d'analyses médicales.

4. Détection des antigènes bactériens dans les selles

Ces tests sont basés sur la mise en évidence d'antigènes solubles (polyclonaux ou monoclonaux) par une technique immuno-enzymatique dans les selles. Les études chez l'enfant ont montré de bons résultats pour le contrôle de l'éradication [8-9]. Ces tests se heurtent cependant aux difficultés du recueil

des selles chez l'enfant. Comme pour le test respiratoire, leur indication est donc limitée au contrôle d'éradication 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

La diminution de la sécrétion acide sous inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) provoque une baisse de la densité bactérienne (de même que la prise d'antibiotiques) et rend tous les tests diagnostiques, hormis la sérologie, moins sensibles. Il convient d'arrêter les IPP et/ou les antibiotiques au moins 15 jours avant leur réalisation.

Quel traitement de l'infection à *H. pylori*?

En l'absence d'antibiogramme, le traitement de première ligne de l'infection par *H. pylori*, recommandé par la Conférence de consensus de 1999, est l'association IPP-clarithromycine-amoxicilline ou IPP-métronidazole-amoxicilline (et IPP-clarithromycine et métronidazole, chez les sujets allergiques au bêta-lactamine) [10]. Cette trithérapie à base de clarithromycine était administrée pendant 7 jours. Le taux d'efficacité de ce traitement varie selon les études entre 66 et 75 %. La résistance aux antibiotiques est le facteur principal de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*, en particulier lié à l'apparition d'une résistance secondaire à la clarithromycine. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle, elle n'a jamais été retrouvée en France. Par contre, il existe un taux élevé de résistance des souches d'*H. pylori* à la clarithromycine (15 à 20 %); la résistance au métronidazole concernerait jusqu'à 60 % des souches. 8 % des souches sont à la fois résistantes à la clarithromycine et au métronidazole. Le taux de résistance élevé pourrait être lié à un niveau de consommation important d'antibiotiques chez l'enfant et de macrolides en particulier, justifiant l'intérêt de rechercher systématiquement une résistance par culture ou tests moléculaires avant la mise en route d'un traitement d'éradication [11].

REVUES GÉNÉRALES

Gastro-entérologie

POINTS FORTS

- ➔ La recherche d'une infection à *H. pylori* est justifiée essentiellement chez des enfants présentant une symptomatologie évoquant une maladie peptique.
- ➔ Le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez les enfants asymptomatiques n'est pas recommandé.
- ➔ La culture d'*H. pylori* est la méthode de référence pour identifier le germe. Son principal intérêt est de permettre la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.
- ➔ Le diagnostic initial de l'infection à *H. pylori* est basé soit sur la présence de *H. pylori* sur les coupes histologiques des biopsies gastriques, soit sur un test à l'uréase rapide positif, soit sur une culture positive.
- ➔ Les tests respiratoires à l'urée marquée au ¹³C et la recherche d'antigènes dans les selles sont considérés comme des tests non invasifs fiables pour contrôler l'éradication de l'infection à *H. pylori* chez l'enfant.
- ➔ Le traitement repose soit sur traitement triple (inhibiteur de la pompe à protons et 2 antibiotiques), soit sur un traitement séquentiel.

L'observance est un autre facteur prédictif d'échec du traitement. Quel que soit le traitement choisi, il est important d'insister auprès des parents et de l'enfant sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement, d'informer des effets secondaires potentiels de chaque traitement. Une efficacité optimale des IPP nécessite une double prise journalière, idéalement 30 à 60 mn avant les repas. Un anti-H2 peut être substitué à l'IPP en cas d'intolérance aux IPP.

En raison de la perte d'efficacité de la trithérapie au cours des dernières années, d'autres associations thérapeutiques, en particulier des quadrithérapies, ont été étudiées, associant amoxicilline-clarithromycine-métronidazole et IPP. Cependant, l'administration séquentielle de la quadrithérapie est plus efficace chez l'adulte comme chez l'enfant que l'administration concomitante de celle-ci. La thérapie séquentielle consiste à donner, pendant 5 jours, une association IPP et amoxicilline, suivie les 5 jours suivants de l'association IPP-clarithromycine-métronidazole.

