

Le billet de A. Bourrillon

Obésités génétiques

**Perturbateurs endocriniens :
les craintes sont-elles justifiées ?**

**Asthme de l'enfant :
comment éviter les excès diagnostiques ?**

**Syndrome d'entérocolite induite
par les protéines alimentaires**

**Traitement par neuroleptiques :
ce que le pédiatre doit surveiller**

**Thorax en entonnoir : quand les prendre
en charge et comment ?**



Infanrix hexa®

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

De l'expérience naît la confiance

ENZO

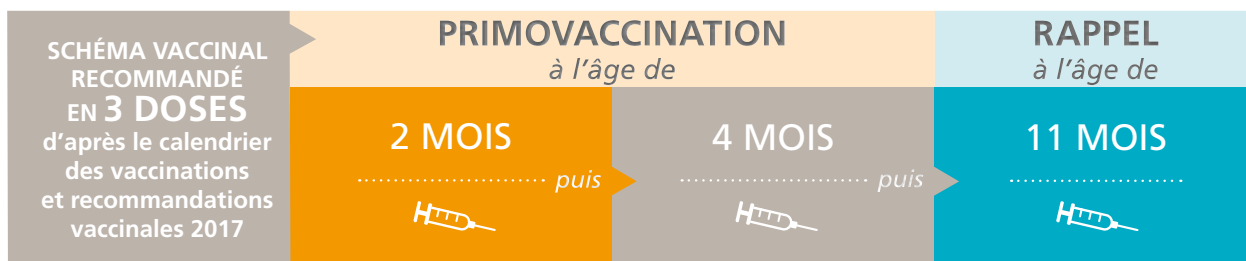
va recevoir sa
3^e dose d'Infanrixhexa®
à l'âge de 11 mois*

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.



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

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.





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*
- 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
- Extension des vaccins obligatoires : comment gérer les refus ?
- Perturbateurs endocriniens : quels risques réels pour la santé ?
- Le pédiatre de ville est-il amené à disparaître ?

D. Devictor

E. Grimprel

C. Bouvattier

B. Chabrol

Questions flash

Modérateurs : B. Delaisi, P. Tounian

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

B. Chabrol

M.-F. Le Heuzey

M.-F. Le Heuzey

M.-F. Le Heuzey

D. Devictor

D. Devictor

P. Mary

P. Mary

B. Delaisi

P. Tounian

P. Tounian

E. Grimprel

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

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

LABORATOIRES
Guigoz®

NOUVELLE FORMULE

Un grand bond pour les bébés
La 1^{ère} formule infantile avec HMO,
oligosaccharides présents dans le lait maternel*



* Avec du 2'FL, oligosaccharide structurellement identique à celui présent dans le lait maternel

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.

Document strictement réservé à l'usage des professionnels de santé

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. Jousseme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

Pr D. Bonnet, Dr A. Bami Forte,
Dr S. Bursaux-Gonnard, Pr F. Denoyelle,
Pr G. Deschênes, Dr O. Fresco, Dr M. Guy,
Dr P. Hautefort, Pr P.H. Jarreau, Dr P. Mary,
Dr N. 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 : 1^{er} trimestre 2018

Sommaire

Février 2018

n° 218



BILLET DU MOIS

- 9** Il ne sait pas...
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 10** Traitement par neuroleptiques :
ce que le pédiatre doit surveiller
L.-J. Forgeot
- 17** Syndrome d'entérocolite induite par
les protéines alimentaires (SEIPA) :
des phénotypes multiples
É. Bidat
- 23** Perturbateurs endocriniens :
les craintes sont-elles justifiées ?
F. Despert
- 30** Asthme de l'enfant : comment éviter
les excès diagnostiques ?
G. Dutau
- 36** Thorax en entonnoir : quand les
prendre en charge et comment ?
R. Kabbaj
- 39** Obésités génétiques
C. Poitou, H. Huvenne, P. Faucher,
B. Dubern

REPÈRES PRATIQUES

- 47** Le diagnostic sous la couche :
pièges diagnostiques
M. Rybojad

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 52** Utilisation d'une pompe à insuline
versus insulinothérapie par injections
chez l'enfant et l'adolescent dans le
diabète de type 1, quel contrôle sur
la maladie ?

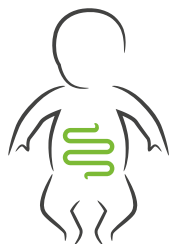
Utilisation prolongée d'opioïdes
après une chirurgie chez l'adolescent
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement
est en page 35.

Image de couverture :
© Yuganov Konstantin@shutterstock.com

COLIQUES
DU NOURRISSON ⁽¹⁾

NOUVEAU



BIFIBABY®

Bifidobacterium breve BR03 et B632

**DIMINUE LA
DURÉE JOURNALIÈRE
DES PLEURS ^{(2)*}**



**5 GOUTTES
PAR JOUR
SANS ALLERGÈNE
SANS ARÔME**



(1) BIFIBABY® est un complément alimentaire en accompagnement de la prise en charge des coliques du nourrisson. Il ne doit pas se substituer à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.

(2) Giglione E. *et al.* The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Nov/Dec; 50 Suppl 2.

* $p = 0,016$ au 3^{ème} mois

Liste des pharmacies partenaires : www.symbiosys.com

SYMBIOSYS

LE MICROBIOTE POUR LA VIE

BIOCODEX

■ Billet du mois

Il ne sait pas...

La science progresse dans tous les domaines. Elle finira par tout expliquer, affirmait récemment un grand scientifique, dont la conviction n'apparaissait pas animée par le doute.

Le fait expérimental n'impose-t-il pas un comportement fait d'humilité, d'attention et de bienveillance ?

La beauté de la recherche ne tient-elle pas à ce qu'elle développe aussi chez ses meilleurs "serviteurs" des qualités humaines associées aux progrès des techniques ?

"L'homme n'a de lumière que dans la mesure où il s'incline. L'humilité de l'intelligence est à la mesure de sa grandeur" écrivait le grand physicien Louis Leprince Ringuet.

L'homme doit s'inventer lui-même une vie meilleure et s'engager actuellement plus que jamais dans ce rebond d'humanisme que permet la permanence d'un questionnement éthique.

"Une médecine sans médecin est impossible car seule la communication humaine entre deux êtres permet la confiance". *

Celle qu'attendent aussi nos enfants pour la délivrance de leurs secrets.

Le Golem** est, dans la légende, un robot créé par un rabbin éminent qui va progressivement échapper à celui qui l'a fait naître.

À la petite fille qui interroge le père de ce robot à propos de ce qu'est la conscience, celui-ci répond en donnant l'ordre au Golem de combattre. Ce dernier s'exécute. Mais lorsqu'il lui demande pourquoi il combat, le robot le regarde, sans répondre,

Il ne sait pas.

** Jean François Mattéi, Questions de conscience. De la génétique au posthumanisme. Éditions Les liens qui libèrent, 2017.*

*** Eliette Abécassis, Benjamin Lacombe. L'ombre du Golem. Flammarion Éditions, 2017.*



A. BOURRILLON
Hôpital Robert Debré, PARIS.

I Revues générales

Traitement par neuroleptiques : ce que le pédiatre doit surveiller

RÉSUMÉ : La prescription de neuroleptique chez l'enfant et l'adolescent s'est considérablement modifiée ces dernières années par l'arrivée sur le marché des antipsychotiques atypiques.

Toutefois, la prescription et la surveillance de ces traitements doit être régulière. Un bilan thérapeutique complet est nécessaire pour le repérage des diagnostics différentiels et le suivi de la tolérance du médicament prescrit. La surveillance à court et moyen terme nécessite une étroite collaboration entre pédiatre et pédopsychiatre.

Il est important de rappeler également que ces traitements s'inscrivent toujours dans une prise en charge globale de l'enfant et de l'adolescent incluant son environnement immédiat.



L.-J. FORGEOT
Fondation Vallée, GENTILLY.

L'histoire des neuroleptiques commence dans les années 1950 par la découverte de Jean Delay et Pierre Deniker des propriétés antipsychotiques d'une phénothiazine : la chlorpromazine, connue et étudiée alors pour ses propriétés antihistaminiques.

Par la suite, de nombreuses molécules ont été découvertes répartissant les neuroleptiques en plusieurs catégories :

- les *antipsychotiques de première génération* : phénothiazines, butyrophénonones, benzamides et thioxanthènes ;
- les *antipsychotiques de deuxième génération* ou antipsychotiques atypiques : clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, amisulpride, aripiprazole.

Le terme de neuroleptique, dont l'étymologie grecque signifie "saisir le nerf" est plus fréquemment utilisé en France que dans les pays anglo-saxons où le terme d'antipsychotique (AP) est consacré.

En milieu pédiatrique (0-25 ans), les dernières études [1, 2] montrent que la pré-

valence de prescription de ces molécules a évolué ces dernières années.

Pour une prévalence globale inchangée (4,9 pour 1 000) entre 2006 et 2013, le taux de prescription d'antipsychotique de première génération est passé de 3,1 à 2,6 pour 1 000 alors que la courbe s'inverse pour les antipsychotiques de deuxième génération dont la prévalence a augmenté de 2,7 à 3, 4 pour 1 000.

Ces variations sont probablement dues à la meilleure tolérance immédiate des antipsychotiques de deuxième génération (moins de syndrome extrapyramidal) mais leurs effets secondaires métaboliques sont pourtant préoccupants et commencent à être mieux documentés [3-5].

La question de la tolérance à long terme est effectivement cruciale dans un public pédiatrique amené à recevoir ces traitements pour une longue durée dans certaines indications.

Afin de guider le pédiatre dans la surveillance de ces traitements, cet article se pro-

pose de résumer les mesures préalables à la prescription d'antipsychotiques chez l'enfant ainsi que les principales indications actuelles et la surveillance à court et moyen terme. Toutefois, il nous faut rappeler en préambule que la collaboration étroite entre le pédiatre et le pédopsychiatre permet d'évaluer et d'ajuster ces prescriptions sur la durée tant pour leur indication que pour leur arrêt.

Prérequis à la mise en route d'un traitement neuroleptique

1. Une partie d'un dispositif de soins

Il nous semble indispensable avant toute mesure biologique ou clinique de rappeler que l'indication d'un traitement neuroleptique doit répondre à trois critères afin de réfléchir à l'impact de cette prescription dans l'environnement immédiat de l'enfant et dans son quotidien tout en respectant le secret médical :

- une évaluation globale de la clinique de l'enfant et de son environnement ;
- un travail médico-légal consistant à recueillir le consentement de chacun des titulaires de l'autorité parentale ;
- un travail de lien avec les différents partenaires :

> du soin : pédopsychiatre, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, etc. ;

> du secteur social : Aide Sociale à l'Enfance, investigation judiciaire ;

> du secteur pédagogique : école, crèche, etc.

Ainsi, la prescription d'un traitement psychotrope se fait à partir d'une évaluation pluridimensionnelle de l'enfant permettant un diagnostic structuré. En aucun cas elle ne doit viser des symptômes pris séparément.

Il convient également d'envisager l'enfant et sa famille comme un complexe particulier dont les déterminants doivent tous être spécifiés ainsi que les liens interindividuels.

Cette évaluation consiste à appréhender non seulement les symptômes (positifs

ou négatifs) mais aussi à percevoir les capacités de contenance et de soutien de l'environnement immédiat et quotidien de l'enfant :

– où vit-il ?

– est-il scolarisé ?

– les troubles allégués mettent-ils en péril son inscription scolaire ou sociale ?

– est-il en danger du fait de ses troubles ?

L'environnement est-il fiable ?

On ne saura jamais trop insister sur le fait que l'accompagnement psychothérapeutique est le fondement du soin en pédopsychiatrie [6]. Les traitements psychotropes doivent être pensés comme permettant un apaisement symptomatique des troubles de l'enfant, garantissant la possibilité de la poursuite des soins ainsi que le maintien de l'inscription sociale et scolaire de l'enfant.

Par ailleurs, il est inévitable de prendre en considération l'aspect médico-légal qui consiste à obtenir le consentement éclairé des tuteurs légaux. Il est trop souvent fait un amalgame entre les droits de garde d'un mineur et l'autorité parentale. Il est utile de rappeler que l'autorisation de chaque tuteur légal doit être obtenue pour l'instauration d'un traitement même si l'un d'entre eux est absent ou difficilement joignable. Il faut alors au moins essayer de les joindre et tracer par écrit les accords obtenus ou les tentatives infructueuses.

