

Avis important : le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques



Une solution efficace pour les troubles digestifs associés

Amélioration globale du **confort digestif** chez

98%

des nourrissons présentant au moins **2 troubles digestifs****

DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

* Fructo-oligosaccharides/Galacto-oligosaccharides.

** Source résultat d'enquête :

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une formule infantile épaissie et contenant des fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides en cas de troubles digestifs associés du nourrisson de moins de 6 mois : résultats d'une enquête observationnelle réalisée par NESTLÉ NIDAL sur 1127 nourrissons, Assathiany et al., Médecine & Enfance Mai-Juin 2016, Volume 36, supplément au Numéro 5-6.

Nestlé Nidal[®] Plus



Les troubles digestifs : un motif de consultation fréquent¹

► **Une solution efficace** pour les troubles digestifs associés



Amidon

- **Limite** les rejets de lait²

Formule épaisse à l'amidon :
2g/100ml



Fibres
FOS/GOS*

- **Contribuent** au transit intestinal³ pour le confort digestif

- Fibres FOS/GOS* : 0,4g/100ml

- Lactose :
-25%** vs NESTLÉ NIDAL 1

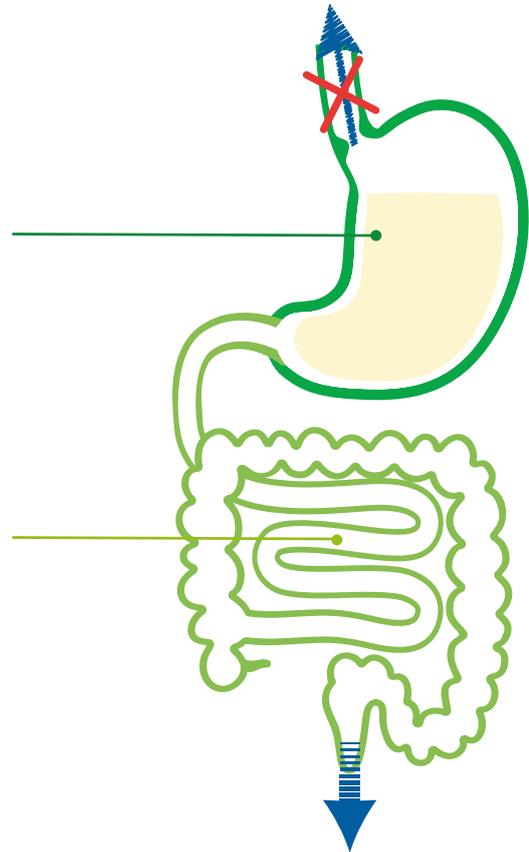


Lactose
-25%

- **Et aussi...**

des protéines ajustées***

des oméga 3 (AAL)***



* Fructo-oligosaccharides/Galacto-oligosaccharides. **Dans la formule NESTLÉ NIDAL Plus 1. ***Conformément à la réglementation.

1. Enquête observationnelle : prévalence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux chez les nourrissons vus en médecine générale. Médecine & enfance, volume 34, n°1, supplément janvier 2014.

2. Chevalier et al. intérêt d'une nouvelle préparation infantile dans la prise en charge des régurgitations du nourrisson. Arch de Ped 2009; 16:343-352.

3. Vivatvakin B. Effect of a whey-predominant starter formula containing LCPUFAs and oligosaccharides (FOS/GOS) on gastrointestinal comfort in infants. Asia Pac J Clin Nutr 2010; 19.

Avis important : le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques.

Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

réalités

■ Mensuel
Novembre 2017

n° 215

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2017 ?



A woman with brown hair, wearing blue scrubs, is holding a newborn baby wrapped in a white blanket. She is looking down at the baby with a gentle smile. The background is a plain, light-colored wall.

SYNAGIS®
PALIVIZUMAB

SOLUTION PRÊTE À L'EMPLOI

Gagner du temps, c'est pouvoir en donner.*

Synagis® est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (RCP Synagis®). Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr (Avis du 05/04/2017). Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de Synagis® disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et dans la rubrique "médicaments phares" du site internet <http://www.abbvie.fr>

abbvie * Par rapport à Synagis® poudre et solvant, le gain de temps ne doit pas être le seul critère de prescription

I Hommage



P. REINERT

Hommage à Philippe Reinert

R. COHEN
CHI, CRÉTEIL,
Unité petits nourissons, CRÉTEIL,
ACTIV, SAINT-MAUR.

En écrivant ces quelques lignes à la mémoire de Philippe, décédé le 7 août 2017 dans sa quatre-vingtième année, les premiers mots qui me viennent à l'esprit sont ceux d'une chanson de Jacques Brel "... *Y en a qui ont le cœur si large, qu'on en voit que la moitié...*".

Toutes les personnes qui ont fréquenté Philippe connaissaient ses exceptionnelles qualités intellectuelles et humaines : gentillesse, empathie, bienveillance, intelligence, ouverture aux autres, ouverture au monde, ouverture d'esprit, curiosité, enthousiasme, optimisme. Ces expressions favorites en étaient d'ailleurs les témoins : "*J'ai un scoop*", "*J'ai ressuscité un malade*", "*Vas-y, fonce*". Quant à sa gentillesse légendaire, la seule crainte que pouvait inspirer Philippe à ses élèves n'était autre que celle de le décevoir, peut-être. Nos failles, nos erreurs, il avait la délicatesse de ne pas les souligner ; on les ressentait, en creux, à sa façon de ne pas contredire.

Je voudrais insister ici sur deux autres singularités remarquables de Philippe :

>>> La première est l'esprit d'innovation dont il a fait preuve tout au long de sa carrière. Nombreuses sont les situations cliniques dans lesquelles Philippe a fait preuve d'inventivité, de créativité, d'originalité en étant le premier en France et parfois même dans le monde, à proposer un nouveau traitement ou une nouvelle prise en charge, mais jamais sans raison justifiée. Je ne peux ici tout lister, mais peut-être vous citer quelques exemples marquants.

Philippe a été le premier à utiliser les quinolones en pédiatrie (nous étions en 1983...), alors que ces molécules étaient contre-indiquées chez l'enfant. Il avait très vite repéré qu'elles pouvaient se révéler utiles dans quelques situations. De même, de retour d'un congrès, devant les succès décrits obtenus par les macrolides dans la panbronchiolite oblitérante (maladie fréquente au Japon), il proposa de traiter les mucoviscidoses avec de l'azithromycine en... 1990. Je ne parlerai pas non plus ici de ses essais divers et multiples de corticothérapie dans des maladies inflammatoires, de même de la colchicine... je n'en ai pas la compétence.

Non seulement doté de ce don d'innovation en matière de traitement, Philippe Reinert présentait également le besoin d'adapter notre organisation professionnelle tant à l'hôpital qu'en ville. C'est ainsi qu'il a été le premier en France à prôner l'importance fondamentale d'un référent antibiotique au sein d'un hôpital (1987 !!!) ainsi que de la mise en place de la recherche clinique ambulatoire (1988). Je ne peux nier ici l'influence directe que cela a eu sur ma propre carrière professionnelle.

I Hommage

Philippe n'était pas qu'un moteur à idées : il était à l'écoute, toujours ouvert aux propositions de ses collaborateurs et, en presque quarante années de collaboration, il a toujours soutenu les idées et les projets que j'ai pu lui soumettre.

>>> Sa seconde singularité, et non la moindre, est la manière dont il a influencé le cours de la vie professionnelle (et pas que) de nombre d'entre nous. Philippe rayonnait plus par son exemple que par des conseils. Cela nous inspirait, nous guidait vers ce que l'on avait envie d'être, vers ce qu'il fallait être. Même ses rares défauts, sa gentillesse qui souvent l'empêchait de dire non ou de refuser des situations inadéquates, a permis à un certain nombre d'entre nous de nous construire et d'édifier notre exercice professionnel.

Il avait un cœur si large que nous avions le sentiment d'y avoir chacun une place, quel que soit qui nous étions.

J'ai rencontré Philippe en 1978, lors de mon deuxième semestre d'internat en pédiatrie dans le service de Jean Canet (dont je salue ici la mémoire, Jean étant décédé aussi cette année). Immédiatement, un courant d'une intensité incroyable est passé entre nous, et il m'a proposé de revenir 4 ans plus tard comme chef de clinique chez lui. Après mon clinicat, étant parti comme PH mi-temps sous d'autres cieus, Philippe m'a rappelé pour me proposer d'avoir, au sein de l'hôpital (pas au sein du service), le rôle de "conseiller" en antibiothérapie. On dirait dans les textes actuels "réfèrent antibiotiques" et "*antibiotic stewardship*"... faire de la prose sans le savoir n'empêchait pas de faire de la bonne prose. Plus tard, lorsque France de La Roque a été nommée PH, avec comme rôle exclusif de ne s'occuper que des protocoles cliniques au sein du service, Philippe nous a beaucoup soutenus pour créer notre groupe de recherche ambulatoire, dont il était très fier. Ce groupe de recherche est aujourd'hui l'un des plus productifs dans le monde en termes de recherche en pathologies infectieuses communautaire et en vaccinologie. Lorsque Claire-Anne Siegrist a proposé de nous aider à créer InfoVac France, Philippe a été le premier encore à être à nos côtés et à participer à cette aventure.

Depuis l'annonce de ton décès Philippe, nous avons tous le sentiment d'être orphelins.

Comme l'a écrit récemment François Corrad :

– "*Si des parents adoptent des enfants, la réciproque est possible*". Philippe est pour nous un Père d'adoption. Ceux, en qui ses règles de vie, ses convictions résonnent, sont solidaires, même plusieurs années plus tard, pour s'apparenter à cette famille fondée sur ces valeurs.

– "*Cette humanité nous a construit, dépassant le cadre de notre métier, imprimant des valeurs qui font ce que nous sommes*".

Pour finir ces quelques mots à la mémoire de Philippe, deux pensées me viennent à l'esprit : l'une pour tous ces enfants qu'il a soignés et aimés et l'autre pour sa famille qui a dû le partager avec tout ce monde.



19^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 22 mars 2018
Dermatologie pédiatrique
sous la présidence du
Pr Franck Boralevi
(Bordeaux)
- Vendredi 23 mars 2018
**Le pédiatre face aux
polémiques de santé**
sous la présidence du
Pr Denis Devictor (Bicêtre)

JEUDI 22 MARS ET VENDREDI 23 MARS 2018

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES



Mises au point interactives

8 h 30
–
12 h 30**Modérateur : L. Martin**

- Psoriasis de l'enfant : des formes atypiques aux nouvelles thérapeutiques *E. Mahé*
- Dermatoses du nouveau-né : quand s'inquiéter et quand rassurer ? *S. Barbarot*
- Dermatite atopique et allergie : quel est le véritable lien ? *F. Boralevi*
- Naevus de l'enfant : de la physiopathologie aux conseils pratiques *L. Martin*

Questions flash

14 h 00
–
17 h 30**Modérateur : S. Barbarot**

- Un traitement préventif de l'eczéma par les dermocorticoïdes est-il possible ? *S. Barbarot*
- Traitement des hémangiomes par bêtabloquants : quelle surveillance en médecine ambulatoire ? *O. Boccara*
- Quand s'inquiéter devant un angiome plan ? *O. Boccara*
- Les nouveaux exanthèmes : comment les reconnaître ? *N. Bodak*
- Comment reconnaître les pathologies unguéales les plus fréquentes ? *N. Bodak*
- Maladie de Kawasaki : que nous apportent les nouvelles découvertes physiopathologiques ? *I. Koné Paut*
- Comment prendre en charge une gale du nourrisson ? *S. Mallet*
- Que faire devant un enfant qui se plaint de perdre ses cheveux ? *S. Mallet*
- Comment traiter une urticaire chronique ? *A. Duriez-Lasek*
- Erythèmes fessiers du nourrisson : pourquoi sont-ils rarement dus à une mycose ? *A. Duriez-Lasek*
- Comment reconnaître un déficit en zinc devant une dermatose ? *E. Mahé*
- Syndrome de Frey : comment éviter de le confondre avec une allergie alimentaire ? *F. Boralevi*

Questions aux experts

17 h 30
–
18 h 00**Modérateur : F. Boralevi**

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

18 h 00
–
19 h 00

Messages clés : Gynécologie de l'adolescente

C. Pienkowski

VENDREDI 23 MARS 2018
POLÉMIQUES DE SANTÉ

Sous la présidence du Pr D. Devictor

DPC 2

Mises au point interactives

8 h 30
–
12 h 30

Modérateur : D. Devictor

- La médecine du soupçon *D. Devictor*
- Extension des vaccins obligatoires : comment gérer les refus ? *E. Grimpel*
- Perturbateurs endocriniens : quels risques réels pour la santé ? *C. Bouvattier*
- Le pédiatre de ville est-il amené à disparaître ? *B. Chabrol*

Questions flash

14 h 00
–
17 h 45

Modérateurs : B. Delaisi, P. Tounian

- Polémique autour de valproate de sodium : aurait-elle pu être évitée ? *B. Chabrol*
- Écrans et développement : les écrans sont-ils réellement le problème ? *M.-F. Le Heuzey*
- Méthylphénidate et TDAH : utile ou délétère ? *M.-F. Le Heuzey*
- Rythmes scolaires : forcément polémiques ? *M.-F. Le Heuzey*
- Situations médicales "polémiques" : 1 ou 2 signatures parentales ? *D. Devictor*
- Certificats médicaux : quels pièges éviter ? *D. Devictor*
- Plagiocéphalies : doit-on traiter ? *P. Mary*
- Anatomie normale jugée comme une déformation des membres inférieurs : comment ne pas se tromper ? *P. Mary*
- Conséquences respiratoires de la pollution : doit-on fuir les villes ? *B. Delaisi*
- Végétalisme chez l'enfant : que doit faire le pédiatre pour éviter les carences ? *P. Tounian*
- Hypersensibilité au gluten : comment distinguer l'allégué et le réel ? *P. Tounian*
- Pourquoi la France est-elle devenue vaccinophobe ? *E. Grimpel*

Questions aux experts

17 h 45
–
18 h 30

Modérateur : D. Devictor

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

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE L'ADULTE, DE L'ADOLESCENT ET DE L'ENFANT À PARTIR DE 1 AN.
Levemir® n'est pas remboursé chez l'enfant de 1 à 2 ans à la date du 04/07/2016
(demande d'admission à l'étude).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Levemir® Le contrôle en action

1 injection par jour,
en association aux ADO
chez les patients adultes
diabétiques de type 2



Levemir® FlexPen®



Retrouvez
l'essentiel
de Levemir®

Veuillez consulter le résumé des caractéristiques produit disponible sur la base
publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

I Billet du mois

Lire, Écrire, Compter Et Respecter

Notre ministre de l'Éducation nationale a adjoint au triple objectif à atteindre pour TOUS les enfants du CP : lire, écrire, compter, une quatrième perspective des plus louables : respecter autrui.

Lire, écrire, compter : des "Savoirs connaissances" et du Savoir-faire...
Respecter autrui : du "Savoir-être" ... avant tout.

Quelques voies pourraient être encouragées pour guider les enfants du CP vers l'acquisition de la valeur respect.

Les enfants aiment qu'on leur raconte des histoires...

Celles-ci dépassant les limites du "ne fais pas à autrui ce que tu ne voudrais pas qu'on te fasse" pourraient inclure des interrogations susceptibles de les conduire "au meilleur choix moral". Approche imperceptible par nos petits philosophes d'une démarche éthique.

Et de la découverte des vertus de l'Écoute.

Et du Respect.

Les enfants aiment le jeu.

Celui-ci s'exalte au sein des activités physiques sportives dès cet âge où l'esprit d'équipe et du jeu collectif se construit peu à peu.

Avec le sport, s'il est accessible à tous, se précisent les valeurs que sont l'obéissance à des règles et la reconnaissance pour soi-même... comme pour les autres du prix inestimable du respect d'autrui.

Les enfants aiment entrer dans l'Imaginaire.

Entre rêves et réalités, les jeux de rôle, l'initiation théâtrale précoce, voire lorsque "la parole" devient insuffisante ou ne parvient plus à se libérer, le mime qui se substitue à elle... et souvent l'amplifie, permettent d'accéder à la compréhension de l'autre, tout en évitant la confusion.

Ce que les adultes peuvent appeler : Empathie... et Respect.

Lire, Écrire, Compter,

Des compétences à acquérir pour tous les enfants à l'âge du CP :

Un engagement politique à honorer...

Respecter autrui, un enjeu plus que jamais essentiel pour tout enfant

Guidé par la famille,

Accompagné par l'École,

L'École de la Confiance,

Et du Respect.



A. BOURRILLON

Hôpital Robert Debré, PARIS.

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

*L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes
plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois

Elles ne manquent pas d'air



FR/FLT/0001/17b -17/07/68652265/PM/001 - © 2017 Groupe GSK ou ses concédants

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter
la base de données publique des médicaments
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

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

Département
Information et
Accueil
Medical Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Pas. : 01 39 17 84 44
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00



Dès 1 an**

Flixotide

PROPIONATE DE FLUTICASONNE

Aérosol-doseur 50 µg - Diskus 100 µg

Parten'Air pour la vie

** Uniquement FLIXOTIDE aérosol-doseur 50 µg/dose chez l'enfant de 1 à 4 ans (peu de données sont disponibles avec la fluticasone dans l'asthme sévère de l'enfant de 1 à 4 ans).



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0122 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 4^e trimestre 2017



Novembre 2017 #215

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2017 ?

➔ HOMMAGE

- 5** **Hommage à Philippe Reinert**
R. Cohen

➔ LE BILLET DU MOIS

- 11** **Lire, Écrire, Compter Et Respecter**
A. Bourrillon

➔ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

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

- 19** **Quoi de neuf en vaccinologie et
infectiologie ?**
E. Grimpel

- 25** **Quoi de neuf en nutrition
pédiatrique ?**
R. Tounian

- 29** **Quoi de neuf en allergologie
pédiatrique ?**
G. Dutau

- 37** **Quoi de neuf en gastroentérologie
pédiatrique ?**
J.-P. Olives

- 43** **Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?**
E. Hirsch, M. Viorrain, O. Revol

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

➔ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 57** **Co-occurrence d'une auto-immunité
liée au diabète de type 1 et à la
maladie cœliaque**

**Intelligence et niveau d'études
des enfants avec une infection
congénitale à CMV asymptomatique**
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 58.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?

La chirurgie robotisée en pédiatrie

Jusqu'à cette année, aucun hôpital en Europe ne disposait d'un robot dédié à la chirurgie pédiatrique. Ce n'est désormais plus le cas avec l'inauguration en 2017 d'un robot chirurgical à l'hôpital Necker. Ce robot, partagé et utilisé par toutes les spécialités chirurgicales, est d'ores et déjà utilisé par l'équipe d'ORL.

Si la chirurgie mini-invasive s'est considérablement développée ces 15 dernières années, ses applications restaient encore relativement limitées chez l'enfant malgré la miniaturisation des instruments [1,2]. Le robot apporte trois avantages majeurs qui élargissent les possibilités de chirurgie mini-invasive chez l'enfant : la magnification de l'image (grossissement jusqu'à 15 fois), la vision en 3 dimensions en haute définition, et la possibilité de réaliser une gestuelle fine dans un espace restreint. Cette chirurgie robotisée est particulièrement intéressante en ORL pédiatrique pour l'endoscopie. En effet, les images que l'on peut obtenir avec un endoscope classique sont en deux dimensions et discrètement modifiées, du fait de la forme de la lentille. La vision tridimensionnelle obtenue grâce au robot permettra à l'avenir une approche jusque-là inédite du larynx de l'enfant. Les applications sont pour l'instant limitées par la taille de l'instrumentation. De nouvelles miniaturisations sont cependant attendues dans les mois et les années qui viennent avec la version Single Port du robot actuel, qui n'est pas encore autorisée en Europe. Le principe est que les instruments et les optiques sont tous

portés par un seul et unique bras, ce qui permet de réduire considérablement l'espace nécessaire au déploiement des éléments. Un robot dit "serpent", aux instruments articulés sur toute leur longueur, devrait également voir le jour prochainement. En attendant, ce robot chirurgical a déjà été utilisé en ORL pour plusieurs interventions par voie cervicale mini-invasive.

Enfin, ce nouveau matériel permet de développer une formation inédite pour les jeunes chirurgiens grâce à la double console [3].

Sirolimus et malformation lymphatique

Les malformations lymphatiques cervico-faciales, anciennement appelées lymphangiomes, sont d'une très grande variabilité dans leur présentation clinique. Si certaines malformations sont constituées de gros kystes bien limités, non compressifs, assez volumineux et facilement accessibles à une exérèse chirurgicale ou à une sclérose, les lésions microkystiques ou mixtes peuvent être invasives, déformantes, plus volontiers compressives, et entraîner une symptomatologie intense justifiant la réalisation d'une trachéotomie (**fig. 1 et 2**) et d'une gastrostomie. Jusqu'à ce jour, la prise en charge est difficile. De nombreuses thérapeutiques d'avant-garde ont été proposées, sans résultats probants sur le long cours jusqu'à présent.

Une nouvelle et récente option semble intéressante : l'usage du sirolimus dans cette indication. Le sirolimus, égale-



N. LEBOULANGER

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS, Université Paris V René Descartes, PARIS.

ment appelé rapamycine, est un immunosuppresseur extrait d'une bactérie filamenteuse, le *streptomyces hygroscopicus*. Il agit par inhibition de la synthèse d'anticorps dans les lymphocytes B et était jusqu'à présent essentiellement prescrit à des patients greffés rénaux. Il a été récemment mis en évidence que



Fig. 1 : Nourrisson de 6 mois présentant une volumineuse malformation lymphatique cervicale bilatérale, mixte, infiltrante, ayant motivé la réalisation d'une trachéotomie. Notez l'extrusion spontanée de la langue.

Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
Traitement symptomatique des exacerbations au cours de
la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive.
Prévention de l'asthme d'effort.
Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors
des explorations fonctionnelles respiratoires.

Toujours dans le vent



FR/S LB/0001/17b - 17/07/64720167/PM/001 - © 2017 Groupe GSK ou ses concédants

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter
la base de données publique des médicaments
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

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

Département
Information et
Accueil
Medical

Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 43
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00



Ventoline
Salbutamol
100 µg/dose
Suspension pour inhalation en flacon pressurisé
Parten'Air pour la vie



L'année pédiatrique



Fig. 2 : Même patient, IRM cervicale en coupe axiale et séquence pondérée T2. Multiples hypersignaux bilatéraux correspondant à la malformation lymphatique.

le sirolimus pouvait être efficace sur certaines formes de malformations lymphatiques car il inhibe également la production de facteurs de croissances des vaisseaux lymphatiques.