Le récent consensus chez l'adulte recommande que dans les régions à taux élevé de résistance à la clarithromycine, supérieur à 15-20 %, cet antibiotique ne devrait pas être prescrit sans avoir testé sa sensibilité [12].

En présence d'un antibiogramme, il doit être proposé une bi-antibiothérapie adaptée à la sensibilité des germes pendant 7 jours associés à un IPP. En l'absence d'antibiogramme et en première ligne thérapeutique, peuvent être proposés soit l'association IPP-clarithromycine et amoxicilline ou IPP, métronidazole et amoxicilline, soit le traitement séquentiel associant pendant les 5 premiers jours un IPP (1 à 2 mg/kg/jour en 2 prises), amoxicilline (50 mg/kg/jour), et les 5 jours suivants IPP + clarithromycine (20 mg/kg/jour) et métronidazole (20 mg/kg/jour) en 2 prises quotidiennes.

Quel que soit le traitement choisi, le contrôle de l'éradication doit être systématique après au moins 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 14 jours après l'arrêt des IPP. Après échec du traitement d'éradication, il faut éviter tout traite-

ment probabiliste, éviter de prescrire les antibiotiques déjà employés dans les associations précédentes et réaliser une endoscopie digestive avec biopsies afin de déterminer les résistances bactériennes aux antibiotiques.

Bibliographie

1. BURUCOA C. Diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 814-815.
2. ERTEM D. Clinical Practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr*, 2012 [Epub ahead of print].
3. ASHORN M, RAGO T, KOKKONEN J *et al*. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: 646-650.
4. KALACH N, MENTION K, GUMBER *et al*. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics*, 2005; 115: 17-21.
5. QU XH, HUANG XL, XIONG P *et al*. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2010 21; 16: 886-896.
6. KOLETZKO S, JONES NL, Goodman KJ *et al*. *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 53: 230-243.
7. HINO B, ELIAKIM R, LEVINE A *et al*. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004; 39: 519-523.
8. GOSCINIAK G, PRZONDO-MORDARSKA A, IWASZCZAK B *et al*. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 36: 376-380.
9. LEAL YA, CEDILLO-RIVERA R, SIMON JA *et al*. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 52: 718-728.
10. Conférence de consensus sur *Helicobacter pylori*. Révision des conclusions et recommandations du groupe de travail. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999; 23: C95-104.
11. RAYMOND J, KALACH N, LAMARQUE D, BURUCOA C. *Helicobacter pylori*: états des lieux des résistances chez l'enfant et chez l'adulte. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 816-817.
12. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN CA *et al*. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report *Gut*, 2012; 61: 646-664.

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

CAS CLINIQUES

Pédo-psychiatrie

Arthur et le fantôme



→ C. JOUSSEMLE

PUPH Pédo-psychiatrie, Paris Sud,
Chef de service et Chef du Pôle
Enseignement – Recherche de la
Fondation Vallée, GENTILLY.

Arthur, 10 ans, est adressé à ma consultation par son pédiatre car, à la fin d'une consultation de suivi banal, celui-ci apprend que l'enfant dort encore dans le lit de sa mère et que son père dort dans sa propre chambre. Cela inquiète beaucoup le pédiatre qui, pour évaluer cette situation, propose une consultation pédopsychiatrique.

Biographie

Arthur est le dernier d'une fratrie de 3. Il a un frère de 18 ans et une sœur de 16 ans.

La maman est l'aînée de 8 enfants qu'elle a, en quelque sorte, élevés. En effet, sa mère, assez dépassée avec un mari très inexistant, lui a beaucoup délégué son rôle pendant des années. Cette grand-mère maternelle décède il y a 3 ans d'un cancer. C'est Madame qui la soigne pendant plus d'une année et reste auprès d'elle jusqu'à la fin.