Par la suite, il convient d'informer au mieux les parents sur la nature du traitement, les objectifs recherchés et les effets secondaires potentiels des prescriptions réalisées afin d'obtenir leur adhésion et de soulever avec eux les représentations fantasmatiques ou culturelles que de tels traitements peuvent impliquer. Ce travail, parfois long, d'écoute et de soutien des parents ou des accompagnants, garantit une meilleure observance à moyen terme.

Il est évident que l'acceptation d'un trouble psychiatrique chez un enfant est particulièrement difficile, peut prendre plusieurs mois voire années et nécessite toujours un travail de soutien de l'entourage immédiat. La collaboration entre spécialistes est alors

une ressource importante afin de proposer différents espaces d'accueil pour l'enfant et sa famille [7].

Enfin, le travail de lien avec les différents partenaires des champs sanitaires, social et éducatif permet l'instauration et la surveillance du traitement à court et moyen terme. En effet, l'évaluation de l'efficacité mais aussi de la sécurité de tels traitements se fait souvent par des regards croisés qui permettent de se faire une idée de la tolérance et du retentissement du traitement sur l'enfant et sur son fonctionnement quotidien. L'objectif recherché est toujours une meilleure intégration de l'enfant dans sa famille mais aussi dans ses différents lieux d'accueil (école, centre de loisir, foyer, etc.).

2. Bilan préthérapeutique

Sur le plan clinique, il est indispensable d'éliminer une pathologie organique à l'origine des symptômes observés par un examen clinique complet et les examens complémentaires nécessaires.

On s'attardera particulièrement sur l'évaluation :

- du poids et de l'IMC ainsi que de la mesure du périmètre ombilical ;
- de symptômes neurologiques
- de l'examen cardiovasculaire : pouls, tension artérielle, facteurs de risques cardiovasculaires.

L'interrogatoire doit également recenser les antécédents personnels et familiaux de pathologies organiques (dyslipidémies, diabète, obésité, trouble du rythme cardiaque) et psychiatriques. Il est indispensable de recenser toute prise en charge préalable (pédopsychiatrique, psychologique, psychomotrice, orthophonique, etc.) et de faire préciser, lorsqu'un traitement psychotrope a préalablement été prescrit : les motifs du traitement, la dose prescrite, la surveillance et les motifs de l'arrêt éventuels, les effets indésirables survenus et le bénéfice constaté du traitement choisi.

Revue générale

POINTS FORTS

- La prise en charge pédopsychiatrique d'un enfant et d'un adolescent se fait toujours de façon globale.
- La prescription médicamenteuse doit s'inscrire dans un dispositif de soin complet pour l'enfant et sa famille.
- Un bilan préthérapeutique minimal (ECG, NFS, VS, bilan lipidique et glucidique, fonction rénale et hépatique, TSH) doit être réalisé avant l'instauration du traitement.
- Le suivi à court terme et moyen terme implique une surveillance cardio-vasculaire et métabolique régulière.
- Les liens institutionnels et interprofessionnels sont garants d'une meilleure prise en charge du patient.

Les contre-indications doivent être éliminées :

- pathologie cardiaque particulièrement trouble du rythme, antécédent de pathologie cardiaque congénitale ;
- existence d'une porphyrie ou autre pathologie métabolique ;
- antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose iatrogène *a fortiori* liée à une prescription de psychotropes ;
- pathologie neurologique : myasthénie, lésions cérébrales congénitales ou acquises, épilepsie même si ces troubles ne représentent pas de contre-indications absolues mais nécessitent une évaluation spécialisée ;
- pathologie endocrinienne en particulier concernant l'axe thyroïdien et la prolactine, les dyslipidémies congénitales et les troubles de la régulation du glucose. De même, ces pathologies ne constituent qu'une contre-indication relative.

Sur le plan biologique, il convient de prescrire avant toute prise du traitement :

- un électrocardiogramme ;
- une numération formule sanguine comme donnée de base pour le suivi du traitement ;
- une VS pour le *screening* des maladies inflammatoires et/ou de système et pour obtenir une valeur de base, celle-ci étant légèrement augmentée suite à la prescription de neuroleptiques ;

- un bilan hépatique ainsi qu'un ionogramme sanguin et une créatinine comme bilan initial afin d'en apprécier une perturbation liée à la prise de traitement ou d'envisager une adaptation de dose, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ;
- TSH, bilan lipidique (tryglycérides, cholestérol total, HDL, LDL), glycémie à jeun ;
- la prescription d'une imagerie cérébrale, d'un bilan toxique, d'un électroencéphalogramme et d'un fond d'œil se prévoit si des diagnostics différentiels sont à éliminer.

Le choix de la molécule ainsi que la dose prescrite doivent tenir compte des particularités pharmacocinétiques du public pédiatrique [8]. En effet, on observe chez l'enfant :

- une prédominance du secteur extracellulaire et une réduction de la masse grasseuse ;
- l'imaturité des systèmes enzymatiques (en particulier CYT P450 ou 2D6 impliqués dans le métabolisme des neuroleptiques) ;
- une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques augmentant la fraction libre du médicament ;
- une immaturité des systèmes hépatiques et rénaux augmentant l'élimination chez l'enfant (demi-vie

plasmatique diminuée) et ne rejoignant les courbes adultes qu'après 10 ans.

Il est donc important de commencer à petite dose en augmentant progressivement jusqu'à obtenir un effet thérapeutique et ne pas interrompre le traitement sans avoir pris le temps d'une adaptation posologique adéquate.

Concernant les interactions médicamenteuses, plusieurs mécanismes sont actuellement recensés [9,10] :

- Diminution de l'efficacité des neuroleptiques :
 - par diminution de la résorption gastrique des produits acides (thé, café, lait, pansements gastrique, jus de pamplemousse (action sur le CYTP450, 2D6) etc.) ;
 - par compétition enzymatique : méthylphénidate, L-Dopa, amphétamines, etc. ;
 - par majoration du catabolisme par induction enzymatique (CYT P450) : doxycycline, carbamazépine, lithium, rifampicine, phénytoïne, griséofulvine, lithium, barbituriques, tabac.
- Potentialisation des effets des neuroleptiques par inhibition des enzymes de dégradation (disulfirame, l'isoniazide, les IMAO, les contraceptifs oraux et la cimétidine).
- Potentialisation des effets indésirables :
 - syndromes extrapyramidaux : chloroquine et pipérazine ;
 - hypotension (antihypertenseur, vasodilatateurs périphériques, etc.) ;
 - syndrome métabolique : insuline, hypoglycémisants oraux, etc.

Surveillance d'un traitement neuroleptique chez l'enfant et l'adolescent

1. À court terme

Dans un premier temps, il convient d'évaluer l'efficacité du traitement. Cette évaluation se base sur la perception de

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/PM001 - Octobre 2017 - © 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

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



Dès 1 an**

Flixotide

PROPRIONATE DE FLUTICASONE

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).



Revue générale

l'enfant et de son environnement de l'efficacité du traitement.

L'amélioration des symptômes même partielle est à prendre en considération ainsi que l'apaisement global de l'enfant et de sa famille. La régulation correcte des cycles nyctéméraux et la gestion de l'anxiété sont des facteurs appréciables pour affiner l'évaluation.

En fonction de la pathologie ayant motivé la prescription, la temporalité de l'apaisement est variable mais doit intervenir dans les quelques jours qui suivent la prescription sous peine d'une augmentation de dose ou de changement de molécule. Il convient actuellement de parvenir à la dose maximale de monothérapie neuroleptique avant d'envisager l'adjonction d'autres molécules.

L'évaluation de la tolérance est également indispensable :

- symptômes extrapyramidaux : roue dentée, dyskinésies précoces, akathisie, tachikynésie ;
- tolérance cardio-vasculaire : pouls, tension, ECG ;
- augmentation de l'appétit ;
- sédation ;
- retentissement cognitif ;
- température à la recherche d'un éventuel (rare) syndrome malin des neuroleptiques ;
- prolactinémie en cas de gynécomastie douloureuse ou accompagnée de galactorrhée.

L'évaluation de l'humeur du patient est également une donnée importante. Il faut retenir que certains antipsychotiques comme l'halopéridol ont souvent été incriminés pour leur effet "dépressogène". Toutefois, il est fréquent de découvrir des éléments thymiques parfois sévères lorsque des symptômes psychotiques sont apaisés. En effet, ceux-ci peuvent être compris comme des équivalents défensifs face à une dépression inélaborable par le patient. Ainsi, la levée des symptômes produc-

tifs ou négatifs vient mettre en évidence la dépression sous-jacente.

Il convient aussi d'être vigilant aux levées d'inhibition observable avec l'aripiprazole ou l'amisulpride à faible dose.

2. À moyen terme

À moyen terme, il convient avant tout de requestionner la pertinence du traitement, les avancées psychothérapeutiques, l'adhésion du patient et de son entourage et l'observance thérapeutique.

L'éducation thérapeutique doit être proposée comme pour toute maladie chronique et comporte un volet d'accompagnement à l'observance médicamenteuse.

Il convient également d'accompagner le patient et sa famille autour des règles hygiéno-diététiques de base tant on sait encore aujourd'hui que les personnes atteintes de maladie mentale sévère ont une espérance de vie réduite de 20 % par rapport à la population générale et sont particulièrement exposées aux facteurs de risque cardiovasculaires tel que : sédentarité, diabète, tabagisme, hyperlipidémie/hypercholestérolémie, hypertension artérielle.

Les effets secondaires à évaluer dépendent par ailleurs du type de molécule prescrit :

– les antipsychotiques de première génération impliquent une surveillance métabolique mais aussi une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et de l'apparition possible de dyskinésies tardives (torticollis, torsion de l'hémicorps, etc....) dont la prise en charge requiert un regard spécialisé ;

– les antipsychotiques de deuxième génération nécessitent une évaluation régulière de l'électrocardiogramme et surtout du bilan métabolique.

Les recommandations de l'AFFSAPS [11] sont précises sur la surveillance des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent et sur leur temporalité. Les recommandations sont résumées dans le **tableau I** ci-dessous.

Liens institutionnels

Enfin, il faut rappeler comme un élément non seulement indispensable mais thérapeutique en soi que les liens interprofessionnels autour d'un enfant présentant des troubles mentaux précoces font partie de la surveillance et de l'accompagnement de la prise en charge.

Le soutien à la famille ou à l'entourage proche est également un facteur d'amélioration des troubles et de l'adhésion

	T0	M1	M2	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Omphalique	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	
T0 : avant le traitement/ M1 : 1 mois après le début du traitement M3 : 3 mois après le début du traitement.						

Tableau I.

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/SUB/0001/17b - 17/07/64720167/PM/001 - Octobre 2017 - © 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
Médical

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



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



I Revues générales

au traitement. Enfin, le recours à une consultation spécialisée de pédopsychiatrie peut soutenir le travail pédiatrique mais celle-ci doit pouvoir s'inscrire dans la continuité des liens établis avec le pédiatre référent.

BIBLIOGRAPHIE

1. H VERDOUX, E PAMBRUN, S CORTAREDONA *et al.* Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013 »(2015) 24:1181-1191 DOI 10.1007/s00787-014-0668-y
2. H. VERDOUX, M. TOURNIER *et al.* Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2010;121:4-10.
3. B GALLING *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2016.
4. SEIDA JC *et al.* First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults » Comparative Effectiveness Review No. 39. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC077-EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February 2012.
5. BAK M, FRANSEN A, JANSSEN J *et al.* Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 2014;9.
6. J MCCLELLAN, S Stock, and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013;52:976-990.
7. LUIS ALVAREZ. Mise en place et suivi d'un traitement neuroleptique en pédopsychiatrie. *La psychiatrie de l'enfant*, 2003;46:209-255.
8. P MATALOVÁ, K URBÁNEK, P ANZENBACHER. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metabolism Review*, 2016;48:1,70-79.
9. N FRANCK, F THIBAUT. Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agents. *EMC-Psychiatrie*, 2005;2:282-299.
10. WK KENNEDY, MW JANN, EC KUTSCHER. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics, *CNS Drugs*, 2013;27:1021-1048.
11. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques, recommandations 2010, AFFSAPS.