Une équipe américaine de Harvard vient de publier les premiers résultats, sur 19 enfants [4]. Ce travail, réalisé sur 4 ans, a mis en évidence une efficacité, bien que variable, chez tous les patients. Ces derniers présentaient des lésions de tous types. Plus de la moitié des patients dont le traitement avait été arrêté ont vu leurs lésions ré-augmenter de volume, suggérant qu'une longue durée d'administration est nécessaire. Les effets secondaires du traitement ont été peu importants et tolérables. Une étude multicentrique est en cours en France, étudiant l'efficacité du sirolimus sur ces malformations lymphatiques, avec une différenciation plus précise des sous-groupes de patients. D'ici à quelques années, on peut donc espérer disposer d'un traitement médical qui, s'il ne guérira probablement pas ces patients, permettra de diminuer notablement le volume des lésions les plus agressives et infiltrantes, pour lesquelles nous sommes aujourd'hui sans ressources.

Paralysie laryngée : prise en charge endoscopique ?

L'immobilité laryngée bilatérale chez l'enfant est le plus souvent congénitale, et sans étiologie retrouvée dans la plupart des cas. Ces enfants, dyspnéiques dès les premières secondes de vie, sont généralement intubés en salle de naissance avant leur prise en charge par les ORL. Une trachéotomie est la plupart du temps, nécessaire afin de pouvoir extuber les enfants et les faire sortir de réanimation. En 2015, il a été montré que la récupération spontanée de ces immobilités laryngées bilatérales idiopathiques chez l'enfant pouvait récupérer, au moins partiellement, chez plus de la moitié des enfants et ce jusqu'à l'âge de 2 ans [5]. Il n'est donc pas jusqu'à présent justifié de pratiquer des interventions d'élargissement du larynx, avec les risques qu'elles présentent, avant de s'être assuré de l'absence de récupération spontanée. Ce dogme vient de changer après une publication très récente, dont les résultats avaient été annoncés en congrès peu de temps auparavant [6]. En effet, les auteurs ont rapporté l'intérêt dans cette indication d'une double section endoscopique, antérieure et postérieure, du cartilage cricoïde suivie d'une dilatation endoluminale. Cette dilatation a pour effet d'écarter les deux héli-cricoïdes et, en arrière, les deux aryténoïdes sur lesquelles sont insérées la partie postérieure des cordes vocales. Le gain de surface utile était suffisant chez plusieurs patients pour pouvoir se passer d'une trachéotomie.

Si les techniques de reperméabilisation du larynx par voie endoscopique ne sont pas nouvelles (cordotomie, aryténoïdectomie), cette dernière présente l'intérêt d'être techniquement facile, potentiellement répétable, de présenter une morbidité faible, et de respecter les cordes vocales, puisque c'est leur zone d'insertion et non la corde elle-même qui est déplacée. Ce geste permet donc d'espérer pouvoir reperméabiliser le larynx suffisamment pour éviter une trachéotomie,

dont il faut se rappeler que sa morbidité et sa mortalité intrinsèque sont supérieures à celle de l'adulte, et de limiter toute séquelle vocale ultérieure du fait du respect du bord libre de la corde.

Si nécessaire, une ventilation non invasive par pression positive continue au sommeil peut tout de même être adaptée chez le petit patient. Certains enfants, auront cependant, tout de même besoin à un moment ou à un autre de l'évolution de leur pathologie d'une trachéotomie temporaire. Cette publication illustre le dynamisme de la laryngologie pédiatrique, et l'intérêt toujours croissant des praticiens pour le développement de techniques endoscopiques les moins invasives possibles.

En juin dernier, par exemple, s'est tenue à l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris l'édition 2017 des *Endoscopy Days*, congrès ayant lieu tous les deux ans et réunissant tous les spécialistes mondiaux de la laryngologie pédiatrique. Plus de 200 participants ont pu ainsi assister et commenter en direct des endoscopies réalisées au bloc opératoire et retransmises dans l'amphithéâtre de l'institut Imagine où se tenaient les débats. C'est lors de telles rencontres à la fois amicales et fructueuses que se discutent les modifications de prise en charge à l'échelle mondiale.

Achalasie du muscle cricopharyngé

Cette revue s'achèvera par la mise en lumière d'une pathologie souvent méconnue et donc probablement sous-diagnostiquée chez le nourrisson : l'achalasia du muscle cricopharyngé. Ce muscle, situé à la partie inférieure du pharynx et supérieure de l'œsophage, s'ouvre de manière réflexe lors de la déglutition afin de permettre le passage du bol alimentaire vers l'œsophage. L'achalasia du muscle cricopharyngé est bien connue chez l'adulte mais moins chez l'enfant où elle peut être confondue avec un trouble primaire, plurifactoriel

et plus complexe, de la déglutition. La publication cette année d'une série d'enfants atteints d'achalasia rappelle que cette pathologie n'est pas si rare [7]. Les enfants présentent une dysphagie intense, primaire, souvent avec fausses routes et régurgitations précoces, nécessitant une alimentation par sonde oro- puis nasogastrique. Le bilan complémentaire peut montrer une empreinte postérieure du niveau du muscle sur un radio-cinéma de la déglutition (**fig. 3**), une hypertonie localisée à la manométrie œsophagienne, et l'endoscopie une discrète chicane, à muqueuse normale, du sphincter supérieur de l'œsophage. À noter cependant que radio-cinéma et manométrie sont de réalisation et d'interprétation parfois délicate chez l'enfant. Les patients sont normaux par ailleurs et n'ont pas de malpositions vasculaires.

Le traitement, chez l'adulte, peut être endoscopique ou par voie cervicale, consistant en la section du muscle ou l'injection de toxine botulique. Chez l'enfant, la section du muscle par voie cervicale nous semble la technique de référence car sa morbidité est faible, elle n'a pas l'inconvénient de la durée limitée d'efficacité de la toxine botulique, et elle évite l'ouverture de la voie digestive et donc évite le risque infectieux [8]. Ses résultats peuvent être spectaculaires, avec une reprise immédiate et normalisée, le soir même, de l'alimentation orale chez un enfant ayant été nourri plusieurs mois de manière quasi-exclusive par sonde nasogastrique.



Fig. 3 : Patient de 10 mois; radiocinéma de déglutition. Empreinte postérieure (flèche blanche) correspondant à l'hypertonie du muscle cricopharyngien persistant anormalement pendant cette phase de la déglutition.

En résumé, un nourrisson présentant une dysphagie invalidante ou des troubles de la déglutition mal compris devrait bénéficier de l'avis non seulement d'un gastro pédiatre mais également d'un ORL pédiatre, tous deux conscients de l'existence de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ERKUL E *et al.* Transoral robotic surgery for the pediatric head and neck surgeries. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017;274:1747-1750.
2. CARROLL DJ *et al.* The feasibility of pediatric TORS for lingual thyroglossal duct

cyst. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016;88:109-112.

3. <http://www.aphp.fr/contenu/ap-hp-un-robot-chirurgical-pediatrique-unique-en-france-lhopital-neckers-enfants-malades>
4. STRYCHOWSKY JE *et al.* Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*, 2017. [Epub]
5. LESNIK M *et al.* Idiopathic bilateral vocal cord paralysis in infants: Case series and literature review. *Laryngoscope*, 2015;125:1724-1728.
6. RUTTER MJ *et al.* Endoscopic anterior-posterior cricoid split for pediatric bilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope*, 2017 [epub].
7. AKCABOY M. A Rare Cause of Dysphagia in Children: Primary Cricopharyngeal Achalasia. *J Paediatr Child Health*, 2017;53:827-828.
8. HUOH KC. Cricopharyngeal achalasia in children: indications for treatment and management options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013;21:576-580.

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

NeisVac[®]

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

VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE C CONJUGUÉ

Recommandé dès 5 mois⁽¹⁾...

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande de façon transitoire la vaccination des nourrissons selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois⁽¹⁾.



en 2 doses



Immatisation active des enfants à partir de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C⁽²⁾.
L'utilisation de Neisvac[®] doit suivre les recommandations officielles⁽²⁾.

... entre 1 an et 24 ans^(1,3)

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande l'application des recommandations vaccinales en vigueur⁽³⁾ qui comportent un schéma de vaccination à 1 dose pour tous les sujets dont l'âge est compris entre 1 an et 24 ans⁽¹⁾.



Calendrier
vaccinal 2017⁽³⁾

en 1 dose



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

(1) Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. 9 décembre 2016. (2) Résumé des Caractéristiques du Produit Neisvac[®]. (3) Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Avril 2017 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf



L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



E. GRIMPREL

Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

L'année 2017 a été particulièrement riche dans les domaines de l'infectiologie et de la vaccinologie en pédiatrie. La polémique sur l'obligation vaccinale a dominé les débats en France pendant cette année. L'observation des pays voisins nous montre à la fois des succès (vaccination méningococcique au Royaume-Uni) mais aussi des échecs que nous partageons (avec la nouvelle épidémie de rougeole en Europe). En infectiologie, l'effort doit être soutenu pour réduire et optimiser l'usage des antibiotiques, en communautaire et à l'hôpital, notamment chez le nouveau-né.

Vaccinologie

1. De la réticence vaccinale en France à l'obligation vaccinale

Rappelons que l'année 2016 se terminait tristement par un constat navrant désignant la France comme le pays où la réticence à la vaccination était la plus élevée au monde, atteignant 40 % de la population [1], et où le risque de non vaccination était particulièrement élevé à la fois dans la population mais également chez les médecins en cas de levée de l'obligation vaccinale pour le D.T. Polio (respectivement 20 et 15 %) [2]. Rappelons également que début 2017, le comité d'orientation de la conférence citoyenne dirigée par le professeur Alain Fisher rendait ses conclusions et expliquait que si la levée de l'obligation vaccinale était en effet souhaitable, elle n'était pas réalisable en l'état et qu'au contraire, il semblait opportun d'élargir cette obligation à l'ensemble du calendrier vaccinal du nourrisson [2].

Le changement de gouvernement suite à l'élection présidentielle a conduit la nouvelle ministre, le professeur Agnès Buzin, à traiter en priorité ce sujet brûlant puisque le Conseil d'État avait mis en demeure les autorités sanitaires françaises de trouver une solution à l'impasse que représentait l'obligation vaccinale restreinte à trois vaccins et l'impossibilité d'obtenir en France, comme partout ailleurs, un vaccin DTP adapté au nourrisson. Dans ces circonstances, et compte tenu du risque important de baisse des couvertures vaccinales du nourrisson, la seule solution possible pour notre ministre était d'entériner les propositions de la concertation citoyenne et d'annoncer la mise en place d'une obligation vaccinale élargie aux vaccins chez le nourrisson pour janvier 2018. Elle a fait preuve dans cette situation d'un courage politique et d'une qualité rare de communication auxquels nous n'étions pas habitués. Souhaitons-lui de réussir et surtout apportons-lui tout notre soutien dans l'application de cette mesure qui ne manquera pas de faire réagir bruyamment les associations et les lobbys anti-vaccinaux.

2. Réponse à l'échec de la vaccination méningococcique C conjuguée.

Sur le front des infections invasives méningococciques, nous disions l'an passé que la stratégie française de vaccination du nourrisson jusqu'à l'adulte de 24 ans avec le vaccin méningococcique C conjugué avait abouti à un échec puisque les couvertures vaccinales nécessaires pour induire une indispensable immunité collective, n'avaient pas été obtenues. La conséquence était, qu'au lieu de voir

baisser les infections invasives à méningocoque C, leur incidence avait paradoxalement augmenté, en particulier chez le nourrisson de moins de un an, population à haut risque qui avait été volontairement écartée par la stratégie choisie.

Il fallait donc réagir et c'est la raison pour laquelle la vaccination du jeune nourrisson avant un an a été ajoutée au calendrier vaccinal 2017 [3]. Le choix de l'âge de cinq mois peut paraître curieux puisque les Anglais ont choisi de vacciner plus tôt. Mais ce choix reposait sur l'AMM qui n'autorise la vaccination à une seule dose avant 1 an avec le seul vaccin Neisvac qu'à partir de l'âge de quatre mois, et sur la volonté de ne pas surcharger la vaccination du nourrisson de quatre mois avec trois injections au lieu de deux. Cette décision ne dispense bien entendu pas de renforcer la couverture vaccinale d'une part dans la tranche des nourrissons de 1 an (qui ne dépasse pas les 70 %) mais bien entendu également dans les tranches plus âgées

L'année pédiatrique

(jusqu'à l'âge de 24 ans) afin d'obtenir enfin cette immunité de groupe qui permettra de protéger les plus jeunes et les plus fragiles.

Du côté anglo-saxon, l'efficacité des stratégies vaccinales n'est plus à démontrer pour le méningocoque C. Selon les pays et les situations épidémiologiques, ces stratégies ont pu être élargies aux autres sérogroupes, en particulier W et Y par l'utilisation de vaccin tétravalents conjugués dont l'efficacité clinique sur le terrain à la fois au Royaume-Uni a été manifeste [4].

Au Royaume-Uni, encore, la campagne de vaccination contre les infections méningococciques B (avec le vaccin protéique 4CMenB – Bexsero) a commencé en 2015 et montre désormais un impact tout à fait significatif manifeste dans la population vaccinée de moins d'un an mais également l'année suivante chez les nourrissons d'un à deux ans [5]. En revanche, rappelons que cette vaccination n'a pas été étendue, pour l'instant, aux autres groupes d'âge et qu'aucune immunité de groupe n'a pu ainsi être mise en place.

3. La rougeole toujours et encore

Le second front particulièrement inquiétant en Europe est celui de la rougeole. Une augmentation massive du nombre de cas (plus de 11 000) a été enregistrée sur une grande partie du continent européen en particulier la Roumanie où plus de 6 000 cas étaient enregistrés l'an passé [6]. La France n'échappe pas à la règle puisque l'on observe également une augmentation du nombre de cas déclarés avec malheureusement le décès d'un enfant non vaccinée cette année à Marseille. Rappelons que ces flambées épidémiques sont prévisibles et surviennent dans les pays où une couverture vaccinale élevée à plus de 95 % n'a pas été obtenue. La dernière épidémie est survenue en France entre 2009 et 2011 et une nouvelle épidémie était attendue. Il est à craindre que l'année 2018 voie

encore augmenter le nombre de cas dans notre pays.

4. Vaccination HPV en France, toujours en panne, à l'arrivée des vaccins de seconde génération

La vaccination HPV reste en panne dans notre pays et fait craindre qu'une génération soit perdue pour l'effet protecteur de ses vaccins sur les lésions cancéreuses du col de l'utérus mais également des cancers de la vulve, du vagin et du canal anal. Notre population et une grande partie des médecins restent réticentes sinon opposées à cette vaccination et ce, malgré l'accumulation de résultats d'impact observés dans de nombreux pays. La pharmacovigilance a accumulé également des résultats très rassurants en ce qui concerne la tolérance de ces vaccins. Seule l'étude française conduite par l'ANSM a retrouvé une faible association entre vaccination HPV et survenue de syndromes de Guillain-Barré [7]. Les États-Unis et plus récemment l'Angleterre ont publié leurs propres résultats montrant l'absence de démonstration d'un risque augmenté de survenue de cette pathologie neurologique chez les vaccinés [8].

Enfin, le vaccin Gardasil 9 dont la protection s'étend à 5 génotypes additionnels par rapport à la version tétravalente a obtenu une AMM américaine en 2014 et européenne en 2015. Il a fait l'objet d'une recommandation française en février 2017 proposant de terminer le schéma débuté avec l'ancien vaccin sans *switch* du fait de l'absence de données disponibles sur ce type de schéma [3]. Les données sont en train d'apparaître sur l'immunogénicité et l'efficacité d'un schéma vaccinal réduit à 1 seule dose [9] et pourraient éventuellement faire évoluer les recommandations dans les années à venir. Plus surprenant a été l'octroi par la commission de transparence d'une estimation basse de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de type 5 par rapport à la version tétravalente [10]. Pourtant, ces 5 génotypes additionnels seraient responsables de 15 à 20 % des cancers du col de l'utérus et de

5 à 14 % des localisations ano-génitales. L'efficacité sur les cancers ORL n'est pas encore établie mais faute de données disponibles.

Au total, la vaccination HPV notamment avec le vaccin à spectre élargi représente un espoir majeur de lutte contre nombre de cancers chez la femme comme chez l'homme et mériterait d'être mieux appliquée dans notre pays. L'absence de vaccination à l'école ou au collège est clairement un handicap en France car seuls les pays qui ont développé ce type de stratégie ont pu obtenir de fortes couvertures et des résultats épidémiologiques significatifs.

Infectiologie

1. Impact inattendu de la vaccination pneumococcique conjuguée sur les otites

Une importante étude prospective a été conduite entre 2004 et 2015 en Israël explorant l'étiologie bactérienne des otites moyennes aiguës purulentes prélevées pour culture chez des nourrissons et des enfants de moins de trois ans [11]. Cette étude a pu ainsi comparer la période prévacinale aux deux périodes post vaccinales ayant suivi la mise en place de la vaccination conjuguée à 7 puis à 13 valences permettant ainsi de mesurer l'impact de la vaccination sur cette pathologie.

Comme on pouvait s'y attendre une très importante réduction des otites purulentes à pneumocoque a été observée (plus de 70 % de réduction entre 2004-2008 et 2014-2015). Mais de façon inattendue, une réduction d'incidence de la même ampleur (78 %) a également été observée pour les otites à *Haemophilus influenzae* non typables et une diminution de 53 % a été observée pour les otites purulentes à culture négative.

Cette observation permet de proposer un modèle de pathogénie de l'otite moyenne



Infanrix hexa®

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

De l'expérience naît la confiance

ENZO

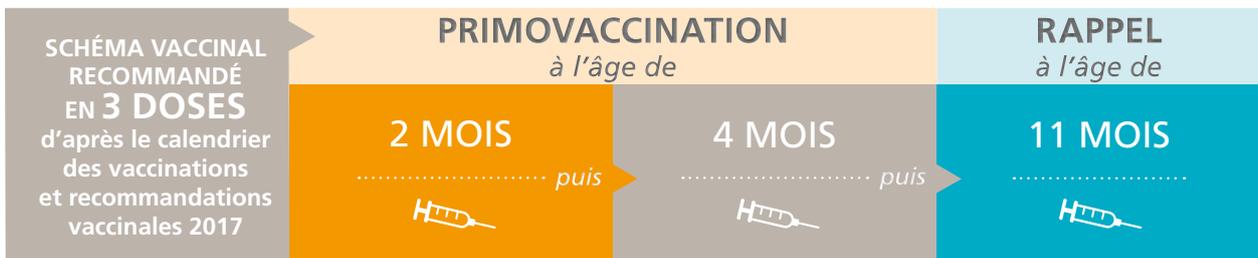
va recevoir sa
3^e dose d'Infanrixhexa®
à l'âge de 11 mois*

EMMA

déjà vaccinée avec
Infanrixhexa®
il y a 5 ans

* La vaccination des nourrissons comporte deux injections à 2 mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois
Pour une information complète, cf. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 - www.social-sante.gouv.fr
Remb. Séc. Soc. à 65 % pour les populations recommandées par le CTV/HCSP.

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



Avant de prescrire, consultez le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales sur www.social-sante.gouv.fr

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

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

Département
Information et
Accueil
Médical
Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00



L'année pédiatrique

aiguë chez le nourrisson. Les premiers épisodes d'otite purulente surviennent précocement chez le très jeune nourrisson et sont souvent sévères, en rapport le plus souvent avec une infection à pneumocoque. Les otites purulentes récidivantes ou récurrentes surviennent plus tard chez le nourrisson et concernent en premier *Haemophilus influenzae* qui est le pathogène le plus fréquemment retrouvé, seul, ou en association avec d'autres germes. Ces otites récurrentes sont dites complexes car elles rechutent souvent et sont difficiles à stériliser de façon durable du fait de la présence d'un biofilm.

On peut ainsi émettre l'hypothèse que la vaccination pneumococcique précoce permettrait d'éviter les premiers épisodes d'otite à pneumocoque qui créent des lésions durables de l'oreille moyenne et un état favorable à la survenue d'otites récurrentes ou complexes [12]. On comprend ainsi que l'impact de la vaccination pneumococcique dépasse largement l'effet sur les otites purulentes à pneumocoque mais s'étend également aux otites secondaires complexes dues aux autres germes, ce qui potentialise de façon inattendue l'impact de cette vaccination.

2. Infections pneumococques résiduelles après vaccination : penser à rechercher un terrain favorisant

L'étude de Greenberg montre qu'une co-infection avec un virus respiratoire de type VRS est plus souvent associée à des infections pulmonaires de sérotypes non invasifs [13]. Ces sérotypes restent actuellement portés puisqu'ils ne figurent pas au vaccin conjugué 13 valent et sont donc désormais responsables des pneumonies bactériennes communautaires pneumococciques résiduelles malgré l'impact important de la vaccination. Cela confirme aujourd'hui que la survenue d'une infection sévère ou invasive dans une population vaccinée est désormais plus souvent associée à un terrain favorisant qu'il faut savoir rechercher. Ce terrain peut être un déficit immunitaire local

(coïnfection virale par exemple) mais également général.

Ce constat confirme également l'observation française de l'absence de réduction des cas de méningite à pneumocoque dans ces populations. Cette étude a montré, à partir d'une série de méningites à pneumocoque issue de l'observatoire GPIP/ACTIV chez des enfants de plus de cinq ans, que plus d'un tiers d'entre elles survenait sur un terrain de ce type associant un ou plusieurs facteurs de risques tels qu'une brèche ou une fistule méningée (23 %) et/ou un déficit immunitaire dans 18 % des cas [14].

3. Nouvelles recommandations de l'HAS pour l'infection néonatale

De nouvelles recommandations de bonnes pratiques ont été élaborées en 2017 par la Société française de néonatalogie et la Société française de pédiatrie sous le label de la HAS concernant la prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce [15]. Leurs objectifs principaux sont d'aider à identifier les nouveau-nés à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP), de rationaliser la pratique des examens complémentaires et d'aider au choix entre la décision d'antibiothérapie ou une simple surveillance de ces nouveau-nés afin d'éviter qu'ils ne soient, comme c'est trop souvent le cas encore, systématiquement traités par antibiotiques, alors que le risque global d'infection vraie est faible.

Ces recommandations sont très riches et ne peuvent être résumées en quelques lignes, le document mérite donc d'être lu en détail. On peut toutefois retenir que les facteurs de risques d'infection bactérienne précoce sont peu modifiés et restent réduits à la notion de colonisation bactérienne à streptocoque du groupe B (SGB), aux antécédents d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse ainsi qu'aux classiques critères que sont la durée de rupture des membranes prolongée au-delà de 12 heures, la pré-

maturité spontanée et inexplicée et la présence d'une fièvre maternelle en *per partum*. Les signes cliniques pouvant faire évoquer une infection précoce du nouveau-né restent peu spécifiques et sont résumés à la fièvre ou l'hypothermie, les signes respiratoires, hémodynamiques, neurologiques et digestifs.

Un élément nouveau et essentiel de ces recommandations touche à la prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques avec facteur de risque d'INBP. Les recommandations laissent désormais une place importante à la surveillance simple mais rapprochée et attentive de certains nouveau-nés pendant les premières heures de vie, selon un protocole et des critères précis, en évitant ainsi leur mise systématique ou aveugle sous antibiotiques. Ces nouveau-nés seront classés en trois catégories selon leur niveau de risque et chaque catégorie sera associée à une surveillance particulière en termes de fréquence et de durée.

