

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Immunité et risque d'asthme chez des enfants vivant dans différents types de fermes

STEIN M *et al.* Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med*, 2016;375:411-421.

La susceptibilité à développer des allergies ou un asthme dépend en partie de facteurs génétiques, mais l'augmentation de la prévalence de ces maladies dans les pays industrialisés suggère l'implication de facteurs environnementaux. Cela a déjà été illustré par des travaux épidémiologiques réalisés en Europe centrale, qui montraient que les enfants élevés dans des fermes au contact des animaux avec une exposition microbienne importante étaient protégés contre un asthme et des allergies. Cependant, les effets de ces facteurs environnementaux sur la réponse immunitaire n'ont pas été bien définis.

Le but de cette étude est de comparer deux populations d'enfants vivant dans deux types de fermes différents, les Amish et les Huttérites. Ces deux populations sont isolées, originaires d'Europe, avec un style de vie assez similaire: fratrie nombreuse, taux de vaccination élevés, allaitement maternel prolongé, contact avec les animaux et peu d'exposition au tabac. Cependant, les pratiques fermières des Amish restent très traditionnelles, alors que les Huttérites vivent dans des fermes industrialisées. La prévalence de l'asthme chez les enfants amish est de 5,2 % *versus* 21,3 % chez les Huttérites.

En 2012, 30 enfants amish de 7 à 14 ans et autant de Huttérites ont été appariés sur l'âge et le genre. Leur profil immunitaire a été étudié ainsi que le microbiome des échantillons de poussières développés dans les maisons. Ces derniers ont été inoculés à un modèle expérimental de souris asthmatique allergique pour évaluer leur réponse immunitaire et respiratoire.

Aucun enfant amish ne souffrait d'asthme contre 6 chez les Huttérites. Le taux d'IgE contre les allergènes communs était significativement inférieur chez les Amish par rapport aux Huttérites, et cela en dépit de similarités génétiques ancestrales entre les deux populations. Des endotoxines étaient retrouvées dans les 20 maisons testées, mais leurs taux étaient 6,8 fois plus élevés dans les maisons amish ( $p < 0,001$ ). Au niveau immunitaire, les enfants amish avaient en proportion des neutrophiles augmentés, avec une expression de marqueurs signant une sortie récente de la moelle osseuse (CXCR4, CD11b) et des éosinophiles diminués en comparaison des Huttérites. Ces différences étaient reflétées par le profil d'expression des gènes de ces cellules. Une partie des gènes surexprimés dans les leucocytes des Amish concernait la voie du TNF- $\alpha$  et l'IRF7, deux protéines impliquées dans l'immunité innée aux réponses aux stimuli bactériens. Les taux médians de 23 cytokines obtenues dans le surnageant

des leucocytes des patients en culture, stimulés par des lipopolysaccharides, étaient plus bas chez les Amish par rapport aux Huttérites.

L'administration intranasale de poussière des maisons huttérites à des souris prédisposées pour un asthme allergique montrait une augmentation des éosinophiles bronchiques et une hyperréactivité bronchique, alors que l'administration de poussière des maisons amish à ces mêmes souris les protégeait des symptômes. Ce bénéfice s'annulait pour les souris déficientes en MyD88, molécule impliquée dans l'immunité innée.

Même si le nombre de patients est faible, ce travail démontre qu'en dépit de facteurs génétiques ancestraux similaires et d'un mode de vie identique, les Amish et les Huttérites ont une prévalence d'asthme allergique différente. L'utilisation de pratiques fermières traditionnelles chez les Amish, responsable d'un environnement microbien plus riche, expose à un faible taux d'asthme dû en partie à un profil immunitaire particulier, impliquant majoritairement les voies de signalisation de l'immunité innée. Une meilleure compréhension de la voie de l'immunité innée impliquée pourrait conduire aux développements de stratégies préventives de l'asthme.

### Application de timolol maléate en topique sur les hémangiomes infantiles

PÜTTGEN K *et al.* Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 2016;138: in press.