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

■ Revues générales

Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) : des phénotypes multiples

RÉSUMÉ : Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une forme de plus en plus souvent retrouvée d'allergie alimentaire non IgE médiée. Différents phénotypes sont possibles, aigus ou chroniques, avec des sous-phénotypes. Le SEIPA ne se manifestant que par des diarrhées est possible. Les aliments en cause sont avant tout le lait de vache mais des aliments inhabituels en allergie alimentaire sont parfois retrouvés. La répartition des aliments est variable suivant les continents. En raison des multiples phénotypes, des critères diagnostiques stricts sont à respecter. Ils ont été définis dans des recommandations internationales récentes [1]. Si le patient ne répond pas aux critères diagnostiques définis, le test de provocation par voie orale (TPO) est indispensable afin d'éviter des régimes d'éviction prolongés inutiles et parfois délétères.



É. BIDAT

Consultation d'allergologie pédiatrique,
Hôpital de jour de pneumo-allergologie,
CHU Ambroise Paré,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

■ Phénotypes cliniques

On distingue un phénotype de SEIPA de survenue précoce, avant 9 mois, et un phénotype de survenue tardive, après 9 mois [1]. L'âge médian de la première réaction est de 20 jours pour le lait de vache et de 195 jours pour les autres protéines alimentaires [2]. Dans une autre série, l'âge de début, tous aliments confondus, est de $9,7 \pm 10,2$ mois [3]. Les signes peuvent survenir lors de la première exposition orale à l'aliment [4].

Classiquement, on distingue une forme aiguë et une forme chronique [5] (*tableau I*).

Dans la forme aiguë, l'enfant présente des vomissements itératifs, en jet, 10 à 20 à la suite, 30 minutes à 6 heures après l'ingestion de l'aliment, en moyenne 2 heures. Ces vomissements s'accompagnent d'une léthargie, l'enfant est pâle, gris. Une déshydratation, voire

un choc hypovolémique est possible. La diarrhée survient 2 à 10 heures après l'ingestion de l'aliment dans 50 % des observations. En période aiguë, les polynucléaires neutrophiles sont augmentés, une acidose, une thrombocytose ont été rapportés. Une méthémoglobinémie est possible. Elle est expliquée par la réaction inflammatoire digestive qui entraîne une production de nitrites responsable de l'oxydation de l'hème [6].

La forme chronique n'est possible que pour des aliments consommés quotidiennement. Les signes sont peu spécifiques : vomissements intermittents tardifs pouvant être associés à une diarrhée chronique parfois sanglante ou glaireuse, mauvaise croissance. Ces formes sont le plus souvent diagnostiquées rétrospectivement lorsque le tableau évolue vers l'aggravation avec apparition de manifestations aiguës. Les anomalies biologiques sont les mêmes que dans la forme aiguë, bien que moins fréquentes.

Revue générale

Il est parfois constaté une anémie et une hypo albuminémie. Devant un tableau de SEIPA à forme chronique, il est souvent évoqué une allergie non IgE médiée, sans diagnostic précis. Le régime d'éviction entraîne une amélioration. Le danger est de ne pas faire le diagnostic précis de SEIPA. Un régime d'éviction peut être responsable, lors de la réintroduction de l'aliment, du passage à une forme aiguë.

La différence entre forme aiguë et chronique n'est pas toujours aisée. Il existe des formes aiguës légères pouvant se manifester par des vomissements répétés se résolvant spontanément ou avec une réhydratation orale au domicile [1].

A l'opposé, il existe des formes chroniques sévères avec vomissements intermittents et/ou diarrhée conduisant à une déshydratation, une acidose métabolique et des troubles de la croissance [1]. Dans la forme chronique sévère, un régime d'exclusion s'accompagne d'un retour à la normale en 3-10 jours, mais parfois, dans cette forme, un repos digestif est nécessaire avec nutrition parentérale [1].

La forme aiguë sévère correspond à la description "classique". Elle est maintenant bien connue, elle correspond à la description initiale (**tableau I**).

La forme chronique modérée, quand sont en cause des aliments solides ou une allergie alimentaire *via* le lait de mère, se manifeste par des vomissements intermittents et/ou une diarrhée avec perte de poids, sans déshydratation ni acidose métabolique. Le diagnostic est souvent tardif, s'il n'existe pas de manifestations plus violentes pour certains aliments.

Un nouveau phénotype clinique est à ajouter, celui de SEIPA sans vomissement. Les critères diagnostiques actuels excluent le SEIPA, s'il n'existe pas de vomissements [1]. Dans les observations historiques, les auteurs mettaient en avant la diarrhée. La première observation de SEIPA attribuée à Rubin en 1940

Forme aiguë	Forme chronique
Vomissements répétés (10-20), en jet (1-6 heures après l'ingestion)	Vomissements intermittents
Léthargie, pâleur, teint gris	Mauvaise prise de poids
+/- Diarrhée (2-10 heures après l'ingestion)	Diarrhées sanglantes ou saignements occultes
Hypothermie	Distension abdominale
Déshydratation, hypotension, choc	Déshydratation
	Irritabilité
Augmentation des globules blancs	Augmentation des globules blancs
Méthémoglobinémie	Méthémoglobinémie (1/3)
Acidose	Acidose (1/3)
Thrombocytose	Anémie
	Hypo albuminémie

Tableau I : Signes "classiques" du syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (d'après [5]).

décrit un enfant qui présente une diarrhée sévère sanglante résolutive après éviction du lait de vache [5]. En 1967, Gryboski rapporte 21 observations d'enfants qui présentent des diarrhées, une léthargie et chez 4 d'entre eux des vomissements. Ces signes disparaissent sous régime d'éviction du lait de vache (LV) et récidivent à la réintroduction [5]. En 2017, l'équipe lyonnaise publie une observation parfaitement documentée de SEIPA se manifestant par des diarrhées, un choc hypovolémique, une méthémoglobine, mais sans vomissement [7].

Ces multiples phénotypes cliniques imposent des critères diagnostiques stricts afin d'éviter tout sur-diagnostic.

Phénotypes IgE

Classiquement, le SEIPA ne s'accompagne pas de sensibilisation IgE médiée pour l'aliment. C'est un des éléments d'orientation pour le diagnostic lorsqu'un enfant présente des manifestations sévères suite à l'ingestion d'un aliment.

Dans les formes atypiques, il est retrouvé une sensibilisation IgE vis-à-vis de l'aliment. Dans ces formes, classiquement, le délai de guérison est plus tardif.

Il est possible de voir apparaître une sensibilisation IgE secondairement dans 24 % des cas. L'évolution de la symptomatologie peut parfois se faire vers des manifestations typiques d'allergie IgE médiée [3,8].

Phénotypes association de mécanismes immunologiques

Dans notre expérience, parfois confirmée par d'autres [9], nous avons pu observer des observations particulières :

- présence d'une allergie IgE médiée pour un aliment qui évolue vers un SEIPA pour le même aliment ;
- alternance de manifestations cliniques d'allergie IgE médiée et de SEIPA pour le même aliment ;
- manifestations cliniques de SEIPA qui évoluent vers des signes d'allergie IgE médiée ;
- manifestations de SEIPA pour des aliments et allergie IgE médiées pour d'autres aliments ;
- manifestations de SEIPA pour un ou plusieurs aliments et entéropathie pour d'autres aliments.

Seule une analyse sémiologique fine permet d'identifier ces différents phénotypes. L'intérêt n'est pas uniquement

théorique. En fonction du phénotype, le mode d'exploration et de suivi sera adapté. Par exemple, un SEIPA avec manifestations IgE médiées est exploré avec les protocoles d'une allergie IgE médiée.

■ Phénotypes alimentaires

Dans la forme aiguë, tous les aliments sont possibles. La forme chronique a été décrite initialement pour le lait de vache et le soja [5], mais elle est possible dès que l'aliment solide est consommé régulièrement ou pour les aliments responsables de SEIPA via le lait de mère [1]. Dans notre expérience, de nombreux aliments solides sont responsables de forme chronique.

Les premières publications de SEIPA ont surtout concerné le LV et le soja. Ces deux aliments restent le plus souvent en cause [3,10]. Les séries issues d'Amérique du nord retrouvent comme aliments solides dominants le riz et autres céréales, le poisson, le poulet, la dinde et autres viandes, les légumes, les fruits [3]. On remarque que certains aliments sont rarement en cause dans les allergies IgE médiées et dans les autres formes d'allergie non IgE médiée. Dans les SEIPA avec des aliments "inhabituels", la symptomatologie peu spécifique de la forme chronique, l'absence de test de certitude en dehors du TPO, sont à l'origine du retard diagnostique [8].

Les publications en dehors de l'Amérique du nord retrouvent une fréquence d'aliments solides différente, et des aliments parfois non précédemment décrits. Il existe des différences en fonction des continents. En Espagne, le poisson semble être l'aliment solide le plus souvent en cause [11]. Il est aussi fréquemment retrouvé en Italie [12].

La fréquence d'association d'aliments est très variable suivant les séries. Pour certains, 80 % des enfants qui réagissent à un aliment solide réagissent à des aliments solides d'autres familles [13]. Pour d'autres, seulement 5,7 % des enfants

qui réagissent à une famille réagissent à d'autres familles d'aliments [12]. En cas d'allergie au LV, 20 % réagiraient aux hydrolysats [13]. Cette fréquence élevée d'allergie aux hydrolysats n'est pas confirmée par d'autres [14]. En cas d'allergie au LV, 33 % réagiraient aux solides. Pour certains, passé l'âge de 1 an, il serait rare de développer de nouvelles allergies aux solides [13]. Ceci n'est pas confirmé pour tous. L'âge moyen du premier épisode de SEIPA aux produits de la mer étant de 14 mois, avec des extrêmes de 6 à 46 mois [12].

En raison des différences entre les continents, il nous paraît intéressant de présenter les résultats de notre série personnelle, française, actuellement de 72 enfants. Les aliments le plus souvent en cause sont le LV (51 %), les poisons (22 %), l'œuf de poule (15 %), le poulet (11 %), le bœuf (8 %), le riz (7 %), le blé (5 %), les haricots verts (4 %). L'allergie alimentaire via le lait de mère qui semble exceptionnelle dans les autres séries concerne 7 % de nos observations. Les aliments peu fréquents en allergie alimentaire, retrouvés dans notre série, sont rapportés dans le **tableau II**. Parmi nos patients, 25 % ont réagi à plus de deux familles d'aliments. Un enfant a réagi à 13 aliments.

Lait de vache 37 (51 %)
Poissons 16 (22 %) (9/16 que poisson)
Poulet 8 (11 %)
Œuf 11 (15 %)
Riz 5 (7 %)
Blé 4 (5 %)
Bœuf 6 (8 %) (1 via le lait de mère)
Haricot vert 4 (5 %)
Via le lait de mère 6 (7 %)

Deux enfants :

Modilac riz, patate douce, pomme de terre, petits pois, poire dont compote, poivron, pomme dont compote.

Un enfant :

Aubergine, avoine, banane, betterave, brocolis, carottes crues, carottes cuites, caroube, châtaigne, datte, fraise, jambon, miel, noix de muscade, olives, Peptijunior, soja, tomate.

Tableau II : Série personnelle de SEIPA chez l'enfant (72 observations au 13 septembre 2017).

■ Devant les multiples phénotypes, des critères diagnostiques précis

Devant les multiples phénotypes, le danger est de porter trop rapidement le diagnostic de SEIPA et de prescrire des régimes d'éviction prolongés inutiles et parfois délétères.

La démarche diagnostique est celle habituelle en allergie alimentaire, aidée par les recommandations internationales [1]. L'interrogatoire retrouve des antécédents familiaux atopiques dans 40-80 % des observations, et des antécédents familiaux de SEIPA dans 6 % [3,8,10].

Dans le phénotype aigu, le test de provocation par voie orale (TPO) n'est pas nécessaire si les signes sont typiques, reproductibles, et guérissent sous éviction. Il doit être observé un critère majeur et plus de 2 critères mineurs (**tableau III**) [1].