L'autre élément nouveau concerne les explorations complémentaires à effectuer à la naissance avec en particulier la suppression de la pratique systématique du prélèvement gastrique et des prélèvements périphériques en se focalisant sur l'hémoculture, la ponction lombaire et le frottis placentaire, les cultures du placenta en cas de forte suspicion de chorio amniotite. Les examens non bactériologiques tels que la numération formule sanguine et le dosage sérique de la CRP ne sont plus recommandés dans la démarche diagnostique de l'INBP. Ils restent cependant recommandés à l'instauration d'une antibiothérapie lorsqu'elle a été décidée après 12 heures de vie et sont à répéter dans les 24 à 48 heures après le début de l'antibiothérapie afin d'aider à l'arrêt de celle-ci.

Enfin, l'antibiothérapie a également été revue et simplifiée pour une antibiothérapie moins large dans les situations où le niveau de risque est le plus bas. Ainsi, chez le nouveau-né de plus

Immunisation active contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez les enfants âgés de 9 mois et plus, les adolescents et les adultes. L'utilisation de Priorix® doit se baser sur les recommandations officielles.

Priorix®

Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant

rougeole

oreillons

rubéole

NE BAISSONS PAS LA GARDE

Primovaccination⁽¹⁾

2 doses avant l'âge de 18 mois

- 1^{ère} dose à 12 mois,
- 2^{ème} dose entre 16 et 18 mois



ROUGEOLE
OREILLONS
RUBEOLE

Rattrapage⁽¹⁾ 2 doses pour toute personne née depuis 1980*

- 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur
- ou 1 dose si 1 seule dose vaccinale antérieure



(1) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 www.social-sante.gouv.fr.

* Les personnes nées depuis 1980 et âgées de plus de 18 mois devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies.

Département
Information et
Accueil Des réponses à
Médical vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com

Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Avant de prescrire, consultez le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales sur www.social-sante.gouv.fr

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



L'année pédiatrique

de 34 semaines suspect d'INBP et symptomatique mais sans signe de gravité, c'est l'association amoxicilline et gentamicine qui doit être privilégiée. L'utilisation du céfotaxime à plus large spectre est réservée aux situations avec signes de gravité. Enfin, la réévaluation de l'antibiothérapie doit être systématique à 48 heures de traitement comme cela devrait d'ailleurs être le cas dans n'importe quelle situation infectieuse en dehors de l'infection néonatale.

En complément à ces recommandations et allant dans le même sens, une étude rétrospective a été effectuée chez de grands prématurés de petits poids (inférieur à 1500 g) nés par césarienne pour éclampsie [16]. Ces nouveau-nés sont très fréquemment traités par antibiotiques compte tenu des circonstances pathologiques de leur naissance et de leur grande prématurité. Cette étude montre qu'en l'absence de critères de risque d'infection materno-fœtale (travail prématuré, rupture de la poche des eaux prolongée au-delà de 12 heures et signes maternels de chorio-amnionite), le risque infectieux est très faible : 1 cas pour 591 (1,7 %) en l'absence de critère d'IMF comparé à 45/2019 (21 %) en leur présence, soit une réduction d'un facteur 12. Ce travail, bien que rétrospectif, montre des résultats très significatifs et devrait nous aider à réduire nos antibiothérapies inutiles et délétères en période néonatale y compris dans des situations difficiles touchant à la grande prématurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. LARSON HJ *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*, 2016;12:295-301.
2. <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>
3. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf
4. CAMPBELL H, EDELSTEIN M, ANDREWS N *et al.* Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*, 2017;15:23.
5. PARIKH SR *et al.* Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*, 2016;388:2775-2782.
6. <https://www.mesvaccins.net/web/news/10828-l-epidemie-de-rouge-ole-continue-sa-progression-en-europe>
7. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf
8. ANDREWS N *et al.* No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*, 2017;35:1729-1732.
9. SANKARANARAYANAN R *et al.* Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2016;17:67-77.
10. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf
11. BEN-SHIMOL *et al.* Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*, 2016;59:1724-1732.
12. DAGAN R *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:480-492.
13. GREENBERG D *et al.* Nasopharyngeal pneumococcal carriage during childhood community-acquired alveolar pneumonia: Relationship between specific serotypes and co-infecting viruses. *J Infect Dis*, 2016;215:1111-1116.
14. HÉNAFF F *et al.* Risk factors in children older than 5 years with pneumococcal meningitis : data from a national network. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:457-461.
15. <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>
16. MUKHOPADHYAY S, PUOPOLO KM. Clinical and microbiologic characteristics of early-onset sepsis among very low birth weight infants. Opportunities for Antibiotic Stewardship. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:477-481.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Les publications de 2017 n'ont pas bouleversé les connaissances en nutrition pédiatrique. Elles ont surtout permis de confirmer certains concepts. La Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) a mis à jour ses recommandations sur la diversification de l'alimentation du nourrisson qui dataient de 2008 en s'appuyant sur les résultats d'importants travaux récents. Un groupe d'experts de la Société Française de Pédiatrie (SFP) a élaboré une mise au point sur la carence martiale en pédiatrie. Le danger du végétalisme chez l'enfant a été dénoncé par plusieurs sociétés savantes. L'interminable feuilleton sur l'intérêt des laits hypoallergéniques (HA) dans la prévention de l'allergie chez les enfants à risque a connu un nouveau rebondissement. Enfin, ce qui était déjà connu sur la physiopathologie, la prévention et le traitement de l'obésité infantile a été consolidé.

Mise à jour des recommandations sur la diversification de l'alimentation

Les recommandations de l'ESPGHAN sur la diversification de l'alimentation devaient être mises à jour pour tenir compte des résultats d'importants travaux récents. Voici les principales d'entre elles [1].

Il a été confirmé que tous les nourrissons, qu'ils soient à risque allergique ou pas, qu'ils soient allaités ou au biberon, devaient être diversifiés entre 4 et 6 mois. Tous les aliments peuvent être

introduits au cours de cette période, y compris ceux à fort potentiel allergisant. La nouveauté concerne la prévention de l'allergie à l'arachide. Chez les nourrissons ayant un eczéma sévère ou une allergie à l'œuf, l'arachide doit impérativement être introduite (sous forme de beurre de cacahuète) entre 4 et 11 mois, après s'être toutefois assuré de l'absence d'allergie potentielle à l'arachide à l'aide de tests cutanés ou du dosage des IgE spécifiques. L'Institut national des maladies allergiques américain a également émis la recommandation d'introduire précocement l'arachide pour prévenir la survenue ultérieure d'une allergie [2]. Bien qu'aucune de ces deux sociétés savantes ne l'évoque, il est possible que dans un futur proche l'intérêt préventif sur une allergie ultérieure de l'introduction précoce lors de la diversification s'étende aux autres aliments à fort potentiel allergisant (œuf, poisson, fruits à coque, blé). L'influence de l'âge d'introduction du gluten sur le risque d'apparition ultérieure d'une maladie cœliaque chez les enfants à risque a récemment été remise en cause. Ces résultats ont fait évoluer les recommandations de l'ESPGHAN. Le gluten peut dorénavant être introduit entre 4 et 12 mois, en évitant toutefois la consommation de grandes quantités de gluten au cours des semaines suivant son introduction. Il est également rappelé que l'allaitement ne prévient pas la survenue d'une maladie cœliaque.

L'ESPGHAN recommande de limiter les apports en protéines à un maximum de 15 % des apports énergétiques totaux. La prévention du risque d'obésité ultérieure est le seul argument qui motive cette recommandation. Il est cependant

surprenant de constater que seules les publications qui soutiennent le lien statistique entre excès protéique et obésité sont citées, en omettant donc celles qui l'infirmen. Il est tout aussi étonnant que les biais majeurs qui décrédibilisent la plupart des travaux qui affirment qu'un excès de protéines fait le lit d'une obésité ultérieure soient tus. Les auteurs précisent toutefois que ce risque doit surtout être considéré chez les enfants génétiquement prédisposés à l'obésité, avouant ainsi indirectement que si les protéines en excès jouent un rôle, elles agissent davantage comme un facteur déclenchant que causal. On notera également que le risque rénal potentiel d'un excès protéique n'est pas évoqué, confirmant ainsi l'absence d'études soutenant cette hypothèse. En conclusion, la limitation des apports protéiques préconisée par l'ESPGHAN est peut-être justifiée, mais elle repose uniquement sur un simple principe de précaution. La prévention de l'obésité n'est pas un argument à retenir.

L'année pédiatrique

Les experts soulignent l'ampleur des besoins en fer lors de la diversification et recommandent une supplémentation martiale chez certains enfants exclusivement allaités après 4-6 mois et la consommation d'aliments enrichis en fer (lait infantile, céréales) chez les nourrissons au biberon. Ils insistent également sur l'importance de la consommation de produits carnés pour assurer ces apports.

L'ESPGHAN recommande de ne pas saler ni sucrer les mets proposés aux nourrissons et d'éviter les boissons sucrées et les jus de fruit. Cependant, aucun argument objectif n'est développé pour soutenir cette recommandation. Les auteurs rappellent qu'on peut habituer les enfants à préférer un certain type d'aliment sucré plutôt qu'à l'état natif (par exemple : les yaourts, les petits suisses ou les compotes), mais cela ne signifie pas qu'on risque d'augmenter l'appétence pour le goût sucré en général. De plus, aucun effet délétère démontré n'est attribué au sucrage des plats donnés aux nourrissons. Il en est de même pour le sel, même le risque d'hypertension artérielle ultérieure que certains lui attribuent indûment n'est pas évoqué. La peur du sucre et du sel est dans l'air du temps, mais modérément saler ou sucrer les repas des nourrissons rehausse leur goût, ce que nous pouvons qu'encourager. Il serait bon que la mode revienne à l'apprentissage précoce du plaisir culinaire et s'éloigne des peurs injustifiées.

La diversification menée par l'enfant est une pratique en vogue. Elle consiste à laisser l'enfant s'alimenter seul avec ses doigts au lieu de le nourrir à la cuillère. Certains courants de pensée alternatifs lui attribuent des vertus, notamment la prévention de l'obésité. Les experts précisent qu'aucun avantage ne peut lui être octroyé et s'inquiètent même des risques de carences auxquelles elle pourrait exposer. On peut tout de même lui céder la palme de la méthode de diversification la plus salissante...

Mise au point de la Société française de pédiatrie sur la carence martiale

Le groupe de travail qui a élaboré cette mise au point a réuni les experts des nombreuses spécialités pédiatriques concernées par la carence en fer. En voici les principaux messages.

Le fer est un oligo-élément indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et au fonctionnement du cerveau et du système immunitaire, mais il peut aussi être toxique lorsqu'il est en excès [3]. Il est donc important d'en réguler l'absorption intestinale pour prévenir à la fois les carences mais également la surcharge en fer. L'hepcidine, qui inhibe l'absorption entérocytaire du fer, joue un rôle essentiel dans cette régulation. Sa synthèse hépatique diminue en cas de carence martiale ou de régime pauvre en fer, et elle augmente lorsque les ingesta martiaux sont excessifs.

Il existe 3 stades successifs de la carence martiale [4] :

- la déplétion des réserves martiales qui se traduit par une baisse isolée de la ferritinémie (< 12 µg/L avant 5 ans et < 15 µg/L au-delà) ;
- l'érythropoïèse déficitaire sans anémie qui entraîne une baisse du transport du fer et se manifeste par une diminution de la ferritinémie associée à une baisse du coefficient de saturation de la transferrine ; à ce stade, lorsque leur dosage plasmatique est disponible, les récepteurs solubles de la transferrine augmentent pour optimiser la captation du fer, la fraction de la protoporphyrine érythrocytaire liée au zinc, un précurseur de l'hémoglobine dont la synthèse est déficitaire, augmente également, et le contenu en hémoglobine du réticulocyte diminue ;
- l'anémie ferriprive survient lorsqu'une baisse de l'hémoglobine et du VGM s'associe aux signes biologiques des 2 stades précédents.

La carence martiale est la plus fréquente des maladies nutritionnelles de la pla-

nète [5]. En Europe, les prévalences de la déplétion des réserves martiales sont de 7 à 18 % chez les nourrissons et les jeunes enfants et de 24 à 36 % chez les adolescents. Celles de l'anémie ferriprive sont respectivement de 2 à 8,5 % et 7 à 10 %. Ces prévalences sont bien plus importantes dans les pays en voie de développement. La carence d'apport reste la principale cause de la carence martiale, notamment liées à l'insuffisance de consommation de lait de croissance ou de produits carnés, les affections entraînant une malabsorption intestinale et les saignements chroniques étant plus rares en pédiatrie [6].

Les conséquences psychomotrices et cognitives de la carence martiale sont probablement les plus préoccupantes [7]. Elles peuvent survenir dès le stade de déplétion martiale, de la période anténatale à la fin de l'adolescence, et sont d'autant plus graves qu'elles sont précoces. De nombreux troubles neuropsychiques ont été attribués à la carence en fer : déficit cognitif, irritabilité, apathie, troubles du comportement, troubles déficitaires de l'attention et hyperkinésie (TDAH). Ils ne sont pas toujours réversibles après supplémentation en fer. La carence martiale altère également le fonctionnement de l'immunité humorale et cellulaire et augmente ainsi la susceptibilité à certaines infections, notamment celles à germes intracellulaires [8].

Les principales recommandations nutritionnelles pour assurer les besoins en fer en pédiatrie sont les suivantes [9] :

- les nourrissons exclusivement ou majoritairement allaités doivent être diversifiés dès l'âge de 4 mois avec des aliments riches en fer, tout en maintenant au moins 4 tétées par jour. Une supplémentation systématique en fer doit leur être prescrite après l'âge de 6 mois ;
- à partir de l'âge de 7 mois, les nourrissons doivent ingérer au moins 700 mL/j de préparations infantiles ;
- après l'âge d'un an, 250 mL/j de lait de croissance et une portion quotidienne de produits carnés sont nécessaires ;

- le lait de croissance doit être poursuivi jusqu'à ce que l'enfant soit en mesure d'ingérer 100 à 150 g/j de produits carnés, soit le plus souvent bien après l'âge de 3 ans;
- dès l'arrêt du lait de croissance, 2 portions quotidiennes de produits carnés doivent être ingérées.

Les nouveau-nés prématurés bénéficient de recommandations spécifiques [10]:

- le clampage retardé du cordon est recommandé en cas de naissance prématurée;
- une supplémentation systématique en fer doit être instaurée 2 semaines après la naissance. Elle peut être donnée sous forme de médicament, de formule pour prématuré ou de lait de mère enrichi;
- la supplémentation en fer doit être poursuivie jusqu'à 6 à 12 mois.

Dangers du végétalisme chez l'enfant

L'ESPGHAN [1] et l'*European Paediatric Association* (EPA) [11] soulignent les risques majeurs de carences nutritionnelles auxquels expose une alimentation végétalienne – qui exclut tout aliment d'origine animale – chez l'enfant. Pour ces deux sociétés savantes, ces enfants sont susceptibles d'être carencés en vitamines A, B2, B12, D, fer, zinc, calcium, acide docosahexaénoïque (DHA), protéines, calcium et énergie. Elles précisent qu'une supplémentation en chacun de ces nutriments doit être prescrite dans la grande majorité des cas pour éviter les conséquences irréversibles, notamment sur le développement cognitif, que les carences peuvent induire. Chacune rappelle également les décès rapportés chez des nourrissons végétaliens, l'EPA s'interrogeant même sur la nécessité de criminaliser ce mode d'alimentation.

À l'inverse, un article issu de l'Académie de nutrition et de diététique (qui regroupe principalement des diététiciens) paru en décembre 2016 stipule que l'alimentation végétalienne est pos-

sible à tous les âges de la vie, notamment durant l'enfance [12]. Cette publication est toujours mise en avant par les courants *végans* pour justifier l'innocuité de ce type d'alimentation chez l'enfant. L'ont-ils mal lue ou mal comprise pour la prendre comme référence? En effet, les auteurs mentionnent clairement que les carences en DHA, fer, zinc, calcium, vitamines D et B12 sont plus fréquentes chez les végétaliens et qu'une supplémentation peut s'avérer nécessaire. On notera également que le cas particulier des enfants est rarement individualisé, témoignant de la prudence ou de l'ignorance des auteurs. Bref, cet article, comme les autres, confirme qu'une alimentation végétalienne n'est pas adaptée à l'espèce humaine, surtout au début de la vie.

Prévention de l'allergie par les laits HA

L'intérêt des laits à protéines partiellement hydrolysées ou laits HA dans la prévention de l'allergie chez les enfants à risque est l'objet d'une controverse depuis de nombreuses années. La collection Cochrane a réalisé une revue de la littérature sur le sujet en 2017 [13]. Onze études randomisées et contrôlées ayant comparé l'incidence cumulée des manifestations allergiques chez les nouveau-nés à risque alimentés avec un lait HA ou un lait standard ont été retenues. L'effet préventif des laits HA sur l'incidence de toutes les manifestations allergiques confondues était significatif chez le nourrisson mais disparaissait chez l'enfant. Lorsque chacune de ces manifestations (asthme, rhinite, eczéma, allergies alimentaires) était étudiée individuellement, l'effet préventif était seulement mis en évidence pour l'allergie aux protéines du lait de vache.

Ce travail confirme donc l'intérêt des laits HA dans la prévention de l'allergie chez les nouveau-nés à risque, à condition de prescrire une formule qui a fait la preuve de son efficacité.

Obésité : des confirmations

1. L'obésité est bien une maladie avant tout génétiquement déterminée

Une gigantesque étude portant sur 87 782 paires de jumeaux mono- et dizygotes âgées de 0 à 20 ans [14] et 140 379 paires âgées de plus de 20 ans [15], provenant de 20 pays différents, a confirmé la prédominance des déterminants génétiques sur l'environnement dans l'obésité. Son objectif était d'étudier les parts relatives de la génétique, l'environnement partagé (comportement familial) et l'environnement global sur la variation de l'indice de masse corporelle (IMC). Avant 20 ans, l'influence de la génétique est largement prédominante. Il est cependant intéressant de noter l'influence modeste mais réelle de l'environnement partagé jusqu'à 8 ans. En effet, beaucoup de pédiatres signalent qu'ils semblent pouvoir influencer sur l'évolution pondérale de leurs patients dans les premières années de vie en faisant modifier leur alimentation par les parents. Ce pouvoir est toutefois éphémère car l'environnement n'a pratiquement plus aucune influence à partir de l'âge de 9 ans, laissant la génétique s'exprimer seule et rendant caduques toutes les interventions avant cet âge. Après 20 ans, la part de la génétique reste toujours prédominante et ceci jusqu'à la fin de la vie, mais son influence diminue avec l'âge. Cela pourrait expliquer la plus grande sensibilité aux excès énergétiques au cours des décennies, même s'il persiste toute la vie une inégalité génétique vis-à-vis de ces excès.

2. La prévention à la maternelle est inefficace

Trois nouvelles études randomisées et contrôlées ont confirmé l'inefficacité de la prévention de l'obésité à la maternelle. La première a transmis par téléphone mobile pendant 6 mois des conseils d'hygiène alimentaire et d'augmentation de l'activité physique aux parents d'enfants âgés de 4,5 ans [16]. Ni l'indice

L'année pédiatrique

de masse grasse, ni le score d'hygiène de vie n'étaient significativement différents de ceux du groupe témoin. La deuxième a prodigué des conseils pour augmenter l'activité physique et réduire les loisirs sédentaires aux parents d'enfants âgés de 3-4 ans [17]. Ni l'IMC, ni le niveau d'activité physique, ni le temps sédentaire n'étaient significativement différents du groupe témoin. Enfin, la troisième a donné des conseils d'hygiène alimentaire et d'augmentation de l'activité physique aux parents d'enfants âgés de 3 ans par l'intermédiaire d'une infirmière à domicile pendant 6 mois [18]. Le score d'hygiène de vie était significativement amélioré dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention, mais l'IMC restait identique à celui des témoins. Espérons que ces 3 travaux découragent enfin ceux qui continuent à vouloir faire de la prévention de l'obésité à la maternelle. Le troisième mentionné [18] a également l'avantage de confirmer qu'il n'y a pas de lien entre l'hygiène de vie telle qu'elle est habituellement imaginée et l'obésité de l'enfant.

3. Les espoirs thérapeutiques reposent sur les progrès de la génétique

La setmélanotide, un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines (MC4R), a démontré sa remarquable efficacité chez les patients porteurs d'une mutation en amont de MC4R sur la voie des mélanocortines [19]. Cette découverte révolutionnaire avait été rapportée lors de la revue 2016 des nouveautés en nutrition de *Réalités Pédiatriques*. Dans un travail préliminaire randomisé et contrôlé, la setmélanotide vient également de démontrer son efficacité chez les patients porteurs d'une mutation de MC4R (qui représentent 1 à 5 % de la population obèse) et chez les obèses sans mutation retrouvée sur la voie des mélanocortines [20]. Dans les 2 groupes, les obèses traités ont perdu significativement plus de poids que ceux recevant le placebo. L'effet observé était cependant bien plus modeste que celui rapporté dans le travail précédemment mentionné, mais le recul n'était que d'un

mois. Ces résultats nous encouragent à poursuivre les recherches dans cette voie, la découverte des bases génétiques de chacune des obésités étant probablement le préalable à la mise au point de thérapeutiques médicamenteuses spécifiques à chaque situation, enfin efficaces et bien tolérées.

BIBLIOGRAPHIE

1. FEWTRELL M, BRONSKY J, CAMPOY C *et al*. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:119-132.
2. TOGIAS A, COOPER SF, ACEBAL ML *et al*. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:29-44.
3. VAULONT S. Métabolisme du fer. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S32-5S39.
4. THURET I. Diagnostic biologique de la carence martiale chez l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2017; 24:5S6-5S13.
5. DUPONT C. Prévalence de la carence en fer. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S45-5S48.
6. OLIVES JP. Causes des déficits en fer chez l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S2-5S5.
7. VALLÉE L. Fer et neurodéveloppement. *Arch Pédiatr*, 2017;24(suppl 5):5S18-5S22.
8. DE PONTUAL L. Fer et prédisposition aux infections. *Arch Pédiatr*, 2017;24(suppl 5):5S14-5S17.
9. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24(suppl 5):5S23-5S31.
10. LAPILLONNE A, BECQUET O. Recommandations pour les apports en fer pendant les six premiers mois de vie. *Arch Pédiatr*, 2017;24(suppl 5):5S40-5S44.
11. FERRARA P, CORSELLO G, QUATTROCCHI E *et al*. Caring for infants and children following alternative dietary patterns. *J Pediatr*, 2017;187:339-341.
12. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics : vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*, 2016;116:1970-1980.
13. OSBORN DA, SINN JKH, JONES LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;3: CD003664.
14. SILVENTOINEN K, JELENKOVIC A, SUND R *et al*. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr*, 2016;104:371-379.
15. SILVENTOINEN K, JELENKOVIC A, SUND R *et al*. Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts. *Am J Clin Nutr*, 2017;106:457-66.
16. DELISLE NYSTRÖM C, SANDIN S, HENRIKSSON P *et al*. Mobile-based intervention intended to stop obesity in pre-school-aged children: the MINISTOP randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2017;105:1327-1335.
17. ADAMO KB, WASENIUS NS, GRATTAN KP *et al*. Effects of a preschool intervention on physical activity and body composition. *J Pediatr*, 2017;188:42-49.
18. IAIA M, PASINI M, BURNAZZI A *et al*. An educational intervention to promote healthy lifestyles in preschool children: a cluster-RCT. *Int J Obes*, 2017;41:582-590.
19. KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S *et al*. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*, 2016;375:240-246.
20. COLLET TH, DUBERN B, MOKROSINSKI J *et al*. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab*, 2017;6:1321-1329.