Quand Madame en parle, elle s'écroule en sanglots ; on a l'impression que le décès s'est produit hier. Elle se rappelle tous les détails, les mimiques de sa mère, et garde l'image de son visage au moment de la mise en bière. D'ailleurs, elle n'a absolument pas voulu que ses enfants aillent à l'enterrement, même ses deux grands, car dit-elle *"C'était trop horrible !"*

Dans son discours, on a l'impression que cette mère lui a pris toute sa substance au cours de ces derniers mois de soins attentifs, mais aussi au cours de son enfance et de son adolescence, qu'elle n'a jamais vécu avec l'insouciance à laquelle ses frères et sœurs ont

eu droit. Elle répète : *"Il fallait bien faire ce que ma mère ne pouvait pas faire. Il n'y avait pas le choix, après moi il y a 3 garçons, alors..."*. Il est clair qu'elle garde avec sa mère un lien tellement contrasté et ambivalent. Du coup, elle a beaucoup de difficultés à entrer dans un processus de deuil. À l'écouter, on a même la dérangeante sensation qu'elle n'a absolument pas débuté ce processus malgré les 3 années passées depuis le décès de sa mère.

Depuis ses premières grossesses, Madame est assistante maternelle à domicile. Cela se passe très bien avec tous les enfants, et elle est reconnue dans la profession. Cependant, quand on discute un peu plus avant de sa vie en général, de sa santé par exemple, elle nous livre qu'elle a pris 10 kilos en 2 ans, qu'elle dort mal et qu'elle reste extrêmement triste dès qu'elle pense à sa mère. Seule la nourriture l'apaise un peu : *"Je mange des Chamallow pour oublier."* dit-elle. Elle nous livre aussi sa grande culpabilité : elle est persuadée qu'elle n'a pas pu faire ce qu'elle aurait voulu pour soigner sa mère à cause de ses propres enfants qui lui demandaient d'être avec eux. Elle se dit que si elle était allée vivre chez sa mère au moins 1 mois, elle aurait peut-être pu la sauver, ce qui la mortifie. Le tableau de dépression semble assez clairement établi chez cette dame, dépression qu'elle ne reconnaît pas et qui n'est pas traitée.

Le père d'Arthur est le 4^e de 7 enfants. Sa mère est décédée quand il était tout petit. Du coup, quand il a rencontré sa femme, il s'est beaucoup attaché à sa belle-mère qui était, dit-il, *"une forte femme"*. Elle travaillait dans une crèche, avec acharnement, car elle adorait son métier. *"Elle a aidé beaucoup de monde."* dit-il.

CAS CLINIQUES

Pédo-psychiatrie

Le grand-père maternel n'est quasiment jamais cité ni par l'un ni par l'autre.

Le décès de sa belle-mère a été pour lui très compliqué, et il pleure aussi en l'évoquant. Il dit: *"C'était tout à fait normal que ma femme soit mal, perdre une femme comme ça ce n'est vraiment pas facile."* Quand on lui demande s'il a vécu une douleur semblable – enfant – quand il a perdu sa propre mère, il s'écroule davantage mais dit *"qu'il ne s'en souvient plus"*. Il est clair que, pourtant, le deuil de sa belle-mère tellement investie réactive de façon déniée le deuil de sa propre mère, tellement douloureux qu'il reste totalement inaccessible psychiquement.

Monsieur est imprimeur et aime bien son métier. Il *"se lève tôt et rentre tard"* dit-il, car il est très investi dans son entreprise.

En parlant du symptôme d'Arthur, il dit qu'il n'a pas le cœur à le remettre dans son lit, et donc il préfère le laisser avec sa mère *"parce qu'ils ont l'air bien"*. *"C'est la vie."* nous explique-t-il en nous révélant qu'heureusement, une fois par semaine, son grand fils prend la place de sa femme, ce qui lui permet de la retrouver pour une nuit. *"On s'y est fait, c'est comme ça"*, conclut-il.

La grossesse d'Arthur a été désirée. L'accouchement s'est passé à terme sans problème, et le développement psychomoteur d'Arthur a été normal (marche à 12 mois, langage vers 2 ans et demi, propreté acquise sans difficulté vers 3 ans).