Critère majeur :

Vomissements 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire d'allergie IgE médiée

Critères mineurs :

1. ≥ 2 épisodes de vomissements répétés après la reprise de l'aliment suspect
2. vomissements répétés 1-4 heure après l'ingestion d'un autre aliment
3. léthargie lors d'une réaction
4. pâleur marquée lors d'une réaction
5. consultation d'urgence lors d'une réaction
6. perfusion IV lors d'une réaction
7. diarrhée dans les 24 heures (habituellement 5-10 h)
8. hypotension
9. hypothermie

Si un seul épisode est survenu un TPO est souvent nécessaire tant les gastro-entérites sont fréquentes dans cette tranche d'âge. Un épisode aigu de SEIPA est résolutif en quelques heures beaucoup plus rapidement qu'une gastroentérite. Une fois l'aliment suspect éliminé le patient doit être asymptomatique et grandir normalement.

Tableau III : Critères diagnostiques du SEIPA aigu (1 critère majeur et ≥ 3 critères mineurs) [1].

Revue générale

POINTS FORTS

- Des vomissements tardifs après la prise d'aliment.
- Une forme aiguë explosive, mais pas toujours sévère.
- Une forme chronique insidieuse, modérée ou sévère.
- Possibilité de SEIPA sans vomissement.
- Des critères diagnostiques à respecter.
- Des aliments variables suivant les continents.

Dans la forme chronique, il ne faut pas hésiter à recourir au TPO ou à une épreuve d'exclusion/réintroduction (**tableau IV**). Il est important de faire le diagnostic précis de forme chronique. Le régime d'éviction est commun aux autres allergies alimentaires non IgE médiée mais le risque d'accident sévère lors de la réintroduction est très important en cas de SEIPA. Le TPO ou le test de réintroduction d'un SEIPA à forme chronique doit se faire le plus souvent en milieu hospitalier, suivant un protocole adapté [1]. Une réintroduction à domicile peut être discutée dans les formes chroniques légères, avec des familles informées et capables de comprendre les enjeux.

Dans notre pratique, quand nous avons étudié les premières observations de SEIPA [2], nous envisagions rarement le TPO à visée diagnostique. Nous n'étions confrontés qu'aux formes aiguës sévères. Le TPO était pratiqué pour tester la guérison. Actuellement, nous sommes de plus en plus souvent confrontés à de possibles formes aiguës modérées ou des suspicions de formes chroniques

légères. Nous pratiquons de plus en plus souvent des TPO à visée diagnostique, ou parfois, dans les suspicions de formes chroniques légères, des épreuves d'éviction/réintroduction à domicile.

Test de provocation par voie orale dans le SEIPA

Le TPO est toujours effectué pour tester l'acquisition de la tolérance. Ce TPO se fait suivant des modalités particulières. Une voie d'abord intraveineuse solide est posée avant le début du test. Certains conseillent même la pose de deux voies d'abord afin de ne pas avoir de difficulté pour effectuer un remplissage vasculaire en cas d'accident aigu. Les critères de positivité du TPO sont définis [1]. En cas de sensibilité IgE médiée pour l'aliment à tester, nous effectuons une augmentation des quantités d'aliments suivant les protocoles usuels en cas d'allergie IgE médiée [15]. S'il n'existe pas de sensibilité IgE médiée associée deux protocoles sont possibles. Une progression en 3 doses, toutes les 45 minutes avec une dernière prise qui doit être la dose normale pour l'âge. La surveillance est de 4 à 8 h. Elle est adaptée en fonction de la cinétique des accidents antérieurs [8]. Dans notre pratique, en accord avec les recommandations [1], vu la cinétique habituelle des réactions, nous proposons une prise unique de la quantité usuelle de l'aliment à tester. Le TPO est habituellement effectué en ouvert, exceptionnellement en double aveugle (**tableau V**).

Critère majeur :

Vomissements 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire d'allergie IgE médiée

Critères mineurs :

1. léthargie
2. pâleur
3. diarrhée 5-10 h après l'ingestion
4. hypotension
5. hypothermie
6. augmentation des polynucléaires neutrophiles ≥ 1500 par rapport à la valeur de base

Tableau V : Critères diagnostiques pour interpréter un TPO en cas de suspicion de SEIPA (1 critère majeur et ≥ 2 critères mineurs) [1].

Conclusion

Le SEIPA est une pathologie émergente, mais aussi mieux reconnue. Les recommandations internationales précisent les critères diagnostiques. Bien que récentes, elles vont évoluer devant la description de nouveaux phénotypes cliniques. Nous avons encore beaucoup à apprendre de cette pathologie. Il est essentiel d'adresser les patients à un centre expert afin de confirmer le diagnostic, surtout dans les formes atypiques, et d'optimiser la prise en charge globale de ces enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. NOWAK-WĘGRZYŃA, CHEHADE M, GROETCH M *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1111-1126.
2. BIDAT E, CHAABANE M, 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.
3. RUFFNER MA, RUYMANN K, BARNI S *et al.* Food protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:343-349.

Résolution des signes en quelques jours de régime d'exclusion

Réapparition des signes lors de la réintroduction :

Vomissements en 1-4 heures
Diarrhée dans les 24 heures
(habituellement 5-10 h)

En l'absence d'épreuve d'exclusion/réintroduction le diagnostic reste présumé

Tableau IV : Critères diagnostiques du SEIPA chronique [1].

smecta®

Diosmectite 3 g
Poudre pour suspension buvable

FRAISE



Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte.

Contre-indication : hypersensibilité à la diosmectite ou à l'un des excipients.

Médicament non remboursable par la Sécurité Sociale et non agréé aux collectivités.

Les mentions légales de Smecta® Fraise, poudre pour suspension buvable en sachet, sont disponibles sur la base publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

Revue générale

4. VILA L, GARCÍA V, RIAL MJ *et al.* Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:621-623.
5. BIDAT E, BENOIST G. le syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires. *Presse Med*, 2017;46: 263-270.
6. SICHNER SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome : Case presentations and management lessons. *J Allergy Clinical Immunol*. 2005;115:149-156.
7. GENERE L, PECCIARINI N, PERETTI N *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: A case report of diarrhea with hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Arch Pediatr*, 2017;24:28-32.
8. CAUBET JC, FORD LS, SICKLES L *et al.* Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:382-389.
9. MICELI SOPO S, MONACO S, CERCHIARA G *et al.* A very unusual case of food allergy, between FPIES and IgE-mediated food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017;49:42-44.
10. JÄRVINEN KM, NOWAK-WĘGRZYN A. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome : Current Management Strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:317-322.
11. VILA L, GARCÍA V, RIAL MJ *et al.* Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;3:621-623.
12. MICELI SOPO S, MONACO S, BADINA L *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:731-736.
13. GUIBAS GV, TSABOURI S, MAKRISS M *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014;25: 622-629.
14. VENTER C, GROETCH M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014;14:255-262.
15. RANCÉ F, DESCHILDRE A, VILLARD-TRUC F *et al.* Oral food challenge in children : an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2009;41:35-49.

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

■ Revues générales

Perturbateurs endocriniens : les craintes sont-elles justifiées ?

RÉSUMÉ : La mise en évidence de l'effet potentiellement négatif des perturbateurs endocriniens a amené les autorités de surveillance sanitaire à décider du retrait ou d'une utilisation très réglementée de ces produits. Les effets de ces substances tiennent à leur proximité structurale avec les hormones sexuelles, et donc l'interaction avec leurs récepteurs.

Des travaux récents semblent montrer que d'autres mécanismes peuvent être en cause, laissant à entendre que les doses journalières acceptables sont surévaluées, amenant à une plus grande prudence dans leur utilisation, comme pour le bisphénol A qui a été retiré en France de tous les conditionnements alimentaires. La plus grande sensibilité à ces substances du fœtus et de l'enfant en bas âge doit amener à une prudence concernant leur utilisation chez les femmes enceintes et les nourrissons. Beaucoup de travaux restent à faire pour mieux analyser leurs risques, en sachant que dans beaucoup de domaines, ils seront difficiles à remplacer.



F. DESPERT

Pédiatre endocrinologue,
TOURS.

“ Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la (es) fonction(s) du système endocrinien et cause par conséquent des effets adverses sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de ses (sous) populations” Définition OMS, 2000.

■ La mise en évidence du rôle des substances chimiques dans l'environnement [1]

Cent mille produits chimiques différents nous entourent, et parmi eux environ neuf cent sont considérés comme des perturbateurs endocriniens... La première alarme survient en 1962 quand Rachel Carson signale dans plusieurs régions des États-Unis, la disparition d'oiseaux et un taux élevé de pesticides dans les sols et rivières. L'auteur, inquiète, parle d'un “volcan assoupi” ! Ultérieurement, dans de nombreuses

zones côtières, on note des anomalies des organes génitaux d'animaux marins : en cause le tributylétain, utilisé dans les peintures pour coques de bateau : ce produit est anti-estrogénique. En Floride, le lac Apopka est contaminé par des polluants, dont du DDT, 3 ans plus tard, on note le déclin des alligators : femelles avec malformations ovariennes et micro-pénis chez les mâles. Dans les eaux polluées issues d'usines à pâte à papier, ou sortant de stations d'épuration, on note divers troubles de différenciation sexuelle chez les poissons. Toutes les atteintes répertoriées concernent principalement le système reproducteur des animaux.

■ Alerte chez l'homme [1,2]

Dans les années 1970, le diéthylstilbestrol (DES, Distilbène) est prescrit à des femmes enceintes en vue de diminuer les fausses couches. En 1971, un lien est fait entre la prise de DES par la mère pendant

I Revues générales

la grossesse et la survenue de cancers de l'utérus, des trompes, du vagin chez des filles, entre 15 et 22 ans. Ultérieurement, des problèmes seront trouvés chez les enfants, et même chez les petits enfants des femmes atteintes.

D'autres substances sont suspectées comme la chlordécone, utilisée contre le charançon et incriminée chez les travailleurs impliqués dans sa fabrication. Troubles neurologiques, oligospermie, atteintes des spermatozoïdes, ce produit a une activité estrogénique.

On évoque alors, à l'instar de ce qui a été vu chez les animaux, la possibilité que ces anomalies touchant les systèmes reproducteurs masculin et féminin puissent être en lien avec leur structure chimique, proche de celle des hormones masculines et féminines, testostérone et estradiol, interférant avec leurs récepteurs.

Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens [3]

Ces molécules interfèrent du fait de leur proximité structurale avec les hormones sexuelles. On définit ainsi plusieurs mécanismes d'action :

- **perturbateur agoniste** : mimant l'action d'une hormone naturelle en se liant au récepteur et en l'activant. Son action est plus faible que celle de l'hormone naturelle ;
- **perturbateur antagoniste** : se fixant au récepteur et bloquant la réponse de l'hormone naturelle. Par exemple, le DDE, principal métabolite de DDT, est un antagoniste des récepteurs aux androgènes ;
- **effets perturbants** sur la production ou le transport hormonal ;
- **place de l'épigénétique** : possibilités de modification de la méthylation des gènes, de modification des histones et de la production des micro ARN. Possible transmission de ces anomalies aux générations ultérieures.

Des données récentes laissent entendre que les effets des PE peuvent se voir à

des doses faibles ne paraissant pas dangereuses selon les lois de la toxicité classique basées sur la relation dose-effets. Ceci fait suggérer que d'autres mécanismes sont en cause que l'on commence à identifier.

Les difficultés à étudier les effets des perturbateurs endocriniens

Leur activité dépend de multiples facteurs plus ou moins intriqués. Fenêtre d'exposition : prénatale, périnatale, pubertaire. Voies d'exposition : orale, cutanée, aérienne. Effet "cocktail"... Relation dose-réponse et faibles doses : effet monotone et non monotone, etc.

Nature des PEE, chimiques ou naturels (tableau I)

Des données interpellantes... [1, 5,6,7]

1. Dans le sexe masculin

>>> Diminution du nombre de spermatozoïdes :

- diminution du nombre des spermatozoïdes chez les pilotes d'avion d'épannage ;
- méta-analyse de 61 études publiées entre 1940 et 1990 : diminution du nombre de spermatozoïdes passant de 113 millions/mL en 1940 à 66 millions/mL en 1990 ;

	Molécules	Utilisation
Estrogénomimétiques	Estradiol, estrone, estriol	Synthèse naturelle (eaux résiduelles)
	Éthinylestradiol	Contraception (eaux résiduelles)
	DES	Sédatifs
	Tamoxifène	SERM (cancer du sein)
	Coumestrol Génistéine	Phytoestrogène
	Zéaralénone	Mycotoxine
	Endosulfan Aldrine Dieldrine Chlordécone (képone)	Insecticides organochlorés
	Atrazine	Pesticide, herbicide
	Polychlorobiphényles (pyralines) Nonylphénol	Industrie
	Bisphénol A	Agent plastifiant
	Furanes	Solvants, déchets industriels
Estrogénomimétiques et antiandrogéniques	Méthoxychlore	Fongicide
	DDT et métabolites	Insecticide
	TCDD (2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine)	Déchet d'incinérateur

DES : diéthylstilbestrol ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; SERM : Selective estrogen receptor modulator.