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec Blédina, Mead Johnson, Nestlé/Guigoz, Novalac, Nutricia et Sodilac.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre

L'année 2017 a été marquée par plusieurs avancées concernant le diagnostic et la gestion de l'asthme et des allergies, en particulier les allergies alimentaires (AA), surtout les formes sévères. Les acquisitions nouvelles concernent l'épidémiologie, les mécanismes physiopathologiques, les signes et syndromes cliniques nouveaux, le diagnostic et les orientations thérapeutiques actuelles.

Augmentation de la fréquence des anaphylaxies alimentaires

Les estimations de la prévalence de l'AA sont surtout basées sur deux types d'enquêtes, téléphoniques et transversales. La fréquence de l'AA se situe autour de 3 % dans la population générale, mais ce pourcentage sous-estime probablement la réalité.

En Australie, la prévalence de l'AA est supérieure à celle des États-Unis ou du Royaume-Uni, estimée à environ 3 % chez les enfants de 1-2 ans [1]. Fait préoccupant, l'incidence de l'anaphylaxie a augmenté plus vite chez l'enfant que dans les autres tranches d'âge, surtout avant l'âge de 3-5 ans [2]. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, la fréquence de l'anaphylaxie aux aliments a été multipliée par 2 aux États-Unis (entre 2000 et 2009) et par 5 en Australie (entre 1994 et 2005) mais, heureusement, la mortalité n'a pas augmenté [2].

Chez l'enfant, l'anaphylaxie est majoritairement liée aux aliments, alors que chez les adultes, elle est due aux venins d'hyménoptères et aux médicaments. La gravité de l'AA dépend de plusieurs facteurs, en

particulier l'âge (adolescence), les comorbidités (surtout l'asthme et l'eczéma), les allergènes en cause (arachide et fruits à coque) mais tous les aliments peuvent être responsables d'une AA grave ou d'une anaphylaxie. Les garçons sont préférentiellement atteints au-dessous de 15 ans, le *sex-ratio* s'inversant par la suite avec prédominance féminine. 10 à 20 % des anaphylaxies de l'enfant surviennent en milieu scolaire. Il faut se souvenir que les symptômes des anaphylaxies alimentaires sont atypiques chez les jeunes enfants [3].

Épigénétique et allergies

L'épigénétique, selon un terme créé au XIX^e siècle et revisité en 1942 par Conrad Hal Waddington (1905-1975)¹, étudie les influences de l'environnement de nos cellules sur l'expression des gènes [4]. Le génome humain a été complètement séquencé et cartographié entre 1990 et 2004. Le génome est l'ensemble de nos chromosomes et de leurs gènes, 10 % d'entre eux (seulement) codant pour des protéines.

L'épigénétique analyse les changements susceptibles de modifier l'expression des gènes sans mutation de l'ADN. Ces changements héréditaires mais aussi réversibles, se transmettent en dehors des gènes. L'épigénétique se situe au croisement de plusieurs disciplines : génétique, biologie du développement, environnement, écologie et évolution des organes [4].

Les modifications de l'environnement ont augmenté les risques de prédisposition vis-à-vis des maladies allergiques et aussi pour de nombreuses affections dysimmunitaires (en particulier auto-immunes). Plusieurs facteurs liés au mode de vie peuvent altérer l'expression des gènes *via* des modifications épigénétiques. Certaines différences périnatales de la fonction immunitaire incluant les cellules T régulatrices (Treg) et la réponse immunitaire innée reflètent probablement des modifications de l'environnement maternel. Des découvertes récentes suggèrent que le rôle des récepteurs des motifs moléculaires associés aux pathogènes ou PAMP (pour *Pathogen-associated molecular patterns receptors*), comme les récepteurs Toll-like (TLR), est déterminant au cours de la

¹ Waddington est le promoteur de l'assimilation génétique. Le phénotype d'un individu peut se modifier en réponse à des facteurs environnementaux particuliers et, au bout de plusieurs générations, il devient encodé dans la génome. Il est alors partie intégrante du génome en dehors de l'influence du facteur qui l'a provoqué. Ces caractères acquis devenus héréditaires ne peuvent être induits que pendant la phase de développement de l'individu et non pendant sa vie adulte.

L'année pédiatrique

vie prénatale et néonatale précoce pour façonner le système immunitaire.

Holloway et Prescott [5] ont individualisé plusieurs sortes de gènes qui interviennent dans la pathogénie de l'asthme, en particulier :

- des gènes impliqués dans la modulation directe d'une réponse aux expositions environnementales (en particulier les gènes codant pour la réponse aux polysaccharides ou pour des enzymes détoxifiantes qui modulent les effets de l'exposition aux polluants et à la fumée de tabac) ;
- des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale à la surface des muqueuses ;
- des gènes qui agissent en modifiant la progression de la maladie, la fréquence des exacerbations (etc.).

Les événements précoces du début de la vie exposent au développement de l'asthme et d'allergies diverses en particulier l'exposition materno-fœtale à différents facteurs toxiques en particulier le tabagisme² et aux agents oxydants, la composition du microbiote intestinal maternel et fœtal, l'alimentation maternelle, l'exposition à certains agents microbiens ("effets anti-allergiques" de la vie précoce à la ferme), les altérations de la barrière cutanée (déficit en filaggrine) qui favorisent les allergies certains allergènes comme l'allergie à l'arachide, l'obésité maternelle, le stress, etc.

À la fois les modifications apportées aux histones et la méthylation de l'ADN peuvent être induites par des expositions environnementales telles que la fumée de tabac et par des modifications de l'environnement précoce, par exemple la nutrition maternelle, ces change-

ments pouvant durer pendant plusieurs décennies. À terme, ces études auront des conséquences sur la prévention des maladies allergiques³ [6,7].

Définition de l'anaphylaxie

La fréquence des réactions allergiques sévères est en progression partout dans le monde en rapport avec l'épidémie d'allergies (de toutes sortes) observée au cours des 30 dernières années. La réalité de cette épidémie – qui a concerné tous les types d'allergènes (mais surtout les aliments) et tous les âges (mais surtout les enfants, les adolescents et les jeunes adultes) – a été amplement démontrée [1,9,10].

La définition classique de l'anaphylaxie est simple : présence de symptômes cutanéomuqueux (prurit de la paume des mains et de la plante des pieds, puis généralisé, flush, érythème, urticaire, angio-œdème, conjonctivite) associés à un ou plusieurs des symptômes suivants touchant :

- l'appareil respiratoire (rhinite, œdème de la langue et du pharynx, gêne laryngée ou respiratoire) ;
- le tube digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) ;
- l'appareil cardio-vasculaire (troubles de la conscience, état pré-syncope, pression sanguine < 10 mmHg, troubles du rythme cardiaque) ;
- et d'autres organes (contractions utérines, convulsions, perte de connaissance, coma) [10-12].

Les principales caractéristiques de ces symptômes étaient d'avoir en commun leur soudaineté (survenue en quelques

minutes), la rapidité de leur progression, une corrélation entre la brutalité du début et la gravité du tableau clinique. Après quelques heures d'amélioration, l'anaphylaxie peut être biphasique avec récurrence des symptômes le plus souvent graves, parfois mortels, [13], ce qui a conduit à recommander une hospitalisation systématique des patients atteints d'anaphylaxie avant d'autoriser leur sortie des unités d'urgence, même si cette préconisation a été discutée par la suite. Des définitions plus précises ont été proposées par les sociétés savantes, en particulier en 2014 par l'EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) (**tableau I**) [14]. La SFMU (Société française de médecine d'urgence) vient de transposer ces recommandations en langue française [15]⁴.

L'étude de Rudders a montré que le diagnostic d'anaphylaxie pouvait être délicat chez les jeunes enfants où les symptômes d'anaphylaxie sont différents ou atypiques [9]. Parmi 605 enfants, vus aux urgences pour anaphylaxie, 191 enfants âgés de moins de 2 ans avaient plus souvent un prurit, une urticaire et des vomissements, alors que les autres, plus âgés, en particulier des adolescents, présentaient plus souvent un *wheezing* ou un stridor [9]. Les adolescents signalaient aussi des symptômes subjectifs tels que "gêne pour avaler" ou "difficulté pour respirer" (9).

Réactions allergiques et symptômes particuliers

À côté des allergies alimentaires IgE-médiées qui débutent en quelques minutes à moins de 2 heures après l'ex-

² Il existe une interaction entre l'exposition à la fumée de tabac et une variation génétique qui détermine la susceptibilité à la maladie. Les observations selon lesquelles le tabagisme des grand-mères augmente le risque d'asthme chez leurs enfants et chez leurs petits-enfants représentent des arguments en faveur du concept d'effets épigénétiques trans-générationnels au cours des maladies allergiques. Ces faits sont encore étayés par l'étude de modèles animaux

³ Les points-clés d'une revue récente sont triples : l'asthme et les allergies, maladies complexes, sont liées à des facteurs génétiques et environnementaux sur un organisme en plein développement ; les processus épigénétiques (méthylation de l'ADN en particulier) ont la capacité de réguler les processus génétiques et de développement en réponse aux signaux environnementaux, ces mécanismes pouvant contribuer à la pathogénie des maladies allergiques ; la méthylation de l'ADN a été identifiée avant l'apparition de la maladie et au cours de celle-ci, ce qui suggère que les mécanismes épigénétiques peuvent contribuer à la création de la maladie et à son activité symptomatique ultérieure.

⁴ Un numéro de la RFA (*Revue française d'allergologie*) entièrement consacré à l'anaphylaxie paraîtra à la fin de l'année 2017.

ProRhinel



Pour rassurer les mamans,
Conseillez la marque N°1
contre le rhume de bébé*



CE Dispositif médical

avec



1 Je lave

avec **ProRhinel Spray**
Nourrissons - jeunes enfants



CE Dispositif médical

2 Je mouche

avec **ProRhinel Mouche bébé**



Pour plus d'informations, rendez-vous sur
www.prorhinel.fr

* Part de Marché Valeur de ProRhinel sur le marché des mouche-bébés et des sprays bébé CAM Juillet 2017. ProRhinel Spray Nourrissons-Jeunes Enfants, spray nasal sous pression. Lavage nasal en cas de rhume et rhinopharyngite. Classe IIA. CE 0459. Ne pas utiliser en même temps plusieurs produits pour le nez contenant un antiseptique. ProRhinel Mouche-Bébé Nez encombré du bébé. Classe I. CE. Fabricant: Novartis Consumer Health S.A. Lire attentivement les notices avant utilisation. CHFR/CHPRORH/0047/17/09

GlaxoSmithKline Santé Grand Public - RCS Nanterre 672 012 580

L'année pédiatrique

* Une pression systolique basse chez l'enfant est définie par des valeurs inférieures à 70 mmHg (de 1 mois à 1 an), et inférieures à (70 mmHg + [2 x âge]) de 1 à 10 ans, et inférieure à 90 mmHg de 11 à 17 ans.

L'anaphylaxie est hautement probable lorsque l'un quelconque des 3 critères suivants est présent :

1. Début aigu de symptômes (au bout de quelques minutes ou heures) avec atteinte de la peau, des muqueuses, ou les deux (par exemple prurit généralisé, prurit ou flush, gonflement de des lèvres, de la langue et de la luette ET AU MOINS UN DES SYMPTÔMES SUIVANTS :

- Difficultés respiratoires (par exemple : dyspnée, wheezing-bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxie)
- Diminution de la pression sanguine ou symptômes de dysfonctionnement organique, par exemple hypotonie (collapsus), syncope, incontinence.

2. Deux ou plus des signes suivants survenant rapidement après l'exposition du patient à un allergène probable quelques minutes à quelques heures plus tôt.

- Atteinte des tissus cutanés et muqueux (par exemple : urticaire généralisée, prurit-flush, gonflement des lèvres, de la langue et de la luette.
- Difficultés respiratoires (par exemple : dyspnée, wheezing-bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxie)
- Diminution de la pression sanguine ou symptômes associés : hypotonie (collapsus), syncope, incontinence.
- Symptômes gastro-intestinaux persistants (par exemple douleurs abdominales à type de crampes, vomissements)

3. Diminution de la pression sanguine après l'exposition à un allergène connu du patient quelques minutes ou heures plus tôt.

- Nourrissons ou enfants : pression sanguine basse (spécifique de l'âge) or diminution supérieure à 30 % de la pression systolique*
- Adultes : pression systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution supérieure à 30 % des valeurs habituelles du patient

Tableau 1 : Critères cliniques du diagnostic de l'anaphylaxie.

position à l'allergène (par ingestion, mais aussi par contact ou inhalation), il existe des symptômes, en particulier digestifs, qui peuvent être des diagnostics différentiels ou bien s'associer ou succéder à une AA IgE-dépendante

1. Symptômes digestifs

Dans les formes non IgE-dépendantes ou partiellement IgE-dépendantes, on peut observer des symptômes digestifs apparemment banaux et/ou non spécifiques : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation [16,17]. Chez les nourrissons, il faut éliminer des troubles de l'oralité, une intolérance au gluten [16]. Il faut aussi rechercher les œsophagites à éosinophiles (plus de 15 éosinophiles/champ aux biopsies étagées), les proctites et proctocolites (rectocolites hémorragiques à éosinophiles), l'entéropathie allergique, rare, avec infiltration à éosinophiles variable

et localisée à l'intestin grêle), et le SEIPA (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires) [17]⁵.

2. Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires

Mieux connu depuis peu [18,19] le SEIPA a fait l'objet d'une étude prospective portant sur 13 019 nouveau-nés (de la naissance jusqu'à 2 ans) qui a estimé son taux de prévalence à 0,34 % (44 cas pour 13 019 nouveau-nés) [19].

Les points-clés du SEIPA [20] sont les suivants :

- des vomissements répétés et profus surviennent 1 à 3 heures après l'ingestion de l'aliment causal, associés à une léthargie et à une pâleur (mais 30 % des patients présentent une diarrhée plus tardive, 6 à 8 heures après l'ingestion) ;

⁵ Ou FPIES pour "Food protein-induced enterocolitis syndrome".

- un choc pseudo-septique existe dans 15 % des cas ;

- si le lait de vache et le soja sont les deux principaux aliments déclencheurs, d'autres ont été rapportés comme la pomme de terre, le poulet, les poisson, des champignons, etc. ;

- les patients atteints de SEIPA ont souvent des antécédents familiaux d'atopie ;
- le diagnostic, clinique, est basé sur le test de provocation par voie orale, mais celui-ci n'est pas recommandé si le patient a présenté plus de deux réactions typiques ;

- il n'existe pas de biomarqueur spécifique ;

- le traitement est basé sur la réhydratation, l'ondansétron (Zophren) s'est révélé efficace, les corticoïdes sont discutés ;

- l'éviction de l'aliment en cause est indispensable remplacé par une formule de substitution pour le lait de vache ou le soja (formes à hydrolyse extensive) ;

- la guérison des SEIPA au lait ou au soja est plus rapide que celle des SEIPA dus aux aliments solides. Bien que le SEIPA soit considéré comme une affection non-IgE dépendante, des IgEs anti-aliments ont été détectées aux cours de SEIPA dits "atypiques" ;

- une proportion non négligeable de SEIPA évolue vers une allergie IgE dépendante [20].

3. Syndrome "cannabis-fruits-légumes"

Connue depuis longtemps, l'allergie au cannabis (*Cannabis sativa*) peut se manifester à la suite de la manipulation des graines ou lors de l'exposition au pollen de la plante. Depuis quelques années, on observe une augmentation du nombre d'allergies croisées entre le cannabis et certains fruits (pêche, cerise, noisette, agrumes) ou légumes (tomate). Le principal allergène du cannabis est Can s 3 (protéine de transfert lipidique) responsable de ces réactions croisées qui ont été également décrites avec les céréales, les boissons alcoolisées (bière), le latex, le tabac [21]. Les réactions sont souvent sévères, mais un syndrome d'allergie orale (SAO) est possible.

4. Syndrome “poisson-poulet”

Les individus ayant une AA au poisson, peuvent être allergiques à une seule espèce de poissons ou à plusieurs en raison des homologies entre les parvalbumines des poissons (Gad d 1). Toutefois, l'exploration allergologique permet de détecter le (ou les) poisson (s) en cause. Les poissons comportent d'autres allergènes : émolases, aldolases, gélatine (collagène de poisson). Il existe des réactions croisées entre le poisson et les fruits de mer, le poisson et la chair de grenouille (parvalbumines), les poissons et leurs œufs (saumon), le poisson et les volailles [22]. Une étude portant sur 36 patients, 29 allergiques au poisson et à la viande de poulet, et 67 uniquement allergiques à la viande de poulet, a montré la possibilité d'une AA croisée au poisson chez les allergiques à la viande de poulet [22,23]. Les allergènes croisés sont Gal d 8 (parvalbumine), Gal d 9 (émolase) et Gal d 10 (aldolase). Deux cas ont été décrits chez deux enfants âgés de 12 et 16 ans, allergiques à la viande de volailles (dinde, canard, poulet) et à la chair de poisson [24]. Les allergènes croisés peuvent varier selon les patients, dans ce dernier cas Gal d 5 (albumine) et/ou Gal d 8 (parvalbumine) [24].

5. Entomophagie et allergies

La consommation d'insectes et de leurs larves est présentée comme une solution aux problèmes posés par l'augmentation de la population mondiale et par la diminution des ressources. Traditionnellement de nombreuses populations sont entomophages. On dénombre plus de 2 000 insectes comestibles dans le monde [25]. Parmi 155 patients ayant des signes d'allerg

gie, 27 patients étaient suspects d'AA à des criquets comestibles, 19 (70,37 %) étaient sensibilisés et 8 (29,62 %) étaient cliniquement allergiques à ces insectes. Les symptômes les plus fréquents étaient le SAO (6/8), l'urticaire (4/8), des vomissements, un œdème du visage, une dyspnée et une anaphylaxie (chacun de ces 4 symptômes une fois sur 8). Parmi ces 27 patients suspects, 8 soit 29 % avaient une véritable AA aux criquets comestibles [26].

Éléments du diagnostic : nouvelles orientations

1. Critères classiques et diagnostic allergologique moléculaire

Les critères classiques du diagnostic de l'allergie ne sont pas fondamentalement remis en cause. Ils sont basés sur l'interrogatoire, l'examen clinique, les tests cutanés d'allergie – principalement les prick tests aux aliments frais ou congelés (PT) pour l'AA –, les dosages conventionnels des IgE sériques spécifiques (IgEs).

Toutefois, depuis une quinzaine d'années, les caractérisations et le clonage des allergènes a permis d'améliorer les conditions du diagnostic par deux approches : le “**diagnostic allergologique moléculaire (DAM)**” et le “**diagnostic résolu par les composants allergéniques (DRCA)**” (de l'anglais “*Component-Resolved Diagnosis*” ou “CRD” dans la littérature anglo-saxonne) qui ont été permis par les techniques de génomique-et de protéomique. Dans le cadre imparti à cette revue, nous ne pouvons que définir succinctement le DAM⁶ et le DRCA⁷ [27,28].

2. Tests de provocation par voie orale ou tests biologiques ?

Depuis plus de 20 ans, les allergologues se demandent s'il existe des “alternatives” aux tests de provocation par voie orale (TPO) car ils consomment beaucoup de temps et nécessitent un personnel spécialisé, un environnement médical et paramédical adaptés. De plus, ils ne sont pas sans risque.

Ont été successivement proposés :

- le test de provocation labial (TPL) ;
- la détermination de valeurs seuils des IgEs dirigées contre les principaux allergènes alimentaires au-dessus desquelles les TPO ont toutes les chances d'être positifs (90 %, 95 %, 100 %) ;
- la taille de la papule induire par les prick-tests (PT) ;
- la combinaison PT + tests épicutanés positifs. Les espoirs suscités par ces “alternatives” ont été largement déçus !

Finalement, le TPO reste indispensable : il faut prévoir sa réalisation en fonction du phénotype prévisible de l'AA que l'on va explorer :

- TPO à progression très lente et à faible doses chez les patients à haut risque ;
- TPO réduit à une ou deux doses élevées chez les patients à faible risque [29].

En effet, l'une des acquisitions des dernières années, pour l'AA et d'ailleurs aussi pour les autres expressions des allergies est la diversité des phénotypes : – sensibilisations et allergies vraies (et leurs formes de passage) ;

- mono-allergies et poly-allergies ;
- AA à guérison précoce et AA persistantes ;
- AA isolée et AA associée à une ou des comorbidités comme l'asthme, la

⁶ Après avoir caractérisé, purifié et produit les allergènes majeurs et mineurs d'un extrait allergénique naturel, on peut étudier le “profil de sensibilisation des individus allergiques” en mesurant l'aptitude des composants allergéniques à réagir avec leurs IgEs. En prenant l'exemple de l'arachide, les composants allergéniques utilisés pour mesurer cette IgE-réactivité sont des allergènes naturels purifiés (par exemple nAra h 1) ou des allergènes recombinants (par exemple rAra h1). La lettre “n” désigne un allergène naturel et “r” un allergène recombinant. Pour plusieurs AA, ces dosages permettent d'estimer : son phénotype (symptômes mineurs ou majeurs), sa capacité à persister ou non.

⁷ Le DRCA est basé sur le fait que les allergènes d'origine animale et végétale possèdent des allergènes communs appartenant à diverses familles, même si ces allergènes (surtout végétaux) sont de familles taxonomiquement différentes. Le DRCA permet d'expliquer les réactions croisées et leur pertinence clinique.

L'année pédiatrique

dermatite atopique, la rhinite allergique ;
– AA et syndrome dermo-respiratoire.

Le TPO ne peut être remplacé par des “alternatives” car il oriente la prise en charge de l'AA, en particulier vers une induction de tolérance orale (ITO) en milieu spécialisé [29].

Aspects thérapeutiques

1. Traitements symptomatiques

L'adrénaline (épinéphrine) est le traitement de première intention de l'anaphylaxie [30,31]. Au début de l'année 2017, Sicherer et Simons ont mis à jour leurs recommandations de 2007 au vu des nouvelles acquisitions sur l'adrénaline et les dispositifs auto-injecteurs : **l'adrénaline est le seul traitement de première ligne de l'anaphylaxie**. Les recommandations générales sur le diagnostic de l'anaphylaxie et son traitement de première intention ne sont pas toujours bien comprises par la communauté médicale. Au début d'un épisode d'anaphylaxie, les médecins, même expérimentés, sont le plus souvent incapables de prévoir si cet épisode restera modéré ou s'il s'aggravera rapidement. Le dosage de la tryptase sérique, qui doit être effectué au cours de l'épisode d'anaphylaxie, fournit un argument important pour le diagnostic d'anaphylaxie IgE-dépendante et peut également permettre de détecter une mastocytose sous-jacente.