En revanche, Arthur a eu de multiples petits problèmes somatiques lorsqu'il était enfant: il a fait des bronchites asthmatiformes très tôt. À 1 an, il a un eczéma. Ensuite, un phimosis est diagnostiqué et il doit être opéré. Il fait également une mononucléose il y a 2 ans, qui le plonge dans une très grande fatigue pendant des mois. Enfin, un *"ver solitaire l'éreinte"* il y a 1 an. Depuis plusieurs années, Arthur

présente aussi des épisodes de douleurs abdominales et de céphalées en permanence. Il porte d'ailleurs des lunettes, mais *"ça ne change pas grand-chose"*.

Les parents résument la situation en disant: *"Pour Arthur, on est toujours inquiets."*

Bébé, il était *"sympathique et exigeant"*, dit la mère. *"Il fallait sans arrêt l'avoir à l'œil"* dit-elle, parce qu'il avait toujours un problème qui l'empêchait par exemple d'aller à l'école. Du coup, la mère d'Arthur a bien conscience qu'elle avait du mal à le *"lâcher"*. De ce fait, très vite, Arthur manifeste des angoisses de séparation: à l'entrée à l'école maternelle, à l'occasion de séjours en classe verte, etc. Elle me dit qu'il parle régulièrement à cette époque, mais encore aujourd'hui, d'angoisses de mort.

Une famille "catastrophe"

Le père me dit d'ailleurs qu'Arthur vit vraiment dans une *"famille catastrophe"*. En dehors de ses *"petits problèmes de santé"* et du décès de la grand-mère maternelle, le frère aîné a eu un accident de la voie publique entraînant un polytraumatisme grave il y a 2 ans. Il a dû subir de multiples opérations et une très longue rééducation. Après 1 an de traitement, il a pu reprendre ses études, mais a encore un certain retard sur un plan moteur. Récemment, il part en stage pour 1 an à l'étranger. Monsieur ne dit rien de plus, mais nous comprenons que, du coup, Monsieur ne peut plus *"profiter de sa femme une nuit par semaine"*.

Symptomatologie d'Arthur

Arthur est un jeune garçon agréable mais qui, pendant la consultation, reste très en retrait. Il finit par arriver à discuter des problèmes de séparation qu'il a depuis qu'il est tout petit, notamment quand il

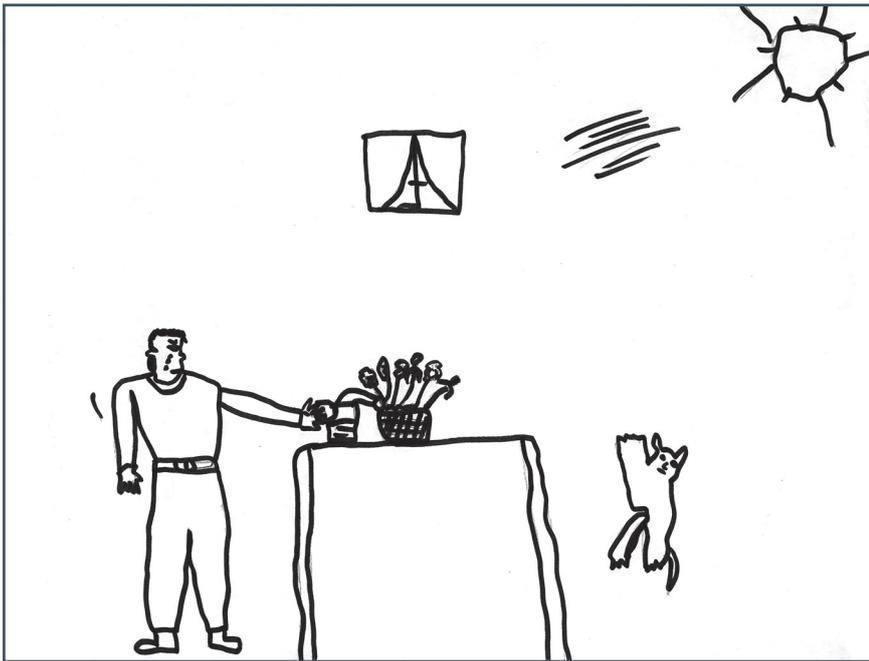
va à l'école. Il a toujours peur que sa mère ou son père soit malade et ne meure. Il a également peur que ses parents divorcent. Il a peur parfois de s'endormir, avec la crainte que quelqu'un vienne le tuer ou tuer ses parents. Il met en place des rituels pour essayer que ses idées s'aillent (lire une BD, écouter une certaine musique, etc.). Il a pensé à reprendre ses doudous, mais son père lui a dit qu'il était trop grand pour ça.