Tableau I : Principaux perturbateurs endocriniens, d'après [4].



UNE DOUBLE EXIGENCE POUR UNE DOUBLE QUALITÉ

Respect rigoureux des exigences réglementaires

infantile  biologique



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

I Revues générales

– diminution globale de ~2 % par an sur les années étudiées selon une étude danoise entre 1950 et 1992.

>>> Diminution du sex ratio *male/female* de 1.053 à 1.049 aux États-Unis de 1969 à 1995

>>> Cryptorchidies

Des dérivés organochlorés (DTT, PCB, pesticide, insecticide, fongicide) en concentration plus élevée ont été trouvés chez des nourrissons cryptorchides par rapport aux témoins.

>>> Cancer du testicule

Augmentation de la fréquence des cancers du testicule chez l'adulte de race blanche x 3-4 fois depuis 1940. Or, la cryptorchidie augmente le risque de ce cancer 3 à 5 fois. Le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire [8] a été proposé associant plus ou moins hypospadias, cryptorchidie, oligospermie, cancer du testicule.

>>> Malformations génitales :

- fréquence plus élevée de *malformations génitales* chez les garçons vivant dans une zone agricole riche en pesticides ou dont les pères sont agriculteurs ou jardiniers ;
- ces études récentes montrent une corrélation entre contamination fœtale aux pesticides et hypospadias avec augmentation du risque relatif d'environ 1,4 ;
- une étude concernant 995 nouveaux nés-masculins a montré que 25 d'entre eux présentaient des malformations génitales et que huit survenaient chez des enfants d'agriculteurs ou vivaient dans une zone à risque [3].

2. Dans le sexe féminin

Avance de l'âge d'apparition des caractères sexuels : *premature thelarche et premature pubarche* :

- fréquence augmentée des cas de puberté précoce centrale chez les enfants adoptés ;
- relation entre prise de bisphénol A (BPA) et difficultés à la procréation médicalement assistée.

Perturbateurs endocriniens : ce qui les accuse...

Les données épidémiologiques mettent en évidence une augmentation d'anomalies concernant le développement et le fonctionnement des organes reproducteurs suggérant une perturbation des mécanismes hormonaux qui les sous-tendent. Ces anomalies, à l'instar de ce qui se passe chez les animaux, font évoquer le rôle des PEE. Cependant, un lien direct avec une substance particulière n'est que rarement confirmé. Un effet "cocktail" est possible mais très difficile à apprécier. Il existe sans doute une sensibilité plus grande de certains sujets à ces produits. C'est pendant la grossesse, ou en période néonatale que le risque semble maximum pour les enfants du fait d'une plus grande susceptibilité à ces produits durant cette période de la vie.

Étude de quelques PEE fréquemment rencontrés.

1. PEE dans les plastiques alimentaires [9]

Fabriqués à partir de dérivés du pétrole, ils comportent des noyaux phénols que l'on trouve également dans certaines hormones. Ils sont constitués de très longues chaînes carbonées structurées de façons diverses, soit régulièrement organisées, soit enchevêtrées, soit réticulées leur conférant des propriétés spécifiques. Ils sont classés en 7 catégories, dont certaines contiennent du bisphénol A et/ou des phtalates.

2. Le bisphénol A [10-11]

Le bisphénol A est le principal composant de nombreuses substances plastiques. Il fait aussi partie de la constitution des résines époxy qui tapissent l'intérieur des boîtes de conserve. Il est utilisé dans de très nombreux domaines : produits électriques et électroniques, industrie automobile, construction, élec-

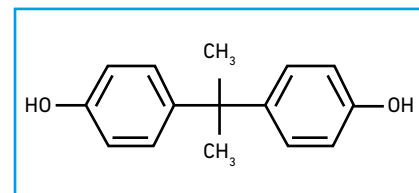


Fig. 1.

tronic, optique... Sa voie principale de contamination est la voie orale en raison de son utilisation dans les conditionnements alimentaires (*fig.1*).

L'expérimentation animale a mis en évidence la possibilité de risques dans quatre domaines [12] :

- effets sur la fonction reproductrice du fait de la diminution de la sécrétion d'estrogènes : anomalie de la commande hypothalamo- hypophysaire avec cycles longs et irréguliers chez la femelle et risque de baisse de fertilité chez le mâle ;
- altération du développement du tissu cérébral et des fonctions cognitives avec troubles de l'apprentissage et de la mémoire chez les rongeurs et les singes ;
- effets sur le métabolisme : risque d'augmentation du DID de type 2 ;
- altération du développement de la glande mammaire conduisant à une susceptibilité accrue aux substances cancérogènes.

Au total, ANSES 2017 : "Les données disponibles étayent la plausibilité que le BPA module les effets agonistes des estrogènes et des progestatifs et par là, puissent augmenter la susceptibilité au cancer. À noter que leur mécanisme d'action passe sans doute par des voies différentes des voies classiques expliquant qu'il puisse avoir des effets pervers à doses considérées jusqu'à présent comme non dangereuses, avec des courbes de réponses non monotones.

Depuis 2015, une loi interdit en France la fabrication, l'importation, l'exportation de conditionnements alimentaires contenant du bisphénol A. Cette loi n'est pas (encore ?) acceptée au niveau européen.

POINTS FORTS

- Toutes les substances chimiques qui nous entourent ne sont pas des perturbateurs endocriniens.
- Les effets des PE passent des mécanismes sans doute plus complexes que ceux de la toxicité classique.
- Un certain nombre de données convergentes semblent confirmer pour certains d'entre eux la possibilité d'effets délétères sur les appareils reproducteurs masculin et féminin.
- La sensibilité à ces produits est maximum pendant la vie embryonnaire, impliquant une grande prudence concernant leur utilisation chez les femmes enceintes, les jeunes enfants et en période pubertaire.
- Beaucoup d'incertitudes persistent concernant les conséquences de leur utilisation. Un discernement éclairé est donc nécessaire quand à leur possible toxicité, ce qui demandera encore beaucoup de travaux.

3. Les phtalates [13]

Les phtalates sont des plastifiants rendant le plastique souple et flexible (**fig. 2**). Ils entrent dans la composition de jouets, et de nombreux produits industriels. Ils sont faiblement estrogéniques. Chez les animaux de laboratoire, ils induisent des troubles du développement testiculaire. Ils ont été incriminés dans des cas de puberté précoce chez des jeunes filles. Le risque d'hypospadias est multiplié par trois en cas de prise importante par la mère pendant la grossesse. Selon l'Anses, le rôle des phtalates dans la survenue de cancer reste controversé. Certaines données leur font évoquer un rôle dans le développement de l'obésité.

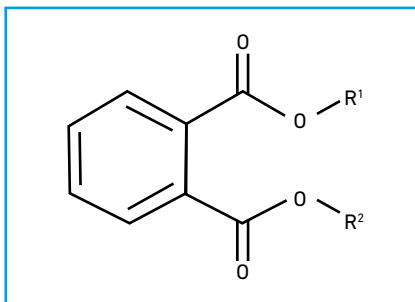


Fig. 2.

Concernant le BPA et les phtalates, rien n'est encore clairement démontré au niveau épidémiologique, mais les résultats de l'étude EDEN [14] montrent que chez des enfants dont la mère avait des taux élevés de BPA ou de *dibutyl phtalate* dans les urines pendant la grossesse, il existe une augmentation de la survenue de troubles émotionnels, relationnels, et plus d'état d'hyperactivité en bas âge.

4. Les phyto-estrogènes [15]

Les phyto-estrogènes sont des substances présentes naturellement dans les plantes, ou issues du métabolisme dans l'organisme d'un précurseur végétal. Ces molécules présentant une similarité de structure chimique avec le 17 β -estradiol. Cette similarité structurale est à l'origine de similarités fonctionnelles. Il en existe six familles représentées par trois mille substances dans l'environnement...

>>> Graines de soja, lentilles, pois

Ces végétaux contiennent des isoflavones considérées comme des PE.

Chez l'animal, certaines études les ont incriminées dans la survenue de cancers mammaires et de l'utérus. Chez l'homme, divers risques ont été évoqués : augmentation du risque de diabète insulino-dépendant, augmentation du risque d'hypospadias chez les enfants de mère végétarienne. Mais ils auraient un rôle de protection contre le cancer du sein (4 fois moins de cancer du sein au Japon/États-Unis.). Ils induisent une légère diminution du LDL cholestérol. En Asie, où ces produits sont couramment utilisés, on note que le cycle des femmes chinoises et japonaises est plus long de 2,3 jours, que l'ostéoporose et les fractures chez les femmes japonaises sont moins fréquentes qu'en Occident, et qu'il existe une incidence plus basse des cancers hormonaux dépendants. L'état de santé des nourrissons nourris par du lait de soja ne montre pas de différence avec celui des enfants nourris au lait maternel, et aucune toxicité n'a été constatée chez ces enfants [16].

5. Parabènes : paraoxybenzoates [17]

Ils sont utilisés comme conservateurs, ayant une forte activité antibactérienne et antimycotique. Leur origine est soit naturelle, ils sont présents dans l'orge, la fraise, la vanille, la gelée royale, soit artificielle de structure diverse : méthyl, propyl, éthyl, et butylparaben. On les trouve dans les shampooings, les déodorants, les masques faciaux, les crèmes pour la peau... Ils sont suspects d'être des perturbateurs endocriniens. Des expériences chez l'animal montrent des effets sur l'appareil reproducteur avec certains d'entre eux comme le butylparaben. Des publications font évoquer leur rôle dans la survenue de cancer du sein chez des femmes les utilisant, mais ces études n'ont pas été validées. À titre de précaution, il est conseillé de ne pas les utiliser en région axillaire après rasage, ce qui fragilise la peau. Malgré un vote de l'Assemblée Nationale en 2011 interdisant l'utilisation des parabènes, il n'y a pas à ce jour de règle-

Revue générale

mentation applicable à la France qui interdit leur utilisation (**fig. 3**).

■ En guise de synthèse...

Au sein des 100 000 produits chimiques nous environnant, environ 900 sont potentiellement des PEE. Depuis 2013, tous les produits à activité PEE sont interdits en utilisation phytosanitaire. Les études chez l'homme montrant des effets délétères l'ont été tout d'abord dans des conditions de contacts importants et prolongés. La mise en évidence dans la population générale d'anomalies de la fertilité et des organes génitaux, voire l'augmentation des cancers hormono-dépendants, ont fait suspecter un rôle des PEE. Actuellement, un certain nombre d'éléments concordants semblent confirmer leur rôle dans la survenue de ces problèmes. Si le BPA été interdit en France dans tout ce qui concerne les conditionnements alimentaires, la question se pose pour d'autres substances. Une interrogation surgit alors : par quoi les remplacer ? Car leur utilité n'est pas contestée par ailleurs. Une attitude prudentielle est nécessaire chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 3 ans et en période pubertaire. Il reste beaucoup de travail à réaliser pour préciser l'importance de l'effet cocktail et de l'effet des très petites doses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les perturbateurs endocriniens. Première partie : l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine. *Rev Prescrire*, 2011;31:222-228. Deuxième partie : une hypothèse plausible pas encore vérifiée. *Rev Prescrire*, 2011;31:378-385.

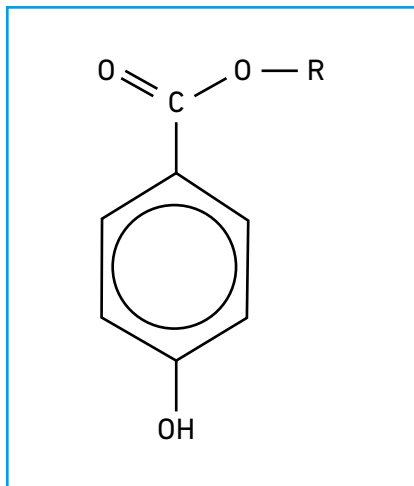


Fig. 3.