Les points forts de l'article cité ci-dessus sont les suivants [30] :

- l'adrénaline (épinéphrine) est le traitement de choix de première intention de tous les patients présentant des symptômes d'anaphylaxie ;
- injectée rapidement, elle est presque toujours efficace permettant de diminuer les risques d'aggravation, la fréquence des hospitalisations et celle des décès ;
- les autres traitements (anti-H1, corticoïdes, bêta2-agonistes de courte durée d'action [B2CA], perfusions veineuses) ne sont pas des traitements de première

POINTS FORTS

- L'incidence de l'anaphylaxie a augmenté plus vite chez l'enfant que dans les autres tranches d'âge, surtout avant l'âge de 3-5 ans, mais la mortalité n'a pas progressé.
- L'anaphylaxie est surtout due aux aliments chez les enfants, alors que chez les adultes, elle est surtout due aux venins d'hyménoptères et aux médicaments.
- La gravité de l'AA dépend de l'âge (jeunes enfants, adolescents), des comorbidités (asthme et eczéma) et des allergènes en cause (arachide).
- Les modifications de l'environnement ont augmenté la fréquence des maladies allergiques. Des changements survenant de façon précoce dans la vie, en particulier chez le fœtus, peuvent modifier l'expression des gènes sans mutation de l'ADN.
- Ces événements précoces du début de la vie sont, en particulier, l'exposition materno-fœtale au tabagisme et aux agents oxydants, les modifications du microbiote intestinal maternel et fœtal, l'alimentation maternelle, l'exposition à certains agents microbiens (vie précoce à la ferme), les altérations de la barrière cutanée (déficit en filaggrine), l'obésité maternelle, le stress, etc.
- Le SEIPA est considéré comme une affection non-IgE dépendante (soja, lait, poisson, volailles, pomme de terre, etc.), mais il existe des SEIPA “atypiques” où des IgEs anti-aliments ont été détectées et une proportion non négligeable de SEIPA évolue vers une allergie IgE dépendante.
- Certaines “nouveauautés” sont constituées par les syndromes d'allergies croisées (“cannabis-légumes-fruits” et “poisson-volailles”). Un chapitre récent de l'allergologie est l'AA aux insectes comestibles et à leurs larves.
- Il n'existe pas réellement d'alternative, en particulier biologique, aux TPO qui restent irremplaçables pour le diagnostic. Ses modalités, en particulier la progression des doses, dépendent du phénotype de l'AA.
- Au début d'un épisode d'anaphylaxie, les médecins, même expérimentés, sont le plus souvent incapables de prévoir si cet épisode restera modéré ou s'il s'aggravera rapidement.
- Au cours d'un épisode d'anaphylaxie, le dosage de la tryptase sérique est utile au diagnostic rétrospectif d'allergie IgE-dépendante.
- Le traitement de première intention de toutes les anaphylaxies est l'adrénaline IM injectée dans la face antérolatérale de la cuisse principalement avec des dispositifs auto-injecteurs (aiguille suffisamment longue pour une injection véritablement intramusculaire).
- L'ITO reste l'élément central du traitement curatif.

intention, mais doivent être mis en œuvre après l'injection d'adrénaline en fonction des symptômes, en particulier les B2CA ;

– lorsque l'anaphylaxie survient dans un contexte médical (hospitalier), l'adrénaline est prescrite à la dose de 0,01 mg/kg à la dose maximale de 0,3 mg chez un enfant prépubère et de 0,5 mg chez un adolescent par injection IM à la face antéro-latérale de la cuisse (partie moyenne du muscle vaste externe)⁸ [30].

L'adrénaline (épinéphrine) est le traitement en première intention de tous les patients présentant des symptômes d'anaphylaxie :

– injectée rapidement, elle est presque toujours efficace permettant de diminuer les risques d'aggravation, ainsi que la fréquence des hospitalisations et celle des décès ;

– les autres traitements (anti-H1, corticoïdes, B2CA, perfusions veineuses) ne sont pas des traitements de première intention, mais doivent être mis en œuvre après l'injection d'adrénaline – il faut apprendre aux patients les symptômes et la prise en charge de l'anaphylaxie, ainsi qu'à leur entourage, aux gardiens d'un enfant et aux intervenants en milieu scolaire et périscolaire ;

– lorsque l'anaphylaxie survient dans la communauté, les stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont préférables à l'adrénaline recueillie dans une seringue : les doses sont de 0,15 mg (jusqu'à 30 kg de poids) et de 0,30 mg (au-dessus de 30 kg). Les enfants pesant de 7,5 kg à 25 kg peuvent recevoir 0,15 mg, même si cette dose n'est pas idéale pour les enfants pesant moins de 15 kg ;

– la prescription d'adrénaline s'intègre dans le cadre d'un plan écrit qui doit être adapté tous les ans : il doit contenir les numéros de téléphone de l'urgence et des structures capables de fournir une aide urgente (unités spécialisées) ;

– les enfants ayant présenté un épisode

d'anaphylaxie doivent bénéficier d'une évaluation spécialisée par un allergologue-pédiatre (avec rendez-vous écrit dans le 4 semaines qui suivent, au maximum).

Compte-tenu des recommandations actuelles sur l'utilisation de l'adrénaline, les antihistaminiques H1 et les corticoïdes sont destinés essentiellement aux formes légères d'AA, par exemple à type de SAO.

2. Induction de tolérance orale

Les modalités de l'ITO sont largement discutées :

- pour quels aliments ;
- avec quelle présentation de l'aliment ;
- initiation systématique à l'hôpital ou non ?
- pour les AA sévères ou non ? Les réponses ne sont pas univoques pour certaines de ces questions [32-35].

Faut-il toujours initier l'ITO à l'hôpital ?

Les arguments "pour" sont plus convaincants que les "contre", mais des nuances existent en fonction de l'aliment, car il est difficile de comparer les AA à l'œuf ou au lait d'une part, et les AA à l'arachide et aux fruits à coque comme la noisette, d'autre part.

Aliments cuits : l'introduction des aliments cuits (lait, œuf) est utile au début de l'ITO dans certaines formes (sévères). Une étude montre que 70 % des enfants tolèrent bien l'œuf ou le lait cuit ce qui permet d'accélérer leur guérison [34].

AA sévères (dose réactogène très basse prouvée par TPO) : peut-on "tenter" de réaliser une immunothérapie par voie orale [35] ? Cette attitude, prônée par certains peut être discutée en pratique courante, mais fait l'objet d'études cliniques. Pour l'instant, les consensus internationaux actuels ne recommandent pas

l'immunothérapie dans toutes les formes d'AA, *a fortiori* les AA sévères. Dans les AA sévères (AA à l'arachide), certains traitements peuvent être associés à l'ITO comme les anti-IgE (omalizumab) et même certains probiotiques [34].

Conclusion

Comme au cours des années précédentes, l'année 2017 a été marquée par plusieurs avancées, mais, à notre avis, la plus importante en pratique concerne l'adrénaline et l'anaphylaxie. Dans un futur proche, les découvertes sur les liens entre l'épigénétique et les allergies devraient permettre de mieux individualiser les phénotypes de ces maladies, de prévoir des stratégies préventives et, à terme, des traitements mieux ciblés.

BIBLIOGRAPHIE

1. CUSTOVIC A. Epidemiology of allergic diseases. In : RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A : Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017, pp. 51-72.
2. POULOS LM, WATERS AM, CORRELL PK *et al.* Trends in hospitalisations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120: 878-884.
3. RUDDERS SA, BANERJI A, CLARK S *et al.* Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergol Clin Immunol*, 2011;158:385-388.
4. Épigénétique. <http://www.synergie-lyoncancer.fr/glossaire/epigenetique> (consulté le 29 août 2017).
5. HOLLOWAY JW, PRESCOTT SL. The origins of allergic diseases. In : RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A : Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017;29-50.
6. LOVINSKY-DESIR S, MILLER RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases : a review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rezp*, 2012;12:211-220.
7. DEVRIES A, VERCELLI D. Epigenetics in allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*, 2015;27:719-723.
8. POULOS LM, WATERS AM, CORRELL PK *et al.* Trends in hospitalisations for ana-

⁸ En raison de la variabilité du volume musculaire de la cuisse, des stylos auto-injecteurs ayant une aiguille suffisamment longue pour que l'injection soit véritablement intramusculaire sont indispensables.

L'année pédiatrique

- phylaxis, angio-edema and urticaria in Australia 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:878-884.
9. RUDDERS SA, ARIAS SA, CAMARGO JR CA. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:960-962.
 10. KLEIN JS, YOCUM MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95:637-638.
 11. YOCUM MW, BUTTERFIELD JH, KLEIN JS *et al.* Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:452-456.
 12. NOÉ E, VILA L, IRIARTE J *et al.* Anaphylaxis should be considered to be a potential cause of stuporous state. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1999;9:335-336.
 13. DOUGLAS DM, SUKENICK E, ANDRADE WP *et al.* Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol*, 1994;93:977-985.
 14. MURARO A, ROBERTS G, WORM M *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014;69:1026-1045.
 15. GLOAGUEN A, CESAREO E, VAUX J *et al.* Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Med Urgence*, 2016;6:342-364.
 16. LACHAUX A. Exploration des manifestations digestives de l'allergie alimentaire de l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:116-117.
 17. NOWAK-WEGRZYN A, KATZ Y, MEHR SS *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1114-1124.
 18. BIDAT E, CHAABANE, CHEVALLIER B *et al.* Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
 19. KATZ Y, GOLDBERG MR, RAJUAN N *et al.* The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:647-653.
 20. CAUBET JC. Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) et manifestations digestives de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:136-137.
 21. DECUYPER II, EBO DG. Le syndrome cannabis-fruits/légumes : quoi de neuf en 2017 ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:150-151.
 22. KUEHN A, CODREANU-MOREL F, LEHNERS-WEBER C *et al.* Le syndrome poisson-poulet : une nouvelle allergie croisée. *Ref Fr Allergol*, 2017;57:206-207.
 23. KUEHN A, CODREANU-MOREL F, LEHNERS-WEBER C *et al.* Cross reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy*, 2016;71:1772-1781.
 24. BENABES-JEZRAOUI B, LEDUC V, LALLEMAND K *et al.* Deux cas d'allergie aux viandes de volailles (canard, dinde, poulet) avec possible réactivité croisée avec le poisson. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:226.
 25. BARRE A, CAZE-SUBRA S, GIRONDE C *et al.* Entomophagie et risque allergique. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:315-321.
 26. HAMIDOU T, MAIZOUMBOU DA, LAOULMI S *et al.* Allergie et sensibilisation aux criquets *Ornithacris cavroisi* dans la communauté urbaine de Niamey : à propos de 27 cas. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:227.
 27. BIENVENU J, ROUZAIRE P, BIENVENU F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:186-191.
 28. LAVAUD F, DUTAU G. Actualités sur les allergènes recombinants en allergologie. Numéro spécial. OPA pratique, 2017.
 29. MICHAUD B, AMAT F, BOURGOIN-HECK M *et al.* Peut-on remplacer un test de provocation orale par un test biologique ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:114-115.
 30. SICHERER SH, SIMONS FE; Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*, 2017;139. Epub, 2017.
 31. SICHERER SH, SIMONS FE. Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, 2007;119:638-646.
 32. DELEBARRE-SAUVAGE C, SEYNAVE M, VILAIN AC. Les ITO alimentaires doivent toujours être initiées à l'hôpital: POUR (controverses). *Rev Fr Allergol*, 2017;57:152-154.
 33. PAYOT F. Les ITO alimentaires doivent toujours être initiées à l'hôpital : CONTRE (controverses). *Rev Fr Allergol*, 2017;57:155-156.
 34. JUCHET A, CHABBERT-BROUÉ A, MARTIN-BLONDEL A *et al.* Aliments cuits, quel intérêt pour l'immunothérapie ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:189-192.
 35. BIDAT E, BENOIST G. Exposition ou exclusion allergénique dans l'allergie alimentaire sévère : prise en charge et immunothérapie dans cette population. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:140-145.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



J.-P. OLIVES

Gastroentérologie et Nutrition pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, CHU, TOULOUSE.

Pour apporter un peu d'originalité à cette revue des actualités parues en gastroentérologie pédiatrique en 2017, plutôt que de les présenter comme un catalogue "à la Prévert", nous allons les découvrir en suivant le sens du transit digestif: de la bouche à l'anus!

Troubles de l'oralité : une histoire d'équipe

Les troubles de l'oralité alimentaire englobent à la fois, les difficultés alimentaires, le refus de l'alimentation et les troubles de la déglutition. Courant 2016, deux équipes ont souligné l'importance des événements de la période périnatale (prématurité, césarienne, hospitalisation) comme des facteurs de déclenchement de troubles de l'oralité précoce [1,2]. Dans la discussion, les auteurs insistent sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire impliquant simultanément des pédiatres, des ORL phoniatres spécialisés dans les troubles de la déglutition, des orthophonistes, des diététiciens et des psychologues ou psychiatres, tous et formés à l'approche spécifique des troubles de l'oralité du jeune enfant. En 2017, une revue générale sur le sujet avec une méta-analyse incluant 11 études et regroupant 591 patients confirme qu'un suivi intensif multidisciplinaire est bénéfique et que les procédures de prise en charge devraient être standardisées pour mieux évaluer leur impact dans de futures études [3].

Périactine : retour vers le futur

La cyproheptadine, plus connue des pédiatres sous le nom de Périactine a été

largement utilisée entre 1970 et 1990, souvent à la demande des parents, pour tenter de stimuler l'appétit des jeunes enfants : "Docteur, il ne mange rien, vous n'auriez pas un sirop pour qu'il s'alimente mieux?". Il faut bien convenir que ce type de prescription était utilisée plus pour rassurer les familles que fondée sur des preuves ou des résultats d'études contrôlées. De plus, l'impression globale de l'efficacité de cette thérapeutique "en ouvert" n'était pas franchement évidente. Il ne faut jamais avoir de jugement définitif en matière scientifique sur des faits ou des données basés sur de simples impressions. Depuis quelques années, la cyproheptadine a été réévaluée dans plusieurs études. Elle est maintenant fréquemment utilisée pour son effet orexigène dans des pathologies chroniques s'accompagnant de troubles de l'appétit comme la mucoviscidose, le SIDA, les cancers, ou des syndromes génétiques comme le Prader-Willi ou le Silver-Russell [4]. En tant qu'antihistaminique H1, son efficacité a également été montrée dans le syndrome des vomissements cycliques [5] et dans les troubles fonctionnels intestinaux comme le syndrome de l'intestin irritable et l'hypermotilité viscérale [6].

Quand la bouche "parle"

Les malades souffrant d'une Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin (MICI) peuvent présenter des lésions de la cavité orale. Ces lésions sont des manifestations extradigestives de la maladie, des complications de carences nutritionnelles ou bien les effets secondaires des thérapeutiques. Ces lésions orales sont

plus fréquentes au cours de la maladie de Crohn qu'au cours de la rectocolite hémorragique. Leur prévalence est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte [7]. Les lésions buccales aphtoides ne sont pas que l'apanage des MICI, de la maladie de Behcet ou de maladies allergiques. Les atteintes de la muqueuse buccale et les anomalies de l'émail dentaire font partie des symptômes atypiques et peu connus de la maladie cœliaque.

Deux études parues en 2017, établies sur des méta-analyses de respectivement 46 articles [8] et 30 articles [9] rapportent que les lésions buccodentaires de l'intolérance au gluten ne se limitent pas uniquement aux aphtes et aux anomalies de l'émail, mais comprennent aussi la langue géographique, les glossites atrophiques, la chéilite angulaire, les sensations de brûlure linguale, les retards de l'éruption dentaire et les caries. Ces atteintes sont plus fréquentes avant l'âge de 12 ans et leur prévalence varie de 2 à 10 %.

L'année pédiatrique

IPP : toujours trop prescrits

Une enquête observationnelle nationale a été réalisée en Nouvelle-Zélande successivement en 2005 et 2015. 2,4 % des enfants de moins de 1 an avaient reçu des IPP en 2005. Ce chiffre avait doublé en 2015 (5,2 %). 8,7 % avaient été traités avant l'âge de 1 mois et 71,6 % avant l'âge de 3 mois. Dans leur conclusion, les auteurs soulignent que majoritairement ces prescriptions étaient en rapport avec le traitement d'un reflux gastroœsophagien sévère [10].

Helicobacter pylori : des recommandations à suivre

Les Sociétés Européenne et Nord-Américaine de gastroentérologie pédiatrique (ESPGHAN et NASPGHAN) se sont réunies pour actualiser les recommandations de prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant [11]. Le groupe de travail recommande avant tout d'identifier la cause des symptômes digestifs présentés par l'enfant avant de rechercher systématiquement une infection à *Helicobacter pylori* face à n'importe quel symptôme peu spécifique. Si l'infection est prouvée, le traitement doit être adapté à la souche et à sa sensibilité aux antibiotiques. Lorsque la sensibilité du germe n'est pas connue, une trithérapie à forte dose associant amoxicilline, métronidazole et IPP doit être proposée pendant 14 jours ou une trithérapie incluant du bismuth, comme par exemple, le Pylera qu'il faut associer à un IPP.

Vaccination rotavirus : coupable ou non coupable ?

Depuis 2006, l'efficacité du vaccin rotavirus a été largement démontrée concernant la morbidité et la mortalité due à l'infection à rotavirus chez les jeunes enfants [12]. De plus, l'impact économique de la vaccination sur la baisse des coûts de santé est très important.

L'OMS recommande donc une vaccination universelle des nourrissons. En France, cette vaccination n'est toujours pas recommandée, les experts estimant que la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur de ce vaccin.

1. Coupable ?

Une méta-analyse publiée en juillet 2017 dans la revue *Vaccine* incluant 6 cohortes et représentant 4 506 265 premières doses de vaccin montre qu'il existe un risque associé d'invagination intestinale aiguë dans les 7 jours suivant la première prise orale de vaccin comparé aux 9 643 enfants constituant le groupe contrôle. (Risque relatif: 3,71 et Odd ratio : 8,45) [13].

En France, des décès ont défrayé la chronique imputant la responsabilité du vaccin. En fait, c'est le retard au diagnostic des invaginations intestinales aiguës qui a été à l'origine de la mort de ces enfants. Dans d'autres pays du monde où la vaccination est généralisée depuis près de 10 ans, les décès après vaccination rotavirus sont exceptionnels car les médecins et les familles sont informés et particulièrement vigilants durant les premiers jours après la première prise.

2. Non coupable ?

Le vaccin rotavirus a également été soupçonné de déclencher des réactions auto-immunes et des maladies comme le diabète de type 1 ou la maladie cœliaque. Une étude nationale de cohorte a été menée en Finlande entre 2009 et 2014 et a conclu que le vaccin rotavirus est sûr et qu'il n'augmente pas l'incidence de la maladie cœliaque et du diabète de type 1 [14].

Probiotiques : des résultats et des recommandations

Depuis plusieurs années, l'intérêt pour le microbiote ne se dément pas. Les travaux sont légion et la littérature est foison-

nante. Pour lutter contre la dysbiose et améliorer le cours de certaines affections comme l'infection à *Clostridium difficile* ou la maladie de Crohn, la transplantation fécale se développe et se perfectionne de jour en jour.

Les probiotiques gardent une place de choix dans le traitement d'affections plus courantes comme les diarrhées aiguës infectieuses et la diarrhée associée aux antibiotiques. *Saccharomyces boulardii* se distingue avec des évidences parmi d'autres souches qui ont fait aussi preuve d'efficacité dans ces situations [15]. Les Sociétés Européenne (ESPGHAN) et Francophone (GFHGNP) de gastroentérologie pédiatrique le recommandent en traitement associé aux solutions de réhydratation orale dès les premiers signes de diarrhées aiguës du jeune enfant (gastroentérites) [16]. Dans une méta-analyse publiée en 2017, cette souche confirme à nouveau son intérêt dans le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques [17].

MICI : un véritable arsenal thérapeutique

257 articles concernant la prise en charge et le traitement des MICI de l'enfant ont été référencés sur Pubmed en 2017.

La prise charge thérapeutique des MICI de l'enfant est un véritable challenge. Les stratégies appliquées associent plusieurs approches, anti-inflammatoires, lutte contre la dysbiose, biothérapies et interventions chirurgicales.

En dehors du traitement des poussées, le maintien d'une rémission prolongée est un des objectifs prioritaires. Dans ce contexte, les probiotiques sont de plus en plus utilisés. Une revue de 18 publications met en évidence un effet significatif de la combinaison de *Lactobacillus GG* et de prébiotiques dans la rectocolite hémorragique ; l'association de *Saccharomyces boulardii* avec deux autres souches montre des résul-

ULTRA BABY®

SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745



La levure qui prend soin du microbiote intestinal de bébé

Conçu pour les besoins nutritionnels
des enfants DÈS LA NAISSANCE,
en cas de **DIARRHÉES AIGÜES**,
y compris lors de la prise d'antibiotiques.

NOUVEAU



Aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales. Doit être utilisé sous contrôle médical.
Ne peut constituer la seule source d'alimentation. Destiné à être utilisé en complément de l'alimentation ou de solutés de réhydratation orale.

microbiote-intestinal.fr
voyage au cœur du microbiote

BIOCODEX 



L'année pédiatrique

tats en faveur d'une tendance favorable ($p = 0,057$) dans la maladie de Crohn.

L'efficacité de l'anticorps monoclonal adalimumab sur le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn été testée au cours de l'étude IMAGINE 2 chez 100 enfants et adolescents (âge moyen : 14,5 ans). Le taux de rémission avoisine les 50 % à la 240^e semaine de traitement. Cette thérapie permet un arrêt plus précoce de la corticothérapie et une reprise plus rapide de la vitesse de croissance staturale [19].

L'indication de la chirurgie est toujours restée très mesurée face aux complications chez les patients pédiatriques souffrant de MICI. Le groupe d'experts de l'ESPGHAN a publié en 2017 des recommandations concernant la place des techniques chirurgicales dans la maladie de Crohn pédiatrique sur la base d'un algorithme précisant que malgré les progrès des techniques endoscopiques et l'efficacité des biothérapies, la chirurgie devait être une option plus fréquemment considérée [20]. Pour ce qui concerne la rectocolite hémorragique, un article paru dans le *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* rappelle que le début précoce de la maladie chez l'enfant augmente sensiblement le risque ultérieur de colectomie [21].

Encoprésie : les lavements par cœcostomie améliorent la qualité de la vie ?

Pour terminer cette revue des actualités 2017, une fois n'est pas coutume, nous avons choisi de présenter un article discutable pour ne pas dire critiquable.

L'encoprésie sévère associe une rétention fécale rectale et colique, des troubles de la défécation, des pertes de selles non contrôlées et souvent des troubles du comportement. Le retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille est très important. Le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire

incluant une psychothérapie et des laxatifs osmotiques à fortes doses permet de retrouver un transit normal.

Une équipe chirurgicale du Michigan a réalisé chez 10 enfants ayant de multiples pertes fécales quotidiennes et un échec de la prise en charge médicale, une appendicostomie ou une cœcostomie.