Quand je lui demande depuis combien de temps il ne dort plus dans son lit, il me dit tout de suite *"C'est depuis que mamie est morte."* Il m'explique qu'il se colle contre sa maman et que, peu à peu, avec ses jambes il a poussé son papa qui est tombé du lit une fois. Depuis, le père dort dans sa chambre.

Cela a commencé, dit-il, quand sa mère est partie 3 jours à la fin de la vie de grand-mère. Il s'est mis à dormir d'abord avec son grand frère puis avec son père pour se rassurer. Quand la mère est revenue, il s'est *"définitivement collé à elle"*, dit-il.

Il m'explique aussi que quand *"papa et maman veulent vraiment être ensemble"*, il va dormir avec son frère. Évidemment la situation est beaucoup plus compliquée depuis que le frère est parti en stage il y a 3 mois, puisqu'il refuse de dormir seul. Il est, à ce propos, intéressant de noter que c'est le moment que la mère a choisi pour évoquer ce symptôme avec le pédiatre.

Je demande à Arthur de dessiner ce qu'il veut. Il choisit de prendre le crayon noir et, à plusieurs reprises, gomme ce qu'il a dessiné en disant *"C'est nul!"* ou *"Non, c'est pas comme ça!"*. Il dessine finalement un garçon qui est chez sa grand-mère (**dessin 1**). Il arrose des fleurs pour aller les porter au cimetière, et il pleure. Dans un coin, il y a un chat. Quand je le questionne, il m'explique qu'il aime les chats. D'ailleurs, il adorait celui de sa grand-mère qui est mort très peu de



temps après elle. Il me dit “*On l’a enterré dans la même tombe qu’elle, on pouvait pas les séparer !*” **En dessinant, il pleure.**

Peu à peu, Arthur évoque en mots sa tristesse : il m’explique le fait qu’il n’a pas beaucoup d’intérêts aux choses en général, qu’il a peur de l’avenir. Il me raconte des rêves qui sont tristes. Il pleure souvent, dit-il, sans qu’il puisse en parler à ses parents de peur de les inquiéter trop : “*Et puis maman, elle est déjà assez triste comme ça !*” conclut-il. Il m’exprime aussi des difficultés de concentration qui font que, cette année, il n’a pas de bons résultats scolaires alors qu’ils étaient très bons les années précédentes. Il craint même parfois d’aller à l’école, a peur des autres, ou bien des transports.

Un syndrome anxio-phobique et dépressif apparaît donc très clairement dans la consultation. On a l’impression qu’il est lié à une identification au deuil maternel non fait. Parallèlement, Arthur est coincé dans une position œdipienne qu’il ne peut absolument

pas quitter puisqu’elle étaye sa mère et que son père l’accepte.

Entretien familial

Quand nous évoquons tout cela en famille, tout le monde pleure ! Dans cette ambiance douloureuse pour tous, nous décidons de mettre en place une thérapie de soutien pour la mère, pendant environ 1 année, qui lui permet peu à peu d’élaborer son deuil. Du coup, son mari reprend mieux sa position de père et, grâce au départ du frère, parvient à affirmer d’avantage sa place pour dormir avec sa femme. Arthur retrouve un doudou après que j’ai expliqué que parfois “*la fin justifie un temps les moyens*”, remet une nouvelle lampe à côté de son lit et, en 2 mois, accepte de réintégrer progressivement sa chambre.

Il investit très bien une thérapie psychomotrice et de relaxation qui, en premier lieu, lui permet d’habiter mieux son corps, de verbaliser des affects en lien avec un sentiment corporel de fragilité,

puis d’évoquer des angoisses de mort liées au cancer de sa grand-mère et de tout ce qu’il a vécu à ce moment difficile de sa vie.