La majorité des hémangiomes infantiles (HI) prolifèrent, se stabilisent et régressent spontanément. Cependant, dans certains cas, la localisation et la taille de l'HI nécessitent un traitement pour prévenir une défiguration, une atteinte fonctionnelle ou une complication systémique. Le propranolol oral a été approuvé dans cette indication. Quelques cas cliniques et petites séries ont rapporté une efficacité des  $\beta$ -bloquants en topique comme le timolol maléate (TM) dans le traitement des HI peu importants, mais une réelle efficacité et la survenue d'effets indésirables restent à évaluer.

Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité, les facteurs prédictifs d'une réponse et la tolérance au TM local dans le traitement des HI.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique impliquant neuf centres de dermatologies pédiatriques internationales, entre janvier et novembre 2014. Pour que les enfants soient inclus, les HI devaient avoir été traités pendant au moins 30 jours. Les données démographiques, les caractéristiques des HI, la formule de TM utilisée et son dosage étaient recueil-

lis. La réponse au traitement était évaluée en utilisant des échelles visuelles de couleur (*Visual analog scales for color* [VAS-C]) et des échelles de taille, extension, volume (*Visual analog scales for size, extent, volume* [VAS-SEV]) selon un score s'échelonnant de -100 à 100. Un changement du score d'au moins 10 % par rapport à l'initiation du traitement était considéré comme une réponse.

Parmi les 731 enfants inclus, on observait une prédominance féminine (ratio 2,65:1), et 41,2 % avaient moins de 3 mois au début du traitement. La majorité des HI (80,1 %) était située au niveau de la tête et du cou. Ces HI étaient localisés dans 80,1 % des cas, segmentaires dans 11,2 % et de morphologie indéterminée dans 8,7 %. La majorité d'entre eux avait un aspect superficiel (56,1 %). L'indication à la mise en place d'un traitement local était le risque de défiguration par un traitement physique (73,3 %), le risque d'ulcération (18,9 %) et la localisation périorbitaire (12,6 %). Une ulcération était notée avant le début du traitement dans 5,6 % des cas. La durée moyenne du traitement au moment de l'inclusion était de 9,47 mois. La plupart des patients (85,1 %) avaient reçu le timolol maléate à 0,5 % et appliquaient deux gouttes par jour, alors que dans 15 % des cas plus de 4 gouttes par jour étaient prescrites.

Quels que soient l'âge et la durée du traitement, on observait une meilleure réponse sur les échelles VAS-C par rapport aux VAS-SEV. Après 6 à 9 mois de traitement, 92,3 % des patients avaient une amélioration de plus de 10 % par rapport à l'échelle initiale VAS-C, 6 % n'avaient aucun changement et 1,7 % une aggravation. Pour les échelles VAS-SEV, 76,6 % des HI s'amélioraient, 18,1 % restaient identiques et 5,4 % s'aggravaient. Chez les enfants dont le traitement avait débuté avant l'âge de 3 mois, une réponse similaire était observée.

Les modèles à effets mixtes montraient que plus l'utilisation du TM était prolongée, plus l'amélioration était marquée; une augmentation du traitement de 1 mois améliorait la VAS-C de 3,9 % et la VAS-SEV de 3,8 %. De même, l'épaisseur initiale de l'HI était un facteur prédictif de réponse au traitement pour les échelles VAS-C ( $p = 0,008$ ) et VAS-SEV ( $p = 0,008$ ). Enfin, le score des échelles VAS était significativement affecté par le type d'HI avec de meilleurs résultats pour les HI superficiels par rapport aux mixtes et aux profonds. En revanche, les scores n'étaient pas affectés par la localisation ou la présence d'une ulcération. Pour 7,3 % des enfants, un traitement par  $\beta$ -bloquants était associé. L'âge inférieur à 3 mois, la profondeur de l'HI et sa forme mixte étaient des facteurs prédictifs de l'indication à un traitement systémique associé. Avec le TM, des effets indésirables étaient rapportés chez 3,4 % des enfants, essentiellement une irritation locale. Aucun effet cardiovasculaire n'était noté.

Ce travail met en évidence que le TM utilisé en topique est bien toléré chez l'enfant, et qu'il peut être recommandé dans le traitement des HI comme alternative aux  $\beta$ -bloquants oraux, notamment si ceux-ci sont fins et superficiels; un traitement prolongé semble plus intéressant, surtout pour atténuer la couleur de l'HI.

J. LEMALE

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