Au moyen de la sonde mise en place par cette stomie, des lavements antérogrades quotidiens étaient pratiqués. Dans leur article, les auteurs ne précisent pas combien de temps la sonde est laissée en place et concluent que la disparition des pertes fécales améliore significativement la qualité de vie de ces enfants [22] ! Décidément les chirurgiens n'ont peur de rien.

BIBLIOGRAPHIE

- DUBEDOUT S, CASCALES T, MAS E *et al.* Feeding disorders in infants and toddlers: At-risk situations and predisposing factors. *Arch Pediatr*, 2016;23:570-576.
- HVELPLUND C, HANSEN BM, KOCH SV *et al.* Perinatal Risk Factors for Feeding and Eating Disorders in Children Aged 0 to 3 Years. *Pediatrics*, 2016;137.
- SHARP WG, VOLKERT VM, SCAHILL L *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Intensive Multidisciplinary Intervention for Pediatric Feeding Disorders: How Standard Is the Standard of Care ? *J Pediatr*, 2017;181:116-124.
- LEMOINE A, HARBISON MD, SALEM J *et al.* Effect of Cyproheptadine on Weight and Growth Velocity in Children with Silver-Russell Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;11. doi: 10.1097/MPG.0000000000001708
- BADHIAN N, SANEIAN H, BADHIAN S *et al.* Prophylactic Therapy of Cyclic Vomiting Syndrome in Children: Comparison of Amitriptyline and Cyproheptadine : A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*, 2017. doi: 10.1038/ajg.2017.194
- KRASAEAP A, MADANI S. Cyproheptadine: A Potentially Effective Treatment for Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatr Ann*, 2017;46: 120-125.
- KATSANOS KH1, TORRES J1, RODA G *et al.* Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;42:40-60.
- PEREIRA MACHO V, COELHO AS, VELOSO E SILVA DM. Oral manifestations in pediatric patients with celiac disease. *Open Dent Jour*, 2017;11:539-545.
- NIERI M, TOFANI E, DEFRAIA E *et al.* Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent*, 2017;65:1-10.
- BLANK ML, PARKIN L. National Study of Off-label Proton Pump Inhibitor Use Among New Zealand Infants in the First Year of Life (2005-2012). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:179-184.
- JONES NL1, KOLETZKO S, GOODMAN K *et al.* Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:991-1003.
- JONESTELLER CL, BURNETT E, YEN C *et al.* Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006-2016. *Clin Infect Dis*, 2017;65:840.
- KASSIM P, ESLICK GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*, 2017;35:4276-4286.
- VAARALA O, JOKINEN J, LAHDENKARI M *et al.* Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:674-675.
- HOJSAK I. Probiotics in Children: What Is the Evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2017;20:139-146.
- Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant : Recommandations d'experts. GFHGNP. Janvier 2017. Fiche disponible sur le site internet de la Société Française de Pédiatrie : <http://www.sfpediatricie.com/recommandation/diarrhee-aiguë-du-nourrisson-et-de-l'enfant-recommandations-d-experts-gfngnp>.
- BLAABJERG S, ARTZI DM, AABENHUS R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*, 2017. pii: E21. doi: 10.3390/antibiotics6040021. Review.
- GANJI-ARJENAKI M, RAFIEIAN-KOPAEI M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*, 2017. doi: 10.1002/jcp.25911



UNE DOUBLE EXIGENCE POUR UNE DOUBLE QUALITÉ

Respect rigoureux des exigences réglementaires

infantile  biologique



	FORMULE CLASSIQUE	FORMULE AU BIFIDUS	FORMULE ÉPAISSIE	FORMULE CROISSANCE	FORMULE CLASSIQUE
LAIT DE VACHE					LAIT DE CHÈVRE
					

Lancement du
1^{ER} LAIT INFANTILE FRANÇAIS BIO
il y a plus de 20 ans

Avis important – le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson, répondant au mieux à ses besoins spécifiques. En cas d'utilisation d'une formule infantile, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation abusive ou erronée pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Une préparation de suite ne convient qu'à l'alimentation particulière du nourrisson ayant atteint l'âge d'au moins six mois, et doit faire partie d'une alimentation diversifiée. L'introduction des aliments complémentaires ne doit être prise que sur avis du corps médical en fonction des besoins spécifiques du nourrisson.

*La formule Optima est légèrement acidifiée par du bifidus

Document strictement réservé aux professionnels de santé

L'année pédiatrique

19. FAUBION WA, DUBINSKY M, RUEMMELE FM *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2017;23:453-460.
20. AMIL-DIAS J, KOLACEK S, TURNER D *et al.* Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of

- ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:818-835.
21. RINAWI F1, ASSA A, ELIAKIM R *et al.* Risk of Colectomy in Patients With Pediatric-onset Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:410-415.
22. CHURCH JT, SIMHA S, WILD LC *et al.* Antegrade continence enemas improve

quality of life in patients with medically-refractory encopresis. *J Pediatr Surg*, 2017;52:778-782.

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

VOTRE OTOSCOPIE FACILITÉE



AUDIBABY

De 0 à 3 ans



AUDISPRAY

De 3 à 12 ans

JUNIOR



UNE OREILLE PROPRE



1/2 DOSETTE PAR OREILLE
1 FOIS PAR SEMAINE

BOITE DE 10 UNIDOSES DE 2ML

2 BRUMISATIONS PAR OREILLE
2 FOIS PAR SEMAINE

ENRICHIE EN GLYCEROL

LABORATOIRES
DIEPHARMEX SA

DISPOSITIF MÉDICAL CE CONSULTER LA NOTICE ET L'ÉTIQUETAGE POUR PLUS D'INFORMATIONS.
8 AVENUE DE ROSEMONT CH-1208 GENEVE - CONTACT: OFFICINE @DIEPHARMEX.COM

VENDU EN PHARMACIE

AB/01/2017

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?

Labilité émotionnelle : entre la “crise d'adolescence” et les adolescents en crise



E. HIRSCH¹, M. VIORRAIN², O. REVOL²

¹ Pôle infanto-juvénile, CH Drôme-Vivarais, MONTÉLÉGER,

² Service de psychopathologie du développement de l'enfant et de l'adolescent, CHU, BRON.

L'adolescence n'est pas la période idéale pour le contrôle des émotions. Les raisons sont psychologiques et neuro-développementales. Psychologiques d'abord, car l'adolescent est logiquement débordé par des impératifs qui s'entrechoquent. Il doit tout à la fois gérer ses multiples transformations (pubertaires, staturales, affectives...), renoncer à l'enfance et ses illusions, et prendre de la distance vis-à-vis de sa famille. Neurologiques ensuite, car la maturation cérébrale se fait selon un gradient postéro-antérieur, d'arrière en avant. Le système limbique, “siège” émotionnel majeur, est mature bien avant le cortex préfrontal, responsable de la raison. Cette asynchronie de maturation rend compte des débordements constatés chez les adolescents, dont le cerveau bouillonnant ressemble à une puissante voiture de course qui dispose de toutes les options, sauf des freins ! Et qui risque à tout moment de dérapier...

La labilité émotionnelle : un concept trans-nosographique

Si elle est physiologique durant l'adolescence, l'instabilité émotionnelle est également retrouvée dans d'autres pathologies, comme les troubles de l'humeur, le TDAH ou les personnalités *borderline*.

Évaluer l'humeur des adolescents est un exercice indispensable mais complexe

durant cette période “critique” où certains excès peuvent être minimisés tant par les patients eux-mêmes que par leur famille et les professionnels de santé. “C'est normal, c'est l'adolescence !”. Par ailleurs, l'ado a tendance à masquer ses troubles de l'humeur derrière des manifestations atypiques (troubles anxieux, plaintes somatiques fonctionnelles récurrentes, décrochage scolaire ou irritabilité excessive) qui retardent le diagnostic.

Mais si les troubles de l'humeur sont souvent sous-estimés et sous-diagnostiqués à l'adolescence, ils peuvent à l'inverse être injustement dramatisés. De nombreux parents désarmés et impuissants face aux manifestations adolescentes “normales” de leur enfant viennent interroger le professionnel sur leur caractère pathologique ou non.

Surestimer les troubles de l'humeur de l'adolescent ou en négliger la gravité sont les deux mâchoires du même piège qui enserrant l'enfant et sa famille, contamine l'ambiance et complique la prise en charge.

Nous allons tenter d'apporter quelques éléments de clarification, en rappelant les symptômes atypiques de la dépression chez les adolescents. Nous insisterons sur les indices qui permettent de faire la distinction entre *troubles bipolaires* et *trouble de la personnalité borderline*. Enfin, nous décrirons un

nouveau concept, *l'irritabilité chronique sévère*, qui permet une relecture de certains comportements inclassables.

Le temps de la rencontre : un moment privilégié

Pour soigner les adolescents, il est important d'en prendre soin dès les premières rencontres. L'HAS [1] rappelle que ces jeunes sont la classe d'âge qui consulte le moins pour des troubles psychiques. On peut l'expliquer par leur difficulté à repérer et à exprimer leurs émotions, par la crainte d'être stigmatisés, ou encore la peur d'inquiéter leurs parents. Il est alors recommandé de pouvoir proposer un temps d'accueil où l'enfant est vu dans un premier temps avec ses parents, puis seul, avec la proposition de le revoir. L'objectif est d'instaurer un climat de confiance et d'écoute afin de l'aider à exprimer ses ressentis, d'approfondir l'évaluation

L'année pédiatrique

clinique et d'orienter dans des bonnes conditions vers un "psy". Une bonne connaissance des spécificités des adolescents du XXI^e siècle permet d'éviter certains écueils. Quelques astuces facilitent ce premier contact qui se révèle souvent décisif pour établir une alliance thérapeutique (**tableau I**).

Normal ou pathologique : des éléments de réponse

L'adolescence, dont le début coïncide avec l'émergence de la puberté, est une période de transition qui bouleverse les repères et entraîne une sensation de vulnérabilité. Les adolescents ressentent et expriment plus intensément leurs émotions. Plus impulsifs, leurs relations avec les adultes, surtout leurs parents, peuvent devenir conflictuelles. Les manifestations thymiques et comportementales peuvent être bruyantes. La labilité émotionnelle est donc une manifestation fréquente chez l'adolescent "normal", mais elle est aussi un symptôme commun à plusieurs pathologies présentes dans cette tranche d'âge. La fixation et la persistance du symptôme surtout hors de la famille, sa sévérité, son retentissement durable sur la vie relationnelle et scolaire, et son impact sur le développement doivent amener à consulter en milieu spécialisé. Il est important de rechercher une rupture avec l'état antérieur et l'existence d'antécédents familiaux de dépression ou de pathologie mentale. Le challenge est de repérer rapidement l'émergence de symptômes dépressifs, et d'aider l'adolescent et son entourage à les identifier.

Épisode dépressif caractérisé : adultes et adolescents, quelles différences ?

La prévalence de l'épisode dépressif majeur à l'adolescence varie entre 4 et 8 %, avec une sur-représentation féminine (deux filles pour un garçon).

– Passer par la périphérie

S'intéresser d'abord à ses loisirs avant de parler des symptômes pour lesquels il est amené.

– "Quels sont tes loisirs ? À quel moment te sens-tu heureux ?"

– "À quel jeu vidéo joues-tu ? Quelle série regardes-tu ?"

– Parler "cash"

Ils en ont l'habitude sur les réseaux sociaux.

Poser des questions directes sur l'alimentation, la sexualité, les idées suicidaires.

– "Trouves-tu que ta vie est dure ? T'arrive-t-il de penser qu'il vaudrait mieux ne plus vivre ?"

– "Tu aimerais être en couple avec quelqu'un ?"

– Parler "à côté"

Éviter le face à face réprobateur Interroger l'ado en l'examinant, ou en regardant un écran.

– "Je ne connais pas le film dont tu me parles On peut regarder ensemble sur internet ?"

– Reconnaître nos erreurs

Les jeux vidéo leur ont appris à accepter leurs erreurs. Ils attendent que l'adulte fasse de même.

– "Je n'aurais pas dû te proposer cette solution. On peut essayer un autre traitement si tu veux ?"

– Accepter de se laisser enseigner

Ils ont tous appris des choses à leurs parents. Ils attendent que leur médecin fasse preuve d'humilité.

– "Tu peux m'expliquer le principe de ce jeu en ligne ?"
"À ton avis, pourquoi les adolescents boivent-ils autant dans les soirées ?"

– Proposer des stratégies "Winners-Winners"

Ils adorent "gagner"...

– "Si je négocie avec tes parents pour qu'ils te rendent ton portable, qu'es-tu capable de proposer en échange ?"

– Convaincre plutôt que contraindre

On ne peut plus dire : "c'est comme ça et pas autrement...". Les adolescents peuvent vérifier sur Internet. Il faut savoir argumenter nos positions.

– "Le haschich est plus toxique que ce que l'on pense. Il se fixe sur le cortex frontal, qui est en pleine maturation à ton âge"

Tableau I : Conseils pour aborder l'adolescent en consultation [11].

L'épisode dépressif est à appréhender avec une lecture développementale des troubles : il est souvent en lien avec un processus d'individualisation/séparation et/ou une rupture du lien. Prendre en compte la famille et l'environnement est donc essentiel.

Sur le plan clinique, les classifications internationales optent pour un isomorphisme de la dépression à l'adolescence et à l'âge adulte, reconnaissant toutefois, quelques différences [2] (**tableau II**). Le diagnostic est évoqué devant la présence

d'au moins 5 des 9 symptômes cités ci-dessus (critères "classiques" ou leurs équivalents "atypiques") sur une période de deux semaines avec un changement par rapport au fonctionnement antérieur.

Le repérage d'un épisode dépressif caractérisé peut être difficile car l'expression symptomatique est souvent trompeuse, atypique et fluctuante. On rencontre fréquemment des plaintes somatiques, des signes psychotiques, des passages à l'acte suicidaire et une irritabilité [2,3]. Les manifestations d'excitation motrice

Les 9 critères "classiques"	Et leurs formes "atypiques"
<ul style="list-style-type: none"> – tristesse de l'humeur – diminution marquée de l'intérêt et du plaisir – perte d'appétit avec perte de poids – insomnie – ralentissement psychomoteur – fatigue, perte d'énergie – sentiment de culpabilité – baisse de la concentration – idéation suicidaire 	<ul style="list-style-type: none"> – humeur irritable avec parfois hostilité, opposition passive, voire mouvements de colère brutaux et immotivés – perte sélective d'intérêt – boulimie, hyperphagie avec prise de poids, hypersomnie – agitation psychomotrice, excitabilité, – fatigue et anhédonie relatives – sentiment de dévalorisation avec perte d'estime de soi, – passage à l'acte, attitude de "transgression" (prise de drogue, comportement sexuel à risque)

Tableau II : Manifestations cliniques de la dépression à l'adolescence d'après C. Lamas, M. Corcos et les critères du DSM 5.

et d'agitation sont plus souvent présentes que le ralentissement psychomoteur et l'inhibition motrice, classiquement retrouvés chez l'adulte. Les adolescents se plaignent peu de leur tristesse mais utilisent plutôt des termes relatifs à l'ennui, à l'exaspération ou expriment pessimisme et culpabilité [3]. Chez les garçons, les manifestations sont principalement comportementales, externalisées, tandis que chez les filles, le corps prend une place centrale dans l'expression clinique (préoccupation autour de l'image du corps, douleurs diffuses...).

Il est important d'être sensible à l'inhibition psychique qui entraîne fréquemment une plainte (troubles subjectifs de la concentration) pouvant avoir un impact sur l'investissement scolaire.

Devant cette difficulté diagnostique, il est possible en pratique de s'étayer sur l'échelle ADRS (*Adolescent Depression Rating Scale*) pour affiner l'évaluation clinique [1]. Cette échelle existe en version patient et version clinicien. Des versions françaises ont été validées par Anne Revah-Levy [4] pour les adolescents non psychotiques, ne présentant pas de retard mental et âgés de 13 à 20 ans. Cette échelle permet une approche dimensionnelle et donc de repérer tant les formes subsyndromiques que les états dépressifs sévères. Elle a été construite en prenant

en compte 3 dimensions : *l'état émotionnel*, incluant l'irritabilité, le sentiment d'être submergé par l'expérience dépressive, les perceptions négatives de soi et les pensées morbides, *les manifestations cliniques* telles que le ralentissement psychique et les troubles du sommeil, et *le retentissement scolaire et social*.

Pour finir, on ne peut pas parler de dépression, sans insister sur l'importance de rechercher la présence d'une idéation suicidaire, retrouvée chez 70 % de ces adolescents [2]. Les résultats des études récentes sont préoccupants. L'enquête HBSC¹ menée en juin 2012 sur 1817 jeunes âgés de 15 ans, 11 % des filles et 5 % des garçons avaient fait une tentative de suicide dans les 12 derniers mois [3]. Or, nous savons qu'un tiers des patients récidivent dans l'année qui suit et que la gravité du geste augmente avec la répétition. Le taux de tentatives de sui-

cide est plus élevé chez les filles que les garçons. Cependant, les ¾ des suicidés sont des garçons. Il est donc important d'interroger les adolescents sur la présence d'idées suicidaires actuelles, et sur les antécédents de passage à l'acte personnels et familiaux (**tableau III**).

Trouble bipolaire (TB) et trouble de la personnalité *borderline* à l'adolescence (TPB) : comment faire la différence ?

Les diagnostics de troubles bipolaires ou de troubles de la personnalité *borderline* ont souvent été remis en cause à l'adolescence. Du fait de la vulgarisation de ces termes notamment dans les magazines people, il n'est pas rare que les parents nous demandent si leur adolescent n'est pas "*bipolaire*" ou "*borderline*".

1. Ombres et lumières

Commençons par un rappel sur *les troubles bipolaires*. L'épisode maniaque est défini par une période durant laquelle l'humeur est élevée, expansible ou irritable de façon anormale et persistante la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou nécessitant une hospitalisation). Cette période de variation de l'humeur est associée à au moins 3 des symptômes suivants : augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction du besoin de sommeil, plus grande commu-

- Questions claires et directes
- Intentionnalité : plan (où, comment, quand ?)
- Communication directe ou indirecte d'une intention suicidaire
- Antécédents personnels de tentative de suicide (circonstances précises), antécédents familiaux de tentative de suicide ou de suicide
- Évaluer les facteurs de risque personnel : dépression, abus de substances, alcool, troubles des conduites, troubles de la personnalité, psychose
- Rechercher un contexte relationnel favorisant les sentiments de perte, d'injustice, de rejet, d'humiliation : problèmes sentimentaux, situations d'exclusion, situations de tensions chroniques dans la famille
- Évaluer l'impulsivité
- Noter les comportements suspects : isolement, dons, messages, apaisement (calme apparent et retrait masquant le repli dans le fantasme suicidaire)

Tableau III : Évaluation du risque suicidaire d'après C. Lamas, M. Corcos et les recommandations HAS.

¹ *Health Behaviour in School-aged Children*

L'année pédiatrique

nicabilité, fuite des idées, distractibilité, augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation motrice, engagement excessif dans des activités à risque. La différence entre un épisode hypomaniaque et maniaque est la durée des symptômes (4 jours *versus* 7 jours) et l'intensité du retentissement (fonctionnement moins altéré dans l'hypomanie) [5].

Pour poser le diagnostic de trouble bipolaire de type I, il faut au moins un épisode maniaque (ou mixte). Un épisode mixte se définit par la présence simultanée d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif presque tous les jours pendant une semaine. Pour poser le diagnostic de trouble bipolaire de type II, il faut au moins un épisode hypomaniaque associé obligatoirement à un épisode dépressif.

Les particularités thymiques et comportementales de l'adolescent semblent évoluer avec l'âge. Chez les plus jeunes, les présentations cliniques se rapprochent de celle de l'enfant : l'expression d'une humeur exaltée ou d'idées de grandeur est moins présente et les symptômes retrouvés sont plutôt une labilité thymique, une irritabilité ou de la colère. Chez les plus âgés, des présentations cliniques sont similaires à celles de l'adulte [5].

Le taux des troubles bipolaires chez les jeunes âgés de 7 à 21 ans serait de 1,8 % [6]. En population générale, le *sex ratio* serait de 1. Mais en population clinique, il y aurait une sur-représentation féminine, sachant que les filles ont plus tendance à consulter.

On parle de trouble bipolaire non spécifié (TB-NS) en présence d'éléments bipolaires sans que tous les critères soient réunis pour poser un diagnostic de TB de type I, II ou de trouble cyclothymique (**tableau IV**).

2. Aux frontières de la normalité

Le diagnostic de *trouble de la personnalité borderline* est plus fréquent. Une

étude française réalisée en 2001 avait retrouvé, chez les adolescents scolarisés une prévalence de 10 % chez les garçons et 18 % chez les filles. Comme pour les troubles bipolaires, la plupart des auteurs rapportent un *sex ratio* de 1 en population générale, mais une surpopulation féminine en population clinique. Les troubles de la personnalité *borderline* ou limite font l'objet de nombreux travaux et articles dans la littérature française et internationale. Plusieurs approches s'y croisent pour une lecture différente du trouble : approche catégorielle, dimensionnelle, développementale, psychanalytique. Certains auteurs s'appuient sur les critères diagnostiques chez l'adulte du trouble de la personnalité

borderline établis par le DSM 5 pour poser le diagnostic chez l'enfant et l'adolescent (**tableau V**).

Certains auteurs soulignent l'importance d'une lecture dimensionnelle du trouble de la personnalité à l'adolescence. Nous citerons, l'étude d'Auffrey [7] qui, dans une population clinique (adolescents hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans une structure spécialisée) a mis en avant trois profils différents de trouble de la personnalité *borderline*.

Le profil 1 "*Trouble de la personnalité limite*", bien que plus rare (< 20 % de la cohorte), est le plus sévère avec notamment plus d'hospitalisations. Ces patients

A. Existence pendant au moins 2 ans (au moins un an chez les enfants et les adolescents) de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques et dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque ou dépressif caractérisé.
B. Durant cette période, les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans symptômes.
C. Les critères pour un épisode dépressifs caractérisé, maniaque ou hypomaniaque n'ont jamais été réunis.
D. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble spécifique ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.
E. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
F. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Tableau IV : Trouble cyclothymique, selon le DSM 5.

1. Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés.
2. Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisé par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation.
3. Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.
4. Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, crises de boulimie).
5. Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires ou d'automutilations.
6. Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur.
7. Sentiment chronique de vide.
8. Colères intenses et inappropriées ou difficultés à contrôler sa colère.
9. Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

Tableau V : Critères du trouble de la personnalité *borderline*, selon le DSM 5 (présence d'au moins 5 critères pour poser le diagnostic).

www.realites-pediatriques.com

L'actualité pédiatrique de référence, partout, tout le temps

Adaptable sur tous les supports numériques

La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour
préparer la médecine de demain.



L'année pédiatrique

rapportent plus fréquemment un sentiment d'abandon, de vide, sont plus susceptibles de présenter des angoisses, des symptômes d'allure psychotique ou des troubles du comportement alimentaires. Des antécédents de traumatisme dans l'enfance sont également plus souvent retrouvés. Le retentissement social est important avec une inhibition dans la relation et un isolement social.

Le profil 2 "*Crise borderline*" regroupe des patients avec des symptômes plus hétérogènes, moins bruyants, mais qui présentent une plus grande intolérance à la frustration et des relations plus conflictuelles. Les parents de ces patients seraient plus souvent séparés que les parents des deux autres profils.

Le profil 3 "*Trouble borderline expressif labile*" représente la moitié des patients de la cohorte. Les symptômes sont bruyants : impulsivité, conduite à risque, certaine intolérance à la frustration. Ils ont cependant une bonne verbalisation émotionnelle et une meilleure intégration sociale.

3. Des diagnostics à envisager avec prudence

En présence d'un épisode maniaque franc, le diagnostic reste assez simple. Cependant faire la différence entre une présentation mixte, un trouble bipolaire de type II, un trouble cyclothymique et un trouble de la personnalité *borderline* n'est pas toujours évident. Dans 20 % des cas, il y a une confusion diagnostique, principalement du fait de symptômes communs comme la labilité émotionnelle, l'irritabilité, l'impulsivité et les conduites à risque. L'une des principales différences est la notion d'"épisodes" dans le trouble bipolaire. Certains auteurs préconisent pour établir le diagnostic de trouble bipolaire de repérer initialement une période, distincte dans le temps, de perturbation de l'humeur, puis d'y rechercher la présence de symptômes maniaques, hypomaniaques ou dépressifs. L'utilisation d'agenda ou de diagramme de l'humeur peut être intéres-

sante pour une analyse clinique plus fine. Parmi les particularités du trouble de la personnalité *borderline*, nous recherchons *le sentiment de vide chronique* et *les efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginaires*.

Des études sont en cours pour préciser les différences entre les symptômes d'instabilité émotionnelle, d'impulsivité et d'hostilité attribués aux troubles bipolaires et aux troubles de la personnalité *borderline* et pour valider, en langue française, l'échelle de labilité émotionnelle adaptée à la population adolescente [8].

Rappelons que le temps a aussi son importance, et que c'est l'évolution des symptômes qui permettra d'orienter au mieux les professionnels. Il n'est pas rare que les diagnostics posés à l'adolescence ou dans les premières années du trouble soient amenés à être modifiés. D'ailleurs, l'évolution du trouble de la personnalité *borderline* à l'adolescence est incertaine. Certains auteurs parlent alors de "*crise borderline*".

Un nouveau concept, l'irritabilité chronique sévère [9]

L'augmentation du diagnostic de trouble bipolaire pédiatrique et sa sur-médication ont fait apparaître un nouveau concept, celui d'*irritabilité chronique sévère*. Les données longitudinales ont effectivement permis de faire la différence entre ce concept et le diagnostic de trouble bipolaire. En effet, l'irritabilité sévère et chronique ne se manifeste pas par épisodes bien délimités et évoluerait plutôt vers des troubles dépressifs ou anxieux (trouble anxieux généralisé) que vers un trouble bipolaire. Les hypothèses neurobiologiques sont : une faiblesse des processus frontaux, un défaut de traitement des *stimuli* émotionnels et des troubles dans le traitement des informations contextuelles.

S'il n'existe pas encore de classification précise de ce trouble, il s'apparente au trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur et apparu dans le DSM 5 (**tableau VI**).

A – Crises de colère sévères récurrentes se manifestant verbalement (ex : accès de fureur verbale) et/ou dans le comportement (ex : agressivité physique envers des personnes ou des objets) qui sont nettement hors de proportion en intensité et en durée avec la situation ou la provocation.
B – Les crises de colère ne correspondent pas au niveau de développement.
C – Les accès de colère surviennent en moyenne, trois fois par semaine ou plus.
D – L'humeur reste irritable entre les accès de colère. Presque chaque jour, la plupart de la journée, l'humeur entre les accès de colère est constamment irritable ou en colère. L'irritabilité ou l'humeur colérique est observable par d'autres (par exemple, les parents, les enseignants, les pairs).
E – Les critères A – D sont présents pendant 12 mois ou plus. Pendant tout ce temps, la personne n'a pas eu 3 mois ou plus consécutifs sans les symptômes de critères A – D.
F – Le critère A et D est présent dans au moins deux parmi trois situations (à la maison, à l'école ou avec les pairs) et sont sévères dans au moins une des situations.
G – Le diagnostic ne peut être porté pour la première fois avant l'âge de 6 ans ou après l'âge de 18 ans.
H – D'après l'anamnèse ou l'observation, l'âge de début des critères A à E est inférieur à 10 ans.
I – Il n'a jamais eu de période distincte de plus d'une journée, pendant laquelle ont été réunis tous les critères symptomatiques, à l'exception de la durée, d'un épisode maniaque ou hypomaniaque.
J – Les comportements ne se produisent pas exclusivement au cours d'un épisode de trouble dépressif caractérisé et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (ex : trouble du spectre de l'autisme, stress post-traumatique, anxiété de séparation, trouble dépressif persistant).
K – Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale ou neurologique.

Tableau VI : Critères diagnostiques du trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur selon le DSM 5.

Là encore, le diagnostic différentiel avec l'adolescence normale peut être délicat. On retiendra que l'irritabilité dédiée uniquement au milieu familial et totalement absente à l'extérieur est plutôt le signe d'une adolescence standard [10].

Conclusion

Analyser les causes de fragilité émotionnelle, puis poser un diagnostic de troubles de l'humeur est un exercice complexe à l'adolescence, période instable par excellence. Certains éléments recueillis lors de la rencontre avec l'adolescent et sa famille peuvent nous aiguiller (**tableau VII**) mais c'est souvent l'évolution du patient et le suivi qui nous permettront d'y voir plus clair. Ces interrogations cliniques et diagnostiques ont un impact sur le traitement des patients [11].

S'il ne faut pas se précipiter pour introduire un traitement médicamenteux, il est en revanche essentiel de créer un climat de confiance, propice aux confidences, d'évaluer objectivement la fréquence et l'intensité des symptômes. La notion de "rupture" récente et durable dans le comportement, ainsi que l'impact sur la vie familiale, scolaire et sociale doivent inciter à orienter vers une consultation pédopsychiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

- HAS. Recommandation de bonne pratique : Manifestations dépressives à l'adolescence. Réperage, diagnostic et prise en charge en soins de premiers recours, 2014.
- LAMAS C, CORCOS M. Dépression à l'adolescence. *Médecine*, 2007;3:114-117.

	Trouble bipolaire	Trouble de la personnalité <i>borderline</i>	Trouble dysruptif avec dysrégulation de l'humeur
Début – évolution	<ul style="list-style-type: none"> – Formes précoces rares, début adolescence/jeune adulte – Notion d'épisodes. – Rupture avec l'état antérieur 	<ul style="list-style-type: none"> – Chronicité même si régression possible – "crise <i>borderline</i>" à l'adolescence 	<ul style="list-style-type: none"> – Précoce (début < 10 ans) – Chronique – Évolue plutôt vers troubles dépressifs et anxieux
Particularités cliniques	<ul style="list-style-type: none"> – Épisodes dépressifs, hypomaniaques ou maniaques remplissant les critères de durée 	<ul style="list-style-type: none"> – Mouvements d'humeur pluriquotidiens réactionnels – Conduites auto-agressives – Sentiment de vide – Instabilité relationnelle marquée par la peur de l'abandon – Perturbation de l'image de soi 	<ul style="list-style-type: none"> – Mouvements d'humeur pluriquotidiens avec accès de colère et irritabilité

Tableau VII : Différences entre trouble bipolaire, trouble de la personnalité *borderline* et trouble dysruptif avec dysrégulation de l'humeur.

- POMMEREAU X, SIBÉONI J, MORO MR *et al.* Dépression à l'adolescence. Toute rupture dans le parcours est un contresens. *Concours Méd.* 2014; Tome 136 (N°1).
- REVAH-LEVY A, BIRMAHER B, GASQUET I *et al.* The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) : a validation study. *BMC Psychiatry*, 2007;7:2.
- HUYNH C. Étude exploratoire et comparative du trouble bipolaire et du trouble de personnalité limite à l'adolescence, 2009.
- DILER RS, BIRMAHER B. Bipolar disorder in children and adolescents. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. (édition en français; Cohen D, ed.) Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2012.
- AUFFREY A, LENOR P, GAUVREAU C *et al.* Trouble de personnalité limite à l'adolescence : quelle réalité clinique ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2017.
- GUILÉ JM, CHAPDELAIN C, DESROSIERS L *et al.* Étude Préliminaire de Fiabilité de l'Échelle de Labilité Émotionnelle Adaptée pour Adolescents dans une Population Interne Francophone. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009;18:293.
- FOURNERET P, DESOMBRE H. Le concept d'irritabilité chronique sévère : une dimension clinique à prendre en compte chez l'enfant et l'adolescent. *L'Encéphale*, 2017; 43:187-191.
- REVOL O. *J'ai un ado mais je me soigne !*, 2010;259.
- REVOL O, MILLIEZ N. Psychological impact of acne on 21st century adolescents. Decoding for better care. *British J Derm*, 2015.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

Centre de référence national maladies rares pour les Rhumatismes inflammatoires et les maladies Auto-Immunes Systémiques de l'Enfant (RAISE),
Filière maladies rares FAI2R, Université Paris-Descartes, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Génétique et environnement

Un consortium anglais très actif pour les études d'association a publié cette année une étude de type *Genome Wide Association Study* (GWAS) qui s'est focalisée sur les patients avec les formes les plus communes d'AJI et pour lesquelles le poids de facteurs génétiques semble le plus évident avec, en général, un début précoce avant l'âge de 6 ans, de manière non exceptionnelle plusieurs cas dans une fratrie ou au sein de la famille élargie. Il s'agit des oligoarthrites (arthrites avec moins de 5 articulations atteintes au cours des 6 premiers mois) et les polyarthrites juvéniles idiopathiques sans facteur rhumatoïde. Dans ce travail qui portait sur 2751 patients, les auteurs ont confirmé l'implication de 9 régions chromosomiques déjà connues comme étant associées à diverses maladies auto-immunes et ont mis en évidence 8 autres *loci* associés à ces AJI [1].

En parallèle, une équipe américaine a réussi, dans le cadre d'une vaste collaboration internationale, à recueillir et analyser en GWAS les prélèvements de 770 patients atteints de forme systémique d'AJI (FS-AJI) ou maladie de Still à début pédiatrique. Ces auteurs ont montré une association forte avec la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), mais également une possible implication de 23 autres *loci*, sans rapport avec ceux impliqués dans les autres formes d'AJI et les maladies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant [2]. Ce travail, qui représente un véritable tour de force s'agissant d'une forme d'AJI qui ne représente qu'environ

10 % de l'ensemble des AJI, est intéressant non seulement pour démontrer, si besoin était, à quel point cette FS-AJI est profondément différente des autres AJI mais aussi pour suggérer, avec la forte association au CMH, une implication de l'immunité adaptative dans cette maladie. Même si la FS-AJI a une composante auto-inflammatoire bien reconnue ces dernières années, le suivi des patients montre que, dans certains cas, l'évolution se fait progressivement vers une maladie plus complexe avec parfois apparition d'auto-anticorps et moindre sensibilité aux traitements anti-interleukine (IL)-1 auxquels répondent de manière plus constante les syndromes auto-inflammatoires sans composante auto-immune comme les cryopyrinopathies.

En ce qui concerne l'implication possible de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la FS-AJI, une étude de l'impact éventuel de la concentration des particules fines dans l'air n'a pas permis de tirer de conclusion [3]. Dans la survenue des AJI, l'implication des agents infectieux en général, et tout particulièrement d'un déséquilibre du microbiote intestinal, semble en revanche être une piste qui séduit de nombreuses équipes [4].

2. Délai au diagnostic, biomarqueurs

Une petite étude française indique que le délai moyen au diagnostic d'AJI et à leur évaluation dans un centre expert serait actuellement de 3 mois, avec cependant encore quelques patients qui connaissent une véritable errance diagnostique [5].

L'étude de divers biomarqueurs vise pour certains à une aide au diagnostic différen-

tiel d'une AJI débutante, notamment la FS-AJI. Parmi ces biomarqueurs, la calprotectine sanguine peut être mesurée à des taux particulièrement élevés à la phase initiale de la FS-AJI, quand l'enfant présente en général des pics de fièvre, un *rash*, une péricardite, des arthralgies et parfois d'emblée des arthrites, alors qu'elle est élevée mais de manière moindre au cours de l'évolution, et relativement peu élevée dans les autres formes d'AJI [6].

D'autres biomarqueurs sont surtout étudiés pour leur valeur pronostique, comme la C-réactive protéine (CRP) ultrasensible dont un taux > 10 mg/L à la phase précoce d'une AJI semble associée à un risque plus élevé de non obtention d'une rémission complète hors traitement (c'est-à-dire après avoir pu interrompre le traitement initialement prescrit) après un suivi de 95 à 100 mois [7]. Dans la FS-AJI, ce sont surtout les études de transcriptôme qui ont démontré leur intérêt depuis 2005 et, de fait, une signature IL-6 et IL-18 marquée

à l'initiation d'un traitement anti-IL-1 est associée à des taux plus élevés de bonne réponse à court terme [8]. Dans cette même maladie, une équipe belge a montré des anomalies fonctionnelles des cellules *Natural Killer* (NK), avec une expression augmentée de gènes de l'immunité innée et un défaut fonctionnel de production d'autres molécules dont l'interféron gamma (IFN) [9].

3. Devenir à moyen et long terme des patients avec AJI

Plusieurs travaux ont décrit sous différents angles la situation de jeunes adultes ayant eu un diagnostic d'AJI dans l'enfance, le plus souvent avant l'ère des biothérapies qui ont révolutionné la prise en charge de ces maladies.

Ainsi, l'étude de radiographies de poignets et de mains de 60 patients adultes, d'un âge moyen de 38 ans et d'une durée de suivi moyenne de 29 ans, montrait des lésions radiologiques dans 55 % des cas, le plus souvent érosives mais relativement peu marquées, prédominant au niveau des poignets [10].

Une autre équipe s'est intéressée à l'atteinte des articulations temporo-mandibulaires en recourant à un questionnaire, un examen clinique et un scanner chez des adultes de 26 ans en moyenne et avec un peu moins de 14 ans de suivi moyen. Parmi 21 patients étudiés (donc 42 articulations), dont seuls 4 avaient bénéficié précédemment d'une évaluation de l'atteinte temporo-mandibulaire, 62 % avaient des douleurs de ces articulations, 43 % une limitation fonctionnelle et 74 % une asymétrie faciale inférieure à l'examen clinique; le scanner montrait des anomalies morphologiques dans 55 % des cas, le plus souvent bilatérales [11].

S'agissant de l'uvéite chronique associée à certaines AJI du jeune enfant, l'étude de leur impact, chez 67 jeunes patients lors de leur 18^e année de vie, montrait une atteinte bilatérale chez

62 d'entre eux (93 %), une très faible proportion des patients (4 %) ayant une uvéite inactive et en rémission sans traitement, une uvéite encore active dans 54 % des cas bien que 73 % des patients aient suivi un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur par voie systémique [12]. 33 % de ces jeunes patients avaient une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité sur au moins un œil et 4 % sur les deux yeux. Le pronostic semblait meilleur pour les patients dont l'uvéite avait été diagnostiquée après 1990.

Les mêmes auteurs ont publié que l'uvéite quand elle est présente a un impact important sur la qualité de vie des patients, même en l'absence de retentissement majeur sur la vision [13].

La qualité de vie chez les patients avec AJI semble altérée de manière générale qu'elle soit évaluée par le patient ou un parent, avec cependant une discordance fréquente entre ces deux évaluations [14]. Sous traitement, une étude canadienne a montré que la qualité de vie semble s'améliorer mais plus lentement que l'effet du traitement sur l'atteinte articulaire inflammatoire, la douleur et la gêne fonctionnelle [15].

Sur une cohorte plus récente de 1 415 patients avec AJI suivis entre octobre 2001 et décembre 2013, donc des patients qui pouvaient pour la plupart avoir accès si nécessaire à un traitement de fond biologique, une étude multicentrique menée au Royaume-Uni montrait encore la persistance d'une maladie active à 1 an de suivi, avec seulement 25 à 38 % des patients en maladie inactive selon les critères utilisés (critères de Wallace ou critères JADAS), 48 à 61 % obtenant toutefois une maladie avec activité résiduelle minimale [16]. Les résultats d'études se concentrant sur des patients mis sous traitement biologique donnent cependant des taux de maladie inactive et de rémission complète plus élevés, comme cela est détaillé plus loin.

4. Traitements de fond des patients avec AJI et de l'uvéite associée à l'AJI

Un essai randomisé multicentrique publié dans le *Lancet* comparait, chez 212 enfants, l'association dans les oligoarthritis juvéniles idiopathiques de l'association d'infiltrations articulaires de corticostéroïdes à du méthotrexate hebdomadaire oral *versus* des infiltrations articulaires sans méthotrexate [17]. Au-delà des résultats qui ne montraient pas de différence d'efficacité significative avec, chez un tiers des patients dans les deux groupes, une rémission de l'inflammation de toutes les articulations atteintes, ni de différence significative en termes de tolérance malgré quelques événements attribuables au méthotrexate, cette étude est intéressante car elle pose la question du traitement de fond des oligoarthritis persistantes (< 5 arthrites même au-delà de 6 mois de maladie) qui sont l'une des formes les plus fréquentes d'AJI du jeune enfant. La tendance classique est d'initier un traitement par méthotrexate en cas d'atteinte polyarticulaire (ou "oligoarticulaire étendue") quand la diffusion à plus de 4 articulations se fait au-delà de 6 mois d'évolution. Cependant, il est de plus en plus évident, pour les pédiatres rhumatologues, que certaines oligoarthritis ou même monoarthrites juvéniles idiopathiques touchant des localisations autres que les genoux (qui restent le plus souvent faciles à infiltrer) et pouvant être associées à un risque fonctionnel important justifient d'un traitement de fond, méthotrexate voire traitement biologique.

Une autre étude italienne multicentrique évaluait le devenir de 1 038 patients traités par le récepteur soluble du *Tumor Necrosis Factor* (TNF) étanercept pour leur AJI entre 2000 et 2013 [18]. Un peu moins de 15 % des patients ont été perdus de vue, 41,7 % étaient toujours sous étanercept au dernier suivi et 44,5 % avaient arrêté ce traitement. En fonction du score utilisé (score de Wallace ou JADAS), une situation de maladie inactive était

L'année pédiatrique

documentée chez 41,8 ou 48,6 % des patients toujours sous étanercept, une rémission complète avait été notée lors de la dernière visite chez 52,4 % des patients ayant arrêté l'étanercept et -55,8 % des patients ensuite perdus de vue. Le handicap fonctionnel, quand il était présent, était le plus souvent modéré et la qualité de vie peu altérée. Comme d'autres, ce travail donne donc une vision optimiste du devenir de la plupart des patients sous biothérapie.

Une petite étude taïwanaise a montré qu'une rémission complète selon les critères de Wallace était obtenue chez 30 patients sur 58 mis sous étanercept pour AJI en échec du méthotrexate, avec une association entre qualité de la réponse au traitement au cours des 4 premiers mois – le seuil étant mis à 70 % d'amélioration selon un score composite couramment utilisé – et la probabilité d'obtention ensuite d'une rémission complète [19].

Une étude allemande s'intéressait aux enfants âgés de 2 à 4 ans traités par étanercept (74 enfants) ou adalimumab (11 patients) et confirmait une efficacité et une tolérance similaire à ce qui est connu chez les enfants plus âgés [20].

La comparaison randomisée de 3 stratégies thérapeutiques au sein d'un essai multicentrique hollandais chez des enfants avec AJI non systémique, de début récent, montrait une supériorité à 3 mois de traitement de l'association étanercept-méthotrexate *versus* une monothérapie par méthotrexate ou sulfasalazine [21]. Bien que les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour différents biologiques dans les AJI d'évolution polyarticulaire indiquent que les patients éligibles doivent être en échec du méthotrexate, une approche plus moderne est d'introduire précocement l'association méthotrexate-biologique (le plus souvent anti-TNF) pour obtenir rapidement une maladie inactive et être alors en mesure d'envisager une décroissance thérapeutique dans certains cas.

Une déception importante est venue de l'étude internationale randomisée avec l'anticorps anti-TNF golimumab administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines dans des AJI d'évolution polyarticulaire. En effet, autant une première phase ouverte de l'étude avait permis de montrer de bons taux de réponse au golimumab et une tolérance correcte, autant la seconde phase, pendant laquelle était comparé le taux de rechute chez les enfants poursuivant le golimumab d'une part et chez des enfants mis alors sous placebo en double insu, n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes [22].

En revanche, un avis favorable de l'agence européenne a été récemment obtenu pour l'utilisation de l'anticorps anti-TNF adalimumab dans les uvéites non infectieuses chroniques de l'enfant suite à la publication dans le *New England Journal of Medicine* de l'essai multicentrique anglais SYCAMORE. Ce dernier a démontré un effet très significatif sur l'uvéite associée à l'AJI de l'adalimumab en association au méthotrexate *versus* un bras placebo plus méthotrexate chez des patients en échec des collyres ophtalmologiques et du méthotrexate [23]. Comme nous l'avions indiqué l'an dernier suite à de premières communications de congrès, cet essai a permis d'inclure 90 patients, 60 randomisés dans le bras adalimumab et 30 dans le bras placebo, avec 16 échecs de contrôle de l'uvéite à 3 mois sur 60 patients dans le groupe adalimumab *versus* 18 échecs sur 30 patients dans le groupe placebo. La tolérance globale du traitement était jugée correcte.

Une autre publication évaluait, de manière non contrôlée, non seulement la réponse primaire à l'adalimumab chez des patients avec AJI et uvéite mais également le risque d'arrêt du traitement pour perte secondaire d'efficacité. Parmi 68 patients, 59 étaient considérés comme de bon réponders à 6 mois. Cependant 20 d'entre eux ont arrêté le traitement par la suite, après une année, deux années ou

davantage, le plus souvent pour reprise évolutive de l'uvéite (8 cas) ou de l'arthrite (4 cas); seuls 3 patients avaient arrêté le traitement pour rémission complète persistante [24]. Les causes de perte d'efficacité secondaire peuvent être diverses, mais les auteurs concluaient à la nécessité de disposer d'autres traitements de l'uvéite dans cette indication. Dans ce contexte, on note deux publications récentes en faveur de l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 tocilizumab dans ces uvéites chroniques de l'AJI [25-26].

5. Effets indésirables sous traitements de fond (biologiques inclus)

Les principaux risques associés aux traitements de fond, dont les biothérapies, sont infectieuses. Sur une étude de registres portant sur 2 013 patients avec AJI ayant initié un traitement de fond non biologique, le plus souvent du méthotrexate, et 482 patients ayant initié un traitement avec un anti-TNF, pour des suivis moyens de respectivement 255 et 307 jours, des infections sévères ont été répertoriées chez 18 patients du premier groupe et 11 du second, soit des taux d'infection sévère de respectivement 1,28 % et 2,72 % patients/années et un risque significativement plus élevé d'infection bactérienne sévère sous anti-TNF, seul ou associé à un traitement de fond non biologique, *versus* traitement de fond non biologique uniquement (risque relatif de 2,72 avec un intervalle de confiance 1,08-6,86) [27].

Le risque d'événements inflammatoires sous traitement biologique était encore signalé cette année notamment en termes de maladie inflammatoire intestinale chronique [28], tout comme le risque également rare de syndrome systémique avec hyper-éosinophilie de type DRES rapporté sous traitement anti-IL-1 [29]. Par ailleurs, bien que les données disponibles quant au risque éventuel de néoplasies sous traitements de fond biologiques et/ou non biologiques chez l'enfant avec AJI soient globalement rassurantes, plusieurs études

Le nouveau portail de Performances Médicales |www.performances-medicales.com|

The screenshot displays the homepage of the Performances Médicales website. At the top, the logo 'performances' is visible alongside navigation links for 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS'. The main banner features a large image of pills and a syringe, with the headline 'Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque' by F. Delahaye. Below this, a red bar highlights 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA'. The 'NOS REVUES' section is a grid of eight journal covers, each with a 'ACCÉDER AU SITE' button and a 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER' button. The covers include: 1. 'réalités' n° 327 (Cardiologie), 2. 'réalités' n° 239 (Pédiatrie), 3. 'réalités' n° 243 (Ophtalmologie) titled 'L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE QUOI DE NEUF EN 2016?', 4. 'réalités' n° 20 (Ophtalmologie), 5. 'réalités' n° 188 (Gynécologie-obstétrique), 6. 'réalités' n° 262 (Dermatologie et dermatologie vénérologique), 7. 'réalités' n° 333 (Dermatologie et dermatologie vénérologique) titled 'Dermatologie Illustrée n° 22', and 8. 'réalités' n° 18 (Ophtalmologie) titled 'Enceve Placophane des Spécialistes de la Patna'. The 'NOS CONGRÈS' section at the bottom features three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie Vénérologique), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques), each with an 'EN SAVOIR PLUS' button.

Un accès à tous nos sites de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.

L'année pédiatrique

des registres, et tout particulièrement des grands registres allemands [30], sont en faveur d'un sur-risque modéré dont il est difficile de savoir s'il est plus en lien avec la pathologie sous-jacente, l'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels comme le méthotrexate ou l'azathioprine et/ou l'utilisation de traitements biologiques.

Enfin, il est important de savoir que, sous certains traitements biologiques, les symptômes d'une complication sévère peuvent être modifiés et en rendre le diagnostic plus difficile, qu'il s'agisse de complications infectieuses sous anti-IL-6 – où fièvre et élévation de CRP peuvent manquer – ou du diagnostic dans la FS-AJI d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Sur ce dernier plan, en comparant des enfants traités par l'anti-IL-1 canakinumab ou l'anti-IL-6 tocilizumab à une cohorte historique de patients avec FS-AJI, le traitement anti-IL-1 modifiait peu la présentation du SAM, avec simplement des taux de ferritine lors du diagnostic un peu moins élevés en moyenne que dans la cohorte historique. En revanche, sous l'anti-IL-6, il y avait des différences significatives avec plus fréquemment une absence de fièvre, une élévation moindre de la ferritine, mais en revanche des taux plus bas de plaquettes, de fibrinogène et des taux plus élevés des transaminases [31]. La mortalité d'un SAM ne semblait pas augmentée sous biologique mais il s'agissait de patients le plus souvent suivis de très près dans le contexte d'essais cliniques. Hors essais cliniques, il est important que les familles et les médecins de proximité soient au fait de ces présentations clinico-biologiques modifiées par le traitement afin d'éviter tout retard au diagnostic du SAM et à sa prise en charge.

6. Quelques autres focus dans l'AJI

Comme pour d'autres maladies, un effort est fait par certaines équipes pour développer des scores d'activité de la FS-AJI [32], scores qui demandent à être validés pour mieux prendre en compte la fatigue liée à l'AJI [33] et réfléchir,

comme chez l'adulte, à étudier les effets positifs, notamment sur la fatigue, de l'activité physique et d'exercices physiques chez ces patients [34].

Sur un plan plus fondamental, différents travaux sont venus étayer l'importance de la voie interféron gamma dans le SAM secondaire à la FS-AJI et montrer la possibilité d'utiliser, comme biomarqueurs de l'activité de ce syndrome, le dosage sérique de chémokines dépendantes de l'interféron gamma comme CXCL9 et CXCL10 [35-36]. Ces travaux préparent, pour un avenir proche, le suivi des patients qui développent cette complication et seront inclus dans des essais thérapeutiques avec des traitements novateurs incluant un traitement anticorps anti-interféron gamma.

Autres pathologies

1. Connectivites pédiatriques et interféronopathies

Ces derniers mois ont vu publier toutes une série de recommandations issues du programme européen SHARE pour la prise en charge du lupus pédiatrique [37], du syndrome des anti-phospholipides pédiatriques [38] et de la dermatomyosite juvénile [39]. Ces recommandations sont cependant et pour l'essentiel basées sur des avis d'experts et sur des approches consensuelles de type Delphi qui n'offrent pas la solidité d'une "evidence based medicine" basée sur des essais cliniques ou de bonnes études cas-témoin. De plus, certaines situations rares mais mettant en jeu le pronostic vital des patients ne trouvent pas de réponse satisfaisante dans ces recommandations. Ainsi, dans la dermatomyosite juvénile, certaines formes sévères ne répondant pas de manière satisfaisante aux approches thérapeutiques classiques de type corticostéroïdes-méthotrexate pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques différentes mais non développées dans ces recommandations comme le recours aux échanges plasmatiques,

aux anticorps anti-lymphocytes B ou anti-plasmocytes voire, aux inhibiteurs des *Janus Associated Kinases* (JAK). Le recours à l'avis de centres experts reste indispensable au cas par cas dans ces situations orphelines.

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt potentiel de l'anti-CD20 rituximab dans le lupus pédiatrique, avec une revue récente sur le sujet [40]. Plus récemment, un inhibiteur de JAK 1 et 2 a été utilisé avec succès chez 3 enfants dans le contexte d'une maladie monogénique à expression systémique et vasculopathique, le *Sting-Associated Vasculopathy with onset in Infancy* (SAVI) [41], ouvrant, avec d'autres publications des dernières années, la voie au développement ce type d'approche thérapeutique dans d'autres maladies inflammatoires avec dérégulation de la production d'interféron de type 1. Cela pourrait concerner à la fois d'autres interféronopathies monogéniques sévères [42] mais aussi des connectivites comme le lupus ou la dermatomyosite avec la possibilité de s'appuyer chez ces patients sur l'évaluation d'une signature interféron basée sur le profil d'expression d'un petit nombre de gènes [43].

Une méta-analyse portant sur 125 études de lupus de l'adulte et 51 études de lupus pédiatriques a montré qu'après une amélioration régulière de la survie, un plateau semble atteint depuis le milieu des années 1990 dans le lupus de l'adulte, tant dans les pays riches que dans les pays à faibles revenus, mais avec quand même une baisse de la mortalité récente dans les pays riches. Un écart était également noté dans le lupus pédiatrique, sur la période 2008-2016, avec une survie à 5 et 10 ans estimée à 99 % et 97 % dans les pays riches mais seulement 85 % et 79 % dans les pays pauvres [44]. En France, des recommandations ont été proposées récemment à la fois pour le lupus de l'adulte et le lupus pédiatrique tant pour la prévention des infections [45] que pour l'utilisation des traitements biologiques [46].

Une étude de 12 registres nord-américains de lupus pédiatriques, portant sur 1 168 patients inclus à un âge moyen de 13 ans et suivis durant 7,6 années en moyenne, a permis de montrer un taux de néoplasies faible mais significativement plus élevé que dans une population témoin du fait notamment d'un excès d'hémopathies malignes [47].

2. Syndromes auto-inflammatoires

L'exploitation du registre européen EUROFEVER a permis de publier une série de 114 patients avec syndrome auto-inflammatoire sur déficit en mévalonate kinase (très mal nommé "syndrome hyper-IgD") qui confirme, entre autres, le début le plus souvent précoce de cette maladie, à 6 mois en moyenne, l'importance des manifestations systémiques, la fréquence des atteintes digestives inflammatoires, pouvant mimer une maladie de Crohn à début très précoce, la possibilité d'atteintes neurologiques variées et le développement chez quelques patients, 5 dans cette série, d'une amylose secondaire [48]. Par ailleurs, certaines corrélations génotype-phénotype ont été mises en lumière.

Dans les cryopyrinopathies [urticaire familial au froid, syndrome de Muckle-Wells et syndrome Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire (CINCA)], des critères diagnostiques ont été récemment proposés dans le cadre d'un travail international passant par la conférence de consensus et méthode Delphi [49]. Par ailleurs, ces cryopyrinopathies sont les premières maladies auto-inflammatoires à avoir bénéficié du traitement anti-IL-1 et les seules à ce jour pour lesquelles non seulement une AMM a été obtenue pour l'anakinra et le canakinumab mais également une prise en charge en France du traitement par l'Assurance maladie. À cet égard, il est particulièrement important de valider d'un point de vue médico-économique l'impact du traitement non seulement pour le patient lui-même mais aussi pour les parents ou autres "aidants". Une étude

française a montré un impact positif d'un traitement anti-IL-1 dans les cryopyrinopathies pour les patients mais également pour les aidants, notamment sur l'absentéisme au travail, le temps pris pour les soins et les interactions avec les professionnels de santé, et la qualité de vie [50].

BIBLIOGRAPHIE

1. MCINTOSH LA, MARION MC, SUDMAN M *et al.* Genome-wide association meta-analysis reveals novel juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci. *Arthritis Rheumatol*, 2017 [Epub ahead of print].
2. OMBRELLO MJ, ARTHUR VL, REMMERS EF *et al.* Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:906-913.
3. ZEFT AS, PRAHALAD S, SCHNEIDER R *et al.* Systemic onset juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34:946-952.
4. VERWOERD A, TER HAAR NM, DE ROOCK S *et al.* The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:55. Review.
5. Aoust L, ROSSI-SEMERANO L, KONÉ-PAUT I *et al.* Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a french perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 2017;12:43.
6. BOJKO J. Measurement of blood calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*, 2017;55:10-14.
7. ALBERDI-SAUGSTRUP M, ZAK M, NIELSEN S *et al.* High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*, 2017;37:695-703.
8. BRACHAT AH, GROM AA, WULFFRAAT N *et al.* Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res Ther*, 2017;19:13.
9. PUT K, VANDENHAUTE J, AVAU A *et al.* Inflammatory Gene Expression Profile and Defective Interferon- γ and Granzyme K in Natural Killer Cells From Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:213-224.
10. SELVAAG AM, KIRKHUS E, TÖRNQVIST L *et al.* Radiographic damage in hands and wrists of patients with juvenile idiopathic arthritis after 29 years of disease duration. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:20.
11. RESNICK CM, DANG R, HENDERSON LA *et al.* Frequency and Morbidity of Temporomandibular Joint Involvement in Adult Patients With a History of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017;75:1191-1200.
12. HAASNOOT AJ, VERNIE LA, ROTHOVA A *et al.* Impact of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Early Adulthood. *PLoS One*. 2016;11:e0164312.
13. HAASNOOT AJ, SINT JAGO NF, TEKSTRA J *et al.* Impact of uveitis on Quality of Life in Adult patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [Epub ahead of print]
14. MANCZAK M, RUTKOWSKA-SAK L, RACIBORSKI F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis - child's and parent's point of view. *Reumatologia*, 2016;54:243-250.
15. OEN K, GUZMAN J, DFAULT B *et al.* Health-related quality of life in an inception cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [Epub ahead of print]
16. SHOOP-WORRALL SJW, VERSTAPPEN SMM, BAILDAM E *et al.* How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis? The importance of definition. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:1381-1388.
17. RAVELLI A, DAVI S, BRACCIOLINI G *et al.* Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2017;389:909-916.
18. VERAZZA S, DAVI S, CONSOLARO A *et al.* Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:68.
19. SU Y, YANG YH, CHIANG BL. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print]
20. WINDSCHALL D, HORNEFF G. Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2016;35:2925-2931.

L'année pédiatrique

21. HISSINK MULLER PC, BRINKMAN DM *et al.* A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:11.
22. BRUNNER HI, RUPERTO N, TZARIBACHEV N *et al.* Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print]
23. RAMANAN AV, DICK AD, JONES AP *et al.* Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*, 2017;376:1637-1646.
24. BREITBACH M, TAPPEINER C, BÖHM MR *et al.* Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:171-177.
25. CALVO-RÍO V, SANTOS-GÓMEZ M, CALVO I *et al.* Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:668-675.
26. TAPPEINER C, MESQUIDA M, ADÁN A *et al.* Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*, 2016;4:2183-2188.
27. LEE WJ, LEE TA, SUDA KJ *et al.* Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, (Oxford) 2017. [Epub ahead of print]
28. HÜGLE B, SPETH F, HAAS JP. Inflammatory bowel disease following anti-interleukin-1-treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:16.
29. POLIVKA L, DIANA JS, SORIA A *et al.* Probable DRESS syndrome induced by IL-1 inhibitors. *Orphanet J Rare Dis*, 2017;12:87.
30. HORNEFF G, KLEIN A, OOMMEN PT *et al.* Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34:1113-1120.
31. SCHULERT GS, MINOIA F, BOHNSACK J *et al.* Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2017. [Epub ahead of print]
32. LIMENIS E, FELDMAN BM, ACHONU C *et al.* Proposed Core Set of Items for Measuring Disease Activity in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print].
33. ARMBRUST W, LELIEVELD OH, TUINSTRAL J *et al.* Fatigue in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: relationship to perceived health, physical health, self-efficacy, and participation. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016;14:65.
34. KUNTZE G, NESBITT C, WHITTAKER JL *et al.* Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. [Epub ahead of print] Review.
35. BRACAGLIA C, DE GRAAF K, PIRES MARAFON D *et al.* Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:166-172.
36. BUATOIS V, CHATEL L, CONS L *et al.* Use of a mouse model to identify a blood biomarker for IFN γ activity in pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transl Res*, 2017;180:37-52.
37. GROOT N, GRAEFF N, AVCIN T *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print]
38. GROOT N, DE GRAEFF N, AVCIN T *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2011. [Epub ahead of print]
39. ENDERS FB, BADER-MEUNIER B, BAILDAM E *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:329-340.
40. MAHMOUD I, JELLOULI M, BOUKHRIS I *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr*, 2017;187:213-219.
41. FRÉMOND ML, RODERO MP, JEREMIAH N *et al.* Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1752-1755.
42. RODERO MP, CROW YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 2016;213:2527-2538.
43. RICE GI, MELKI I, FRÉMOND ML *et al.* Assessment of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. *J Clin Immunol*, 2017;37:123-132.
44. TEKTONIDOU MG, LEWANDOWSKI LB, HU J *et al.* Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*, 2017. [Epub ahead of print].
45. MATHIAN A, ARNAUD L, ADOUE D *et al.* Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion. *Rev Med Interne*, 2016;37:307-320.
46. KLEINMANN JF, TUBACH F, LE GUERN V *et al.* International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2017;16:650-657.
47. BERNATSKY S, CLARKE AE, NIAKI OZ *et al.* Malignancy in Pediatric-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 2017. [Epub ahead of print].
48. TER HAAR NM, JEYARATNAM J, LACHMANN HJ *et al.* The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2795-2805.
49. KUEMMERLE-DESCHNER JB, OZEN S, TYRRELL PN *et al.* Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*, 2017;76:942-947.
50. KONE-PAUT I, QUARTIER P, FAIN O *et al.* Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care Res*, 2017;69:903-911.

L'auteur a déclaré avoir coordonné et participé à des essais cliniques avec l'anakinra (SOBI), le canakinumab (Novartis), le tocilizumab (Roche), l'abatacept (BMS), l'étanercept (Pfizer), l'adalimumab (Abbvie) et le sarilumab (Sanofi). Il a également exercé des fonctions de consultant pour les laboratoires SOBI, Servier, Novartis, Novimmune et Abbvie, a participé à des symposiums pour Abbvie, Novartis, Pfizer et Roche, a été invité à des congrès par Abbvie, BMS, Novartis, SOBI et Roche. L'auteur est président d'une association qui a reçu des financements de recherche par Abbvie, Novartis et Pfizer. Enfin, il a reçu un soutien financier pour organisation de congrès par les laboratoires Abbvie, Biomarin, BMS, Novartis, Roche et SOBI.

Analyse bibliographique

Co-occurrence d'une auto-immunité liée au diabète de type 1 et à la maladie cœliaque

HAGOPIAN W *et al.* Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease auto-immunity. *Pediatrics*, 2017;140:in press.

La maladie cœliaque (MC) et le diabète de type 1 (DT1) sont des pathologies auto-immunes atteignant respectivement la muqueuse de l'intestin grêle et les cellules bêta des îlots de Langerhans. Les deux maladies ont une forte prédisposition génétique et débutent généralement dans l'enfance. La coexistence des 2 maladies a été décrite, chacune apparaissant comme pouvant potentialiser la survenue de l'autre. Cela s'explique par un risque génétique partagé, lié au HLA et par des expositions environnementales. Les haplotypes conférant un risque augmenté des 2 maladies sont DR4-DQ8 et DR3-DQ2. Dans le DT1, le risque est plus augmenté avec DR4 que DR3 mais les hétérozygotes DR3/DR4 sont les plus à risque. Pour la MC, le risque est plus augmenté avec DR3 que DR4, DR3/DR3 étant l'haplotype le plus à risque. Le but de ce travail était de voir si une maladie pouvait déclencher l'autre et de tester si leur co-occurrence pouvait être expliquée par d'autres gènes communs non hérités.

L'étude internationale prospective de cohorte TEDDY a été mise en place pour identifier les causes environnementales du DT1. Entre 2004 et 2010, sur les 424 788 nouveau-nés testés, 8 676 ont été identifiés avec un génotype à risque de développer un DT1 et ont été suivis prospectivement. 5 891 ont eu des dosages réguliers des auto-anticorps. En plus des allèles HLA-DR-DQ, un génotypage par SNP a été réalisé pour déterminer le HLA-DPB1, 5 autres *loci* pouvant être impliqués dans les 2 maladies : RGS1, SH2B3, CTLA4, CCR3/CCR5 et PTPN2.

La prévalence des patients avec des anticorps anti-îlots (AAI) était de 457 sur 5 891 (7,8 %), celle des anticorps anti-transglutaminase (ATG) était de 898 sur 5 891 (15,2 %). Parmi ceux avec des AAI positifs, 130 sur 457 (28,5 %) ont développé un DT1 comparés à 8 sur 5 434 (0,5 %) dans le groupe ayant des AAI négatifs. 321 enfants sur 898 ayant des ATG positifs ont développé une MC versus 2 sur 4 993 (0,04 %) chez ceux ayant des ATG négatifs. 90 enfants (1,5 %) avaient à la fois des AAI et ATG positifs alors que la proportion attendue était de 1,19 % (7,8 % * 15,2 %) soit 70 patients. L'âge médian de séroconversion pour les AAI était de 24 mois et de 33 mois pour les ATG. Au cours du suivi, le DT1 était diagnostiqué plus tôt que la MC (36 mois *versus* 42 mois, $p = 0,0007$). Pour les 90 enfants avec les 2 anticorps, 68 % d'entre eux développaient les AAI avant les ATG et la présence de l'haplotype HLA-DR3 raccourcissait le délai d'apparition des ATG. Le temps moyen pour développer une maladie cœliaque après la survenue des ATG était de 11,6 mois alors que délai médian pour développer un DT1 en cas d'AAI positifs était de 17,2 mois. Les gènes

RGS1 et CTLA4 étaient associés à un risque augmenté de développement d'ATG alors que le SH2B3 était associé à une augmentation du risque d'AAI. La survenue d'AAI avant les ATG était associée à un plus grand risque d'apparition des ATG (HR : 1,30 ; 1,01-1,67) mais les ATG apparus avant les AAI n'étaient pas associés à un risque de survenue des AAI (HR : 1,01 ; 0,69-1,50) avec et sans ajustement. Après ajustement sur le sexe, le pays, la génétique, l'histoire familiale, le fait d'avoir un HLA DR3/4, un diabète chez un membre de la famille au 1^{er} degré et les gènes rs3184504 et SH2B3 était indépendamment associé à une co-occurrence des AAI et ATG.

Ce travail met en évidence qu'au cours de l'enfance, dans une population génétiquement prédisposée, l'auto-immunité du DT1 précède celle de la MC. L'existence préalable d'AAI augmente significativement le risque de survenue d'ATG. La co-occurrence des 2 auto-immunités est supérieure à celle attendue par les facteurs démographiques et les risques génétiques suggérant l'existence de facteurs environnementaux ou physiopathologiques associés.

Intelligence et niveau d'études des enfants avec une infection congénitale à CMV asymptomatique

LOPEZ A *et al.* Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2017;140:in press.

Environ 0,5 % des nouveau-nés naissent avec une infection à CMV qui est asymptomatique dans 85 à 90 % des cas. L'intelligence et le niveau d'études à long terme des enfants nés avec une infection asymptomatique ne sont pas bien connus. Les études déjà réalisées ont inclus un petit nombre de patients et/ou le suivi prospectif des enfants s'est limité aux premières années de vie.

Le but de ce travail était d'étudier l'intelligence, le langage, le niveau d'études, au cours d'un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 18 ans des enfants ayant présenté une infection congénitale asymptomatique à CMV.

De 1982 à 1992, parmi les 32 543 recherches d'infection à CMV réalisées par cultures urinaires les 3 premiers jours de vie, 135 (0,4 %) ont été positives. Parmi celles-ci, 92 (68 %) n'étaient pas associées à une infection à CMV symptomatique. Ces patients ont été appariés avec 42 nouveau-nés nés au même moment sans infection à CMV. Tous les enfants ont eu des tests de l'audition de la naissance à 18 ans. Les enfants ont été évalués par des neuropédiatres et des psychologues pour la réalisation de tests d'intelligence, de langage, adaptés à l'âge.



19^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 22 mars 2018
Dermatologie pédiatrique
sous la présidence du
Pr Franck Boralevi
(Bordeaux)
- Vendredi 23 mars 2018
**Le pédiatre face aux
polémiques de santé**
sous la présidence du
Pr Denis Devictor (Bicêtre)

JEUDI 22 MARS ET VENDREDI 23 MARS 2018

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES



DIPHTÉRIE - TÉTANOS - POLIOMYÉLITE - COQUELUCHE



LE RISQUE EST LÀ, PENSEZ À

boostrixtetra

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes).

ATTRAPER
LE **TÉTANOS**
EN SE
BLESSANT



TRANSMETTRE
LA **COQUELUCHE**
À UN BÉBÉ EN
L'EMBRASSANT



Vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez l'adolescent dès 11 ans et chez l'adulte. L'administration de Boostrixtetra doit se baser sur les recommandations officielles¹.

Avant de prescrire, consultez le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales sur www.social-sante.gouv.fr

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

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

1. RCP Boostrixtetra.

Département
Information et
Accueil
Médical
Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