Conclusion

La dépression maternelle organisée autour d’un deuil prolongé, une fois traitée, permet la remise en route d’une dynamique familiale positive. L’étayage du père, fragilisé, au moment du décès de sa belle-mère “adorée”, par la réactivation du deuil maternel vécu dans son enfance, lui permet de reprendre un peu de place au lieu de capituler devant son fils.

Pour dépister un trouble parental responsable d’un déséquilibre familial empêchant chaque parent de garder sa fonction parentale, et donc l’enfant de se développer confortablement, il faut porter un regard à la fois sur la symptomatologie mise en avant par la famille et sur l’histoire transgénérationnelle de celle-ci. Seule cette analyse psychopathologique, précise et diversifiée, permet de mieux comprendre les enjeux du symptôme présenté par l’enfant, et ce quel qu’il soit.

Dans notre cas, Arthur, grâce à une prise en charge individuelle – étayée par celle de la maman – peut se réinscrire dans une dynamique de développement qui lui permet d’entrer dans l’adolescence progressivement et suffisamment confortablement.

Bibliographie

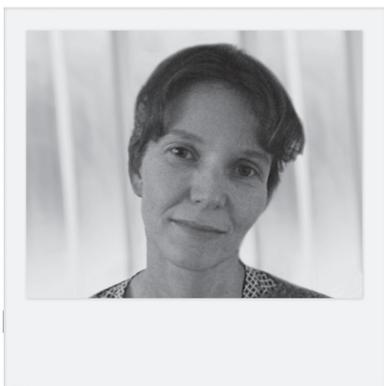
MILLE C, BENOÎT A. Démarche clinique en psychiatrie de l’enfant : consultation et examen clinique. In : “*Psychiatrie de l’enfant*”, DANION-GRILLIAT A, BURSZEJN CL, Lavoisier, Coll. Médecine – Sciences. Saint Juste La Pendue, 2011. p. 90-96.

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

REPÈRES PRATIQUES

Dermato-pédiatrie

Savoir reconnaître l'œdème aigu hémorragique du nourrisson



→ **N. BODAK**
Dermatologie
Pédiatrique, Centre
Médical Spécialisé
de l'Enfant et de
l'Adolescent, PARIS.
Service de Dermatologie
Hôpital Necker-Enfants
Malades, PARIS.

L'œdème aigu hémorragique du nourrisson (OAHN) est une vascularite bénigne survenant spécifiquement chez le nourrisson. Le diagnostic est clinique devant une présentation très caractéristique. Le début est toujours brutal et inquiétant ; les lésions cutanées sont impressionnantes, ce qui contraste avec un état toujours conservé. Les atteintes extracutanées sont rares, transitoires et sans gravité. La guérison est spontanée, sans séquelles. Pour certains, l'OAHN est une forme précoce et bénigne du purpura rhumatoïde.

L'âge moyen de survenue est de 11 mois ; 80 % des enfants ont entre 6 et 24 mois [1]. Il existe une nette prédominance chez les garçons qui représentent environ 70 % des patients. Dans 75 % des cas, l'OAHN est précédé par un épisode infectieux, dont la majorité sont des infections bénignes des voies respiratoires, ou par une vaccination.

Le début est toujours aigu avec l'apparition rapide de macules purpuriques (*fig. 1, 2, 3*) ou ecchymotiques (*fig. 4*) arrondies, typiquement en cocarde de 1 à 5 cm, symétriques. Elles affectent les membres inférieurs, les extrémités, le siège et le visage, plus particulièrement les oreilles, les joues et les paupières. Le purpura est plus rarement pétéchial ou réticulé ; il est exceptionnellement nécrotique. Les atteintes muqueuses sont rares à type de pétéchies de la muqueuse buccale [1]. Les lésions purpuriques s'associent à un œdème cutané ferme, ne prenant pas le godet, souvent doulou-



FIG. 1, 2 ET 3.

POINTS FORTS

- ➔ Début brutal
- ➔ Chez un nourrisson en bon état général.
- ➔ Macules purpuriques en cocarde et œdème sur les extrémités et le visage.
- ➔ Atteintes viscérales rares, bénignes et transitoires (mais 2 cas d'invagination intestinale aiguë).
- ➔ Guérison spontanée en 1 à 3 semaines sans rechute.