2. FÉNICHEL P, BRUCKER-DAVIS F, CHEVALIER N. The history of Distilbène (Diethyl stilbestrol) told to grandchildren-the transgenerational effect. *An Endocrinol*, 2015;76:253-259.
3. SULTAN C, GASPARI L, KALFA N *et al*. Perturbateurs endocriniens environnementaux et maladies endocriniennes de l'enfant. *Med Enf*, 2013;10:272-275.
4. CHEVALIER N. Les perturbateurs endocriniens : de nouveaux acteurs dans l'épidémie de d'obésité et de diabète type 2 ? *Metab Horm Diab Nutr*, 2014;18:248-252.
5. WAGNER-MAHLER K, KURZENNE JY, DELATTRE I *et al*. Incidence of cryptorchidism at birth: a prospective study at the University Hospital of Nice. *Presse Med*, 2010;39:981-982.
6. MAUDUIT C, SIDEK B, BENAHEM M. Origine développementale de l'infertilité masculine. Rôle des perturbateurs endocriniens. *Med Sci*, 2016;32:45-50.
7. ROCHEFORT H, JOUANNET P, au nom d'un groupe de travail. Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques. *Bull Acad Nat Med*, 2011;195:1783-1785.

8. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
9. HOUDEAU E. Plastiques alimentaires : comment s'y retrouver ? *Ped Abstract impact santé*, 2011;44:11-15.
10. Effets sanitaires du bisphénol A Rapport d'expertise collective Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Rapport d'étude ANSES, 2011.
11. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective ANSES, 2013.
12. Avis de l'ANSES relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC) du bisphénol A pour son caractère de perturbateur endocrinien. Maisons-Alfort, 2017.
13. DUTY SM, SILVA MJ, BARR DB *et al*. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 2003;14:269-277.
14. PHILIPPAT C, NAKIWALA D, CALAFAT A. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environmental Health Perspectives*, 2017.
15. GERBER M, BERTA-VANRULLEN. Soja et Phytoestrogènes. *Arch Pediatr*, 2006;6:534-536.
16. VANDENPLAS Y, CASTRELLON PG, RIVAS R *et al*. Safety of soya-based infant formula in children. *Br J Nutr*, 2014;111:1340-1360.
17. Académie nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de santé publique ? Recommandations du 22.05.2013

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

Merci...

CALMOSINE

Sommeil

de **1 AN**
à **10 ANS**

**Bien dormir
et être apaisé**



Boîte
de 14 dosettes

- 1 Aide à diminuer l'agitation, à faciliter l'endormissement et améliore la qualité du sommeil grâce à la **MÉLISSE**.
- 2 Permet de retrouver un sommeil régulier grâce à la **VERVEINE**.
- 3 Un goût agréable grâce à la **FLEUR D'ORANGER**.



CALMOSINE

Digestion

dès le plus
jeune âge

**Bien digérer
et être apaisé**



Existe
en dosettes

- 1 Améliore le confort digestif grâce au **FENOUIL**.
- 2 Calme, en particulier au niveau digestif, grâce au **TILLEUL**.
- 3 Un goût agréable grâce à la **FLEUR D'ORANGER**.

EN PHARMACIE - Code 3401562466308 et 3401562466308

Complément alimentaire aux extraits de plantes BIO. Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

Pour plus d'information (composition, conseils d'utilisation) consulter notre site internet.

INFORMATIONS CONSOMMATEURS
PRIX D'UN APPEL LOCAL

0 810 400 003 Service 0,06 € / min
* prix appel

www.laudavie.com

Laboratoires
LAUDAVIE

Les Plantes au service de la Famille

Pour votre santé, pratiquez une activité physique régulière. www.mangerbouger.fr

I Revues générales

Asthme de l'enfant : comment éviter les excès diagnostiques ?

RÉSUMÉ : Au cours de la première année de vie, un enfant sur deux présente des épisodes de sifflements respiratoires (*wheezing*), mais seuls 20 % continueront à siffler par la suite. De nombreuses études, en particulier l'étude ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) déclinée en plusieurs phases, indiquent que la prévalence cumulée de l'asthme se situe autour de 9-10 % en France. Les asthmes pensent que l'asthme n'est pas une "maladie autonome" mais un syndrome – "le syndrome asthmatique" – englobant plusieurs affections (endotypes) ayant des mécanismes physiopathologiques particuliers et des associations à facteurs environnementaux et génétiques. Toutefois, ces endotypes sont encore mal définis et les spécialistes recherchent plutôt des phénotypes particuliers dont l'identification pourrait déboucher sur des traitements mieux ciblés. Les symptômes d'asthme varient spontanément avec le temps chez le même patient. Sauf cas d'espèce, il est recommandé de ne pas évaluer la sévérité de l'asthme sur une seule estimation. Le diagnostic de l'asthme repose sur des critères simples et précis, cliniques et biologiques, que l'on peut réunir dans un "index de prédiction de l'asthme" (API). L'API doit ainsi permettre d'éviter tout à la fois le "sur-diagnostic" de l'asthme mais le "sous-diagnostic" est au moins aussi important.



G. DUTAU
Allergologue – Pneumologue – Pédiatre

Apriori, le titre de cette mise au point peut laisser entendre qu'il y aurait chez l'enfant ce que l'on appelle communément un "*sur-diagnostic*", une opinion assez répandue chez certains pédiatres généralistes. À l'inverse, une opinion toute aussi fréquente, en particulier chez certains pneumologues-pédiatres, est que l'asthme de l'enfant pourrait souffrir d'un "*sous-diagnostic*". Sur quels éléments assurer le diagnostic ? C'est l'objectif de cette revue.

■ Épidémiologie de l'asthme

Les données sur l'épidémiologie de l'asthme et des maladies allergiques¹ sont très nombreuses. Pour les interpréter, il faut s'entendre sur une définition consensuelle de l'asthme qui puisse s'appliquer à la pratique clinique et aux études épidémiologiques.

Glossaire
AA (allergie alimentaire)
CI (corticoïdes inhalés)
DA (dermatite atopique)
HAS (Haute autorité de santé)
IgEs (immunoglobulines E spécifiques)
IPA (index de prédiction de l'asthme)
PT (prick-tests)

Adnan Custovic [1] a récemment revu les principales définitions de l'asthme publiées entre 1959 et 2002, en ne se référant qu'à celles qui émanaient de grands organismes comme la CIBA Foundation (1959), l'*American Thoracic Society* (1962, 1987), l'OMS (1975), le *National Heart, Lung and Blood Institute* et le *National Institutes of Health* (1991-2002). Le lecteur ne manquera pas de remarquer que ces définitions sont très générales et s'appliquent à tous les âges de la vie, ne faisant aucune différence entre les adultes et les enfants, en particulier les plus jeunes que sont les enfants d'âge préscolaire et les nourrissons².

¹ L'épidémiologie est l'étude de la répartition des maladies et, par extension, de ses causes et de ses conséquences principalement dans la population générale.

² Le terme "âge préscolaire" s'applique aux enfants âgés de moins de 5 ans et, par définition, un nourrisson est un enfant âgé de 1 à 24 mois.

Bien que beaucoup de définitions soient assez semblables, leur ensemble est hétérogène, ce qui gêne l'appréciation de la prévalence de l'asthme et notre compréhension des facteurs de risque associés. Dans une étude de Van Wonderen [2], lorsque quatre des définitions de l'asthme les plus couramment utilisées furent appliquées à une population d'enfants à risque élevé d'être asthmatiques, l'accord global fut de 61 %, ce qui suggérait que 39 % des sujets d'une étude pourraient passer du qualificatif "*asthmatiques*" à celui de "*non asthmatiques*" en fonction de la définition utilisée [2].

Pourtant, les données épidémiologiques ne manquent pas aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. L'étude ISAAC [3-6] mise en place en 1991, a utilisé une approche globale et standardisée pour étudier l'augmentation de la prévalence de l'asthme et des allergies dans le Monde que les professionnels percevaient depuis les années 1980.

Entre 1992 et 1998, la phase 1 de l'étude ISAAC a utilisé un simple questionnaire validé pour mesurer la prévalence mondiale de l'asthme, de la rhinite et du rhume des foins dans 56 pays, dans le cadre d'une étude portant sur 700 000 enfants âgés de 6 à 7 ans (42 pays) et de 13 à 14 ans (56 pays) [4]. L'asthme a été défini comme une réponse positive à la question "*Avez-vous (votre enfant a-t-il) eu une respiration sifflante ou des sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois ?*".

- Des variations considérables de la prévalence de l'asthme furent observées dans le monde entier, pouvant atteindre un coefficient de 20. Les prévalences les plus élevées étaient observées au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Irlande, et les plus basses en Europe de l'Est, en Indonésie, en Grèce, en Chine, à Taiwan, en Inde et en Éthiopie. Selon la prévalence cumulée (asthme-vie), les pays se répartissaient en 3 groupes selon leur

niveau de prévalence : faible (<5 %), moyenne (5-10 %) et forte (>10 %). En France, chez les 13-14 ans, la prévalence cumulée de l'asthme (asthme au cours de la vie) variait de 10,1 % (à Strasbourg) à 15 % (à Bordeaux) [6]. Chez les 6-7 ans, elle allait de 6,7 % (Strasbourg) à 9,3 % (Bordeaux) [6].

- La phase ISAAC I montrait des variations importantes de prévalence de l'asthme dans des populations qui étaient génétiquement semblables, ce qui motiva une série d'études de suivi (phase ISAAC II) pour étudier les facteurs environnementaux pouvant contribuer au risque d'asthme (régime alimentaire en particulier maternel, infections, environnement intérieur et extérieur, climat, exposition aux allergènes, etc.) [7]. Ces études ont recherché les raisons des variations de prévalence chez les enfants de 10 à 12 ans qui étaient apparues au cours de la phase I. Les comparaisons entre les populations dans différents centres ont été effectuées en utilisant des mesures objectives, l'évaluation de l'environnement, du mode de vie et de la gestion clinique, mais aucun facteur unique commun n'a émergé pour expliquer les différences observées [7].

En France, la prévalence cumulée fut de 9,8 % chez les enfants de 9-11 ans dans les 6 centres de l'étude [6].

- Par rapport à la phase I, la phase III de l'étude ISAAC (1999-2004) a montré une augmentation globale de la prévalence de l'asthme dans le groupe d'âge de 13 à 14 ans (13,2 %), et dans celui des 6-7 ans (11,1 %) [4]. Cependant, des disparités importantes existaient selon les pays : une diminution des symptômes d'asthme actuel fut observée dans les pays anglophones (réduction de 0,5 % à l'âge de 13 à 14 ans et de 0,1 % à 6 à 7 ans), ainsi qu'une diminution des symptômes sévères d'asthme. En France, la situation paraît stabilisée.

Finalement, les études épidémiologiques en population générale montrent que l'asthme est fréquent chez les enfants de 6-7, de 9-12 et 13-14 ans. Toutefois, l'épidémiologie dresse l'état d'une population, et non les particularités des individus... La classification et les recommandations de l'HAS répondent simplement à l'objectif du médecin (identifier l'asthme, le traiter de façon appropriée et assurer son contrôle) (**tableau I**)³.

Stade/paramètres	Asthme intermittent	Asthme persistant léger à modéré	Asthme persistant sévère
Symptômes diurnes	< 1 jour/sem	1 à 2 jours/sem	> 2 jours/sem
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/mois	1 à 2 nuits/mois	> 2 nuits/mois
Retentissement sur les activités quotidiennes	Aucun	Léger	Important
Bêta-2 mimétiques de courte durée d'action	< 1 jour/sem	1 à 2 jours/sem	> 4 jours par mois
Éxacerbations	0 à 1 dans l'année	≥ 2 sur les 6 derniers mois	

Tableau I : Classification de la sévérité de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois avant tout traitement de fond. Nota. Il faut ajouter une variante à l'asthme intermittent : l'asthme intermittent sévère qui se caractérise par des exacerbations fréquentes provoquées par les infections virales qui ne s'accompagne pas de symptômes entre les crises.

³ <https://www.has-sante.fr/.../recommandation-asthme-de-l-enfant-de-moins-de-36-mois> (consulté le 4 septembre 2017).

⁴ C'est l'opinion de Fernand Geubelle (Liège) exprimé au Congrès des pédiatres de langue française (il y a plus de 30 ans !) sur le thème "Asthme du nourrisson".

Revue générale

Phénotypes de l'asthme

1. Asthme : maladie ou syndrome ?

La question se pose de savoir si l'asthme est véritablement une maladie autonome. Il y a longtemps, certains médecins parmi les fondateurs de la pneumologie pédiatrique ont considéré que l'asthme n'était pas une "maladie" mais un "syndrome"⁴. C'est l'opinion de Custovic [1] qui écrit en substance : *"l'asthme n'est pas une maladie autonome, mais plutôt un terme générique pour décrire un syndrome englobant plusieurs affections, chacune ayant des mécanismes physiopathologiques uniques et des associations particulières avec des facteurs environnementaux et génétiques"* [8, 9]. Les symptômes d'asthme seraient ainsi des manifestations cliniques communes à plusieurs maladies distinctes et sont appelés *"endotypes asthmatiques"* chacun d'eux devant être *"une maladie unique avec des mécanismes physiopathologiques, une anatomie-pathologique et des facteurs de risque génétiques et environnementaux clairement définis"* [1]. Toutefois, pour l'instant, les *endotypes* ne sont pas clairement définis, à part l'asthme à l'aspirine et des maladies professionnelles.

2. Principales études historiques

Jusqu'à présent, les spécialistes de l'asthme (en particulier les pédiatres-pneumologues) se sont limités à essayer d'identifier les *"phénotypes de l'asthme"* ce qui représente une démarche comparable en vue d'appliquer un traitement approprié, si possible "à la carte", aux patients phénotypiquement définis par les données cliniques, biologiques (tests cutanés, IgEs, éosinophilie sanguine), fonctionnelles respiratoires et évolutives.

On sait depuis 1995 que si 1 enfant sur 2 a des sifflements respiratoires ou *wheezing* pendant la première année de vie, seuls 20 % continueront à siffler pendant le reste de l'enfance [10]. C'est

en particulier pour cette raison que les médecins s'interrogent sur la réalité de l'asthme chez ceux qui ont sifflé mais ne sifflent plus !

La célèbre étude de Tucson, Arizona, basée sur le suivi longitudinal de 1 246 nouveau-nés pendant 6 ans (3 et 6 ans) avait permis d'identifier 4 phénotypes de *wheezing* :

- non sifflants (51 %) ;
- sifflants précoces transitoires (20 %) ;
- sifflants persistants (14 %) ;
- sifflants à début tardif (15 %) [10].

Pour les auteurs, les principaux facteurs de persistance du *wheezing* étaient l'existence d'une atopie (présence de symptômes ou marqueurs allergiques IgE-dépendants) et le début tardif des sifflements respiratoires.

D'autres études ont donné des résultats un peu différents en particulier pour l'absence de *wheezing* au cours de la première année : 83 % dans l'étude italienne SIDRIA (*Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment*)⁵ [12], 59 % dans l'étude ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*)⁶ [12] et 75 % dans l'étude PIAMA⁷ [13], mais la répartition des autres phénotypes était proportionnellement assez semblable. Ces différences suggèrent l'impact de facteurs génétiques et environnementaux variables (expositions aux allergènes et aux polluants, différences climatiques), les protocoles utilisés étant par ailleurs différents.

Globalement les *facteurs de risque de persistance de l'asthme* étaient les suivants :

- symptômes d'atopie chez les enfants ;
- début tardif du *wheezing* ;
- antécédents familiaux d'asthme (en particulier d'asthme maternel) ;

- tabagisme maternel pendant la grossesse ;
- présence de frères et/ou de sœurs plus âgés ;
- prématurité ;
- conditions socio-économiques défavorables.

Cette liste illustre l'importance de l'atopie : l'asthme sévère est souvent allergique [14].

Brandt *et al.* [15] ont décrit d'autres phénotypes :

- le *wheezing* épisodique induit par les virus ;
- le *wheezing* induit par des facteurs multiples (infections virales, exposition aux allergènes, tabagisme passif).

Comment identifier les asthmes sévères et les asthmes persistants ?

Pour la santé publique, la priorité est d'identifier les asthmes sévères et les facteurs de risque d'apparition et/ou de persistance de l'asthme.

1. Asthmes sévères

L'asthme sévère est clairement défini par des exacerbations plus fréquentes, une ou des allergies IgE-dépendantes, un syndrome obstructif plus important, la nécessité d'un traitement de fond par de fortes doses de CI (plus de 400 µg/j de bécloéthasone ou équivalent).

Mais c'est le plus possible en amont qu'il faut détecter l'asthme sévère du nourrisson et du jeune enfant. Ces patients peuvent être identifiés très tôt, avant l'âge de 2 ans :

- antécédents de DA ou DA encore en évolution ;
- positivité des PT et des dosages d'IgEs vis-à-vis d'un ou de plusieurs allergènes (acariens, pollens, aliments) ;
- association d'un asthme à début précoce

⁵ Étude rétrospective par questionnaires, adressés aux familles de 16333 enfants d'âge scolaire (Italie).

⁶ Étude prospective chez 6265 enfants de la naissance à 6, 30 et 42 mois.

⁷ Étude prospective chez 2810 enfants.

POINTS FORTS

- Les nombreuses études épidémiologiques montrent que la prévalence cumulée de l'asthme chez les enfants (6-7 ans et 13-14 ans) se situe en France autour de 9-10 %.
- Au cours de la première année de vie, un enfant sur deux présente des épisodes de sifflements respiratoires (*wheezing*), mais seuls 20 % continueront à siffler par la suite.
- Les épidémiologistes et les cliniciens spécialistes de l'asthme de l'enfant (pédiatres-pneumologues) pensent que l'asthme n'est pas une "maladie autonome" mais un syndrome – "le syndrome asthmatique" – englobant plusieurs affections (endotypes), chacune ayant des mécanismes physiopathologiques particuliers et des associations spéciales avec des facteurs environnementaux et génétiques.
- Pour l'instant, à défaut d'identifier les endotypes, les spécialistes ont pu déterminer plusieurs phénotypes de l'asthme infantile, en particulier les phénotypes des asthmes sévères, probablement multiples : *wheezing* précoce associée à un eczéma, polysensibilisations aux allergènes usuels, hyper-éosinophilie sanguine, allergie alimentaire, asthme induit par les infections virales, etc.
- Chez un nourrisson siffleur, il est important de reconnaître les facteurs de risque de développement et/ou de persistance de l'asthme comme les antécédents familiaux et/ou personnels d'allergie, les autres symptômes d'atopie, les sensibilisations et/ou allergies multiples.
- Il faut se souvenir que les symptômes d'asthme peuvent varier spontanément avec le temps chez le même patient. En conséquence, sauf cas d'espèce, il est recommandé de ne pas évaluer la sévérité de l'asthme sur une seule estimation.
- Il existe probablement autant d'excès de diagnostic que de méconnaissances du diagnostic d'asthme.
- Un index de prédiction de l'asthme a été construit par plusieurs auteurs.
- Au moindre doute, il faut prendre l'avis d'un pneumologue-pédiatre.

et d'une poly-sensibilisation aux allergènes usuels;
– tabagisme passif.

Dans l'étude de Herr *et al.* [16], 10 % d'une cohorte de 1 850 nourrissons avaient une atopie biparentale, une hyper-éosinophilie sanguine (>470 éléments/mm³) et une sensibilisation aux pneumallergènes.

2. Facteurs de risque de développement et/ou de persistance de l'asthme

Pour éviter les excès diagnostiques, il faut rechercher des indicateurs pertinents qui, en règle générale, sont faciles à identifier par l'interrogatoire :
– antécédents d'allergie vraie dans la famille nucléaire (mère, père, fratrie);

- antécédents d'allergie/atopie vraie chez l'enfant (rhinite, DA, AA, allergie aux pneumallergènes (acariens, *Alternaria*, blattes);
- sensibilisations et allergies multiples;
- éosinophilie sanguine (>4 %);
- toux d'effort par temps froid.

3. Index de prédiction de l'asthme

Discutant la notion de "phénotypes de l'asthme", Cowan et Guilbert [17] ont récemment proposé un index de prédiction de l'asthme (IPA) par modifications d'un IPA établi en 2004 d'après les résultats de l'étude de Tucson [18]. L'IPA est positif si l'enfant siffleur qui, par définition, doit avoir eu au moins 4 épisodes de *wheezing* présente, à l'âge de 3 ans, 1 critère majeur ou 2 critères mineurs (**tableau II**). Chez les enfants ayant un IPA positif, le risque de développer un asthme plus tard dans l'enfance est 4 à 7 fois plus élevé que chez ceux n'ayant aucun de ces critères [18].

IPA modifié [18]	IPA ancien [19]
Critères majeurs	Critères majeurs
Antécédents familiaux d'asthme. DA diagnostiquée par un médecin. Sensibilisation IgE-dépendante à au moins un pneumallergène.	Antécédents familiaux d'asthme. DA diagnostiquée par un médecin.
Critères mineurs	Critères mineurs
Sensibilisation IgE-dépendante à un ou plusieurs allergènes alimentaires (lait, œuf, arachide). Wheezing* non lié aux infections ORL virales. Éosinophilie sanguine** ≥ 4 %.	Wheezing* non lié aux infections ORL virales. Éosinophilie sanguine** ≥ 4 %.

Tableau II : Index de prédiction de l'asthme (IPA) ancien (2004) et modifié (2012) par Cowan et Guilbert [18]. * Au moins 4 épisodes de *wheezing*.

** La valeur prédictive d'une éosinophilie supérieure (ou égale) à 4 % est très discutable, l'hyper-éosinophilie sanguine, tributaire du nombre absolu des polynucléaires éosinophiles (PE) circulants devant être supérieure à 400 PE/mm³ pour être significative.

I Revues générales

Cowan et Guilbert [18] ont ajouté deux critères à l'IPA ancien : l'un majeur (*sensibilisation IgE-dépendante à au moins un pneumallergène*), l'autre mineur (*sensibilisation IgE-dépendante à un ou plusieurs allergènes alimentaires (lait, œuf, arachide)*). Dans cette étude, un taux d'IgE sériques totales supérieur à 100 UI/mL a une plus grande valeur prédictive ($p = 0,0004$) que la sensibilisation aux pneumallergènes ($p = 0,03$) ou l'éosinophilie sanguine supérieure ou égale à 4 % ($p = 0,03$) [17].

À l'inverse, l'asthme peut être ignoré et tout enfant ayant des épisodes récurrents de sifflements avec IPA (ou anamnèse) peu convaincante d'atopie doit faire l'objet d'une attention particulière pour rechercher les "faux asthmes" (corps étrangers bronchiques méconnus, manifestations respiratoires du tabagisme passif, malformations vasculaires, reflux gastro-œsophagien, etc.). Une radiographie du thorax de face est indispensable au moins une fois chez tout enfant siffleur.

4. Variabilité des symptômes chez le même patient

Il est bien connu que les symptômes de l'asthme peuvent varier spontanément avec le temps, ce qui peut gêner non seulement l'identification des phénotypes mais aussi le diagnostic. Calhoun *et al.* [19] ont suivi pendant 12 semaines un groupe de 85 enfants atteints d'un *asthme persistant modéré ou sévère* à leur entrée dans l'étude, ne recevant pas de traitement de fond par les corticoïdes inhalés et uniquement traités à la demande par les bêta2-agonistes de courte durée d'action. Malgré ce diagnostic initial, ces patients ont globalement passé 23 % de ces 12 semaines de suivi avec un asthme "*intermittent*" ou "*persistant léger*". En appliquant des critères individuels d'évaluation, le pourcentage de temps passé avec des symptômes d'un asthme "*persistant modéré*" ou "*persistant sévère*" était de 52 % (d'après la valeur du débit expiratoire de pointe matinal), de 59 % (en fonction de l'uti-

lisation des bêta2-agonistes de courte durée d'action, et de 45 % (d'après les symptômes cliniques) [20]. Cette étude confirme donc que l'asthme est une maladie variable dans le temps, ce qui nécessite plusieurs évaluations successives avant d'assigner au patient un grade de sévérité donné avant la mise en place définitive du traitement de fond. Les conséquences de ces notions sont la mise en place d'un traitement de fond insuffisant mais aussi, inversement, la surestimation de la gravité des symptômes. C'est pourquoi la gestion du contrôle de l'asthme par paliers est si importante⁸.

Conclusion

Les nombreuses études épidémiologiques publiées à ce jour montrent que l'asthme est fréquent chez l'enfant. Le fait que 1 enfant sur 2 a des sifflements respiratoires pendant la première année de vie, mais que seuls 20 % continueront à siffler pendant le reste de l'enfance accrédite la croyance que l'asthme est diagnostiqué avec excès. Les spécialistes ont classé l'asthme de l'enfant, en particulier celui des moins de 36 mois, en 3 stades de sévérité croissante et indiqué des recommandations adaptées : il faut les suivre. Actuellement, les épidémiologistes et les cliniciens mettent actuellement l'accent sur les "*endotypes du syndrome asthmatique*" dans le cadre d'une réflexion susceptible d'être fructueuse à terme mais pour l'instant assez théorique. En revanche, l'individualisation des "*phénotypes asthmatiques*" laisse entrevoir un diagnostic plus précis et un traitement mieux adapté. À la question "*l'asthme est-il globalement diagnostiqué par excès*" la réponse nous semble être "*non*", à condition de respecter les recommandations internationales et nationales pour le diagnostic et la gestion de l'asthme, en sachant que les symptômes d'asthme peuvent varier au cours de l'évolution.

⁸ Voir. Contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins. <http://www.ginasthma.com>. (consulté le 4 septembre 2017).

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. VAN WONDEREN KE, VAN DER MARK LB, MOHRS J *et al.* Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*, 2010;36:48-56.
3. World Health Organization. Epidemiology of chronic non-specific respiratory diseases. *Bull World Health Organ*, 1975;52:251-259.
4. ASHER MI, KEIL U, ANDERSON HR *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995;8:483-491.
5. ASHER MI, MONTEFORT S, BJORKSTEN B *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006;368(9537):733-743.
6. DELMAS MC, FUHRMAN C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. L'asthme en France. Synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir*, 2010;27:151-159.
7. WEILAND SK, BJORKSTEN B, BRUNEKREEF B *et al.* Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*, 2004;24(3):406-412.
8. LOTVALL J, AKDIS CA, BACHARIER LB *et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127(2):355-360.
9. BELGRAVE DC, CUSTOVIC A, SIMPSON A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013;9(10):921-936.
10. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995;332:133-138.
11. RUSCONI F, GALASSI C, CORBO GM, FORASTIERE F, BIGGERI A *et al.* Risk factor for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160:1617-1622.

12. SHERRIFF A, PETERS TJ, HENDERSON J, STRACHAN D. Risk factor associations with *wheezing* patterns in children followed longitudinally from birth to 3 (1/2) years. *Int J Epidemiol*, 2001;30:1473-1484.
13. SAVENUE OE, GRANELL R, CAUDRI D, KOPPELMAN GH, SMIT HA *et al*. Comparison of childhood *wheezing* phenotypes in 2 birth cohorts : ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1505-1512.
14. JUST J. L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2012;52:32-35.
15. BRAND PL, BARALDI E, BISGAARD H, BONER AL, CASTRO-RODRIGUEZ JA *et al*. Definition, assessment and treatment of *wheezing* disorders in preschool children : an evidence-based approach (review). *Eur Respir J*, 2008;32: 1096-1110.
16. HERR M, CLARISSE B, NIKASINOVIC L, FOUCAULT C, LE MAREC AM *et al*. Does allergic rhinitis exists in infancy ? Findings for the PARIS birth cohort. *Allergy*, 2011;66:214-221.
17. COWAN K, GUILBERT TW. Pediatric asthma phenotypes. *Curr Opin Pediatr*, 2012;24:344-351.
18. COWAN TW, MORGAN WJ, ZIEGER RS, BACHARIER LB, BOEHMER SJ *et al*. Atopic characteristics of children with recurrent *wheezing* at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:1282-1287.
19. CALHOUN WJ, SUTTON LB, EMMETT A, DORINSKY PM. Asthma variability in patients previously treated with β_2 -agonists alone. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:1088-1094.

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

réalités PÉDIATRIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

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

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



I Revues générales

Thorax en entonnoir : quand les prendre en charge et comment ?

RÉSUMÉ : Le thorax en entonnoir appelé également *pectus excavatum* (PE) est une malformation congénitale fréquente. Les déformations de la paroi thoracique sont liées à la croissance excessive ou insuffisante (dysplasie ou aplasie) des structures osseuses et cartilagineuses de la cage thoracique.

Le thorax en entonnoir correspond à une dépression médio-thoracique, contrairement au thorax en carène qui entraîne une protubérance sternale. Le retentissement est principalement cosmétique. Le PE peut être associé à d'autres anomalies orthopédiques et organiques faisant suspecter une maladie du tissu conjonctif (Marfan...). Le traitement proposé est habituellement chirurgical.

La technique de correction mini-invasive de Nuss représente la solution de choix depuis plusieurs années.



R. KABBAJ

Service de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice Pédiatrique, Hôpital Trousseau, PARIS.

Le *pectus excavatum* (PE) est une malformation thoracique congénitale fréquente, décrite pour la première fois en 1594 [1]. Une asymétrie de croissance des cartilages costaux avec une hypertrophie de croissance de certains d'entre eux est admise dans sa physiopathologie. Le caractère idiopathique est retrouvé dans 50 % des cas. Plus rarement, il peut entrer dans le cadre d'une maladie de Marfan (5 %) ou d'Ehlers-Danlos (1 %).

Le thorax en entonnoir représente 90 % des déformations de la paroi thoracique. Il s'agit d'une dépression variable de la paroi thoracique antérieure entraînant une déviation postérieure du sternum et des éléments costo-cartilagineux. La physiopathologie n'est pas encore clairement expliquée. Les complications sont variables en fonction de la sévérité de la déformation. Le retentissement cosmétique avec un impact socio-psychologique représente 95 % des indications thérapeutiques durant la période pubertaire.

Plusieurs techniques chirurgicales ont été décrites, la mise en place d'une barre

rétrosternale par voie mini-invasive (Nuss) s'est largement répandue au sein de la population pédiatrique.

Symptômes et indications thérapeutiques

Certains patients ne présentent aucun symptôme. L'excavation médiane peut être symétrique ou asymétrique associée à une hypertrophie de l'auvent costal (**fig. 1**). Certains peuvent souffrir de douleurs thoraciques, essoufflement, palpitations ou difficulté à exercer des activités sportives. Dans les cas les plus sévères, les enfants affirment qu'ils ne



Fig. 1 : Aspect clinique.

sont pas en mesure de suivre leurs partenaires dans une activité sportive compétitive. Le symptôme le plus fréquent de *pectus excavatum* est le retentissement psychologique (95 %) : de nombreux enfants développent une image corporelle négative et deviennent conscients de l'apparence de leur corps. Cela peut les amener à éviter les activités qui peuvent attirer l'attention sur leur corps, comme la natation ou le changement de vêtements en présence d'autres personnes (syndrome des vestiaires). Dans certains cas, cela peut même conduire à un retrait social et scolaire.

La correction paraît, dans ce cas, justifiée et recommandée afin d'éviter une marginalisation sociale de l'adolescent [2].

Le thorax en entonnoir est plus fréquent chez le garçon avec un ratio 4/1. Il peut être isolé ou associé à d'autres anomalies : cyphoscoliose, hyperlaxité articulaire, pied plat valgus sévère, fragilité osseuse, morphotype longiligne, arachnodactylie, anomalies cardiaques (souffle, tachycardie, palpitations), infections respiratoires à répétitions, troubles ophtalmologiques. Plusieurs syndromes ont été décrits [3] : syndrome de Marfan, Ehler-Danlos, ostéogénèse imparfaite, syndrome de Noonan, de Turner, etc.

Si l'examen clinique retrouve des signes associés, un bilan cardiaque (échographie/Doppler, IRM cardiaque, ECG), respiratoire (radiographie du thorax, scanner thoracique, épreuves fonctionnelles respiratoires), ophtalmologique (fond d'œil, lampe à fente) seront réalisés systématiquement afin de rechercher, d'une part, une cause secondaire et permettront, d'autre part, d'évaluer le retentissement cardiorespiratoire de la déformation [4]. La correction chirurgicale du thorax entonnoir sera proposée en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque et/ou respiratoire.

Un antécédent familial de PE est retrouvé dans 40 % des cas. Le mode de transmission est autosomique récessif [5].

POINTS FORTS

- Le thorax en entonnoir est la malformation thoracique la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent.
- Le retentissement cosmétique est la principale complication.
- Un bilan complémentaire est préconisé si la déformation est sévère ou associée à d'autres signes cliniques.
- Le traitement est préconisé durant la période pubertaire. L'ablation du dispositif de correction doit être réalisée en fin de croissance osseuse.
- La correction chirurgicale min-invasive de Nuss est le traitement de choix du thorax en entonnoir.

L'excavation peut débuter très tôt dans l'enfance, l'évolution tend vers une déformation lentement progressive durant la 1^{re} décennie puis s'aggrave pendant la période pubertaire. Il est recommandé de réaliser un scanner thoracique dans les déformations rapidement évolutives et sévères (**fig. 2**). L'indice de Haller ou indice de gravité, la distance sterno-vertébrale et l'angle de rotation sternale sont des paramètres radiologiques fondamentaux pour poser l'indication opératoire. La correction de l'excavation est recommandée entre 10 et 14 ans car la cage thoracique est encore flexible, ce qui permet d'obtenir une correction optimale et d'assurer une pérennité du résultat du fait de la capacité de remodelage costo-sternal. La durée du traitement doit être suffisamment prolongée jusqu'à maturité osseuse (Test de Risser 4) afin d'éviter une récurrence de la déformation ou un défaut de correction.

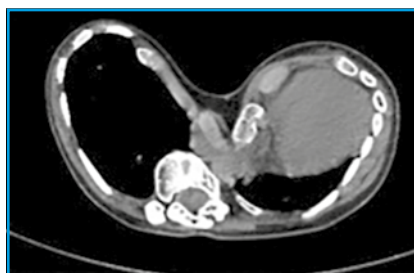


Fig. 2 : Coupe TDM.

Comment traiter le thorax en entonnoir ?

Plusieurs traitements ont été proposés afin de relever le corps sternal. La seule solution non chirurgicale ambulatoire s'appelle le "Vacuum Bell" ou cloche aspirative qui consiste en l'application d'une ventouse en silicone au centre de l'excavation [6]. Le système permet une translation antérieure du sternum en appliquant une pression négative à l'aide d'une poire. La taille appropriée est sélectionnée en fonction de l'âge du patient et du morphotype. L'appareil doit être utilisé à la maison pendant au moins 30 minutes (deux fois par jour) et peut être utilisé jusqu'à plusieurs heures par jour. L'intensité de la pression négative appliquée peut être évaluée avec un manomètre intégré pendant les visites de suivi (**fig. 3**). Les résultats prélimi-



Fig. 3 : Cloche aspirative.

Revue générale

naires sont encourageants mais le faible recul (10 ans) de ce procédé nécessite des études supplémentaires évaluant la stabilité de la correction à long terme.

Le traitement standard du PE reste la solution chirurgicale. Les techniques les plus utilisées sont la procédure de sternochondroplastie à ciel ouvert (Ravitch), la technique de comblement par prothèse en silicone et la correction mini-invasive de Nuss sous thoracoscopie.

La procédure de sternochondroplastie permet de traiter l'hypertrophie des cartilages costaux à l'aide d'une grande incision sous mammaire [7]. Elle consiste à réséquer une partie du cartilage reliant les côtes au sternum, et mettre en place une plaque sous le sternum afin de stabiliser la correction. Elles ne sont pas indiquées en période de croissance thoracique car elles risquent de stopper le potentiel de croissance restant du thorax. Cette technique a le mérite de corriger les principales déformations chez l'adulte ou l'adolescent en fin de puberté mais la taille et la localisation de la cicatrice limitent le bénéfice cosmétique de la correction.

La technique de comblement consiste en la mise en place en sous cutanée ou sous les muscles pectoraux d'une prothèse en silicone ferme. Elle permet d'améliorer l'aspect cosmétique sans correction de l'étiologie de la déformation. La durée de vie relativement courte de la prothèse représente un inconvénient majeur à cette technique notamment chez le jeune patient. Une ou plusieurs interventions seront nécessaires pour remplacer l'implant. Des cas de migration de la prothèse ont été rapportés dans la littérature. Cette solution est peu utilisée chez les enfants. La correction chirurgicale mini-invasive de Nuss est une alternative intéressante et représente depuis plusieurs années