FIG. 4.

reux, bien visible sur le visage et les extrémités. On l'observe parfois aussi sur les organes génitaux des garçons. Une fièvre modérée est présente dans la moitié des cas [1]. L'état général est toujours conservé malgré la fièvre et l'importance des lésions cutanées. Ce contraste est d'ailleurs un des éléments du diagnostic. Les lésions disparaissent spontanément en 1 à 3 semaines (moyenne 12 jours), en passant par les couleurs de la biligénie locale. Il peut y avoir plusieurs poussées. Aucun traitement n'est nécessaire, car aucun ne modifie l'évolution spontanée [2, 3].

Les atteintes extracutanées sont rares. Elles concernent moins de 10 % des enfants. Des douleurs abdominales et des arthralgies ont été rapportées. Il existe néanmoins deux cas d'invagination intestinale aiguë contemporaine d'un OAHN [1]. Les atteintes rénales décrites sont toujours légères et transitoires ; elles se résolvent spontanément en une à trois semaines. Il s'agit d'hématurie microscopique ou de protéinurie modérée. Aucun cas d'hypertension artérielle ni d'insuffisance rénale n'a été rapporté [1, 3]. Il n'y a pas non plus de rechute au décours.

Le diagnostic de l'OAHN est clinique. La biologie sanguine n'est pas spécifique. La VS et la CRP sont le plus souvent normales. On peut retrouver une hyperleucocytose modérée. La biopsie cutanée n'est pas indispensable. Elle montre une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux de petits calibres du derme avec un dépôt d'IgA en immunofluorescence directe dans 25 % des cas.

Le principal diagnostic différentiel est celui du purpura rhumatoïde (PR). En effet, un purpura fulminans ou un syndrome de Kawasaki sont facilement écartés devant le bon état général de l'enfant. Les cocardes de l'érythème polymorphe ne sont pas purpuriques. Enfin, l'urticaire hémorragique est constituée de macules purpuriques ou ecchymotiques, très volontiers annulaires mais toujours caractéristiques d'une urticaire par leur caractère mobile fugace et migrateur.

Le PR et l'OAHN sont deux vascularites leucocytoclasiques. Pour certains, l'OAHN serait une forme précoce et bénigne du PR alors que pour d'autres il s'agirait de deux maladies bien distinctes [3, 4]. En pratique, bien que quelques rares enfants présentent des formes cliniques frontières entre les deux syndromes, les caractéristiques cliniques du PR et de l'OAHN sont nettement différentes. Le PR touche des enfants plus grands, en général de plus de 3 ans. Les lésions du PR sont plus polymorphes, papuleuses et infiltrées, elles affectent surtout les membres inférieurs et épargnent le visage. Au cours du PR, les atteintes viscérales sont fréquentes et font partie des symptômes ; la durée moyenne est de 30 jours avec des rechutes fréquentes, alors qu'elle est de 12 jours sans jamais de rechute au cours de l'OAHN [3].

En conclusion, il faut connaître l'OAHN du nourrisson pour pouvoir faire ce diagnostic rapidement. Cela permet de rassurer, de ne pas entreprendre d'examen complémentaires ou de traitements inutiles et de ne pas s'engager dans une surveillance au long cours sans objet.

Bibliographie

1. FIORE E, RIZZI M, RAGAZZI M *et al.* Acute hemorrhagic edema of young children (cokade purpura and edema): a case serie and systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2008 ; 59 : 684-695.
2. SAVINO F, LUPICA MM, TARASCO V *et al.* Acute hemorrhagic edema of infancy: a troubling cutaneous presentation with a self-limiting course. *Pediatr Dermatol*, 2012. [Epub ahead of print]
3. LEGRAIN V, LEJEAN S, TAIEB A *et al.* Infantile acute hemorrhagic edema of the skin: study of ten cases. *J Am Acad Dermatol*, 1991 ; 24 : 17-22.
4. SARAÇLAR Y, TINAZTEPE K, ADALIOĞLU G *et al.* Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI) — a variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol*, 1990 ; 86 : 473-483.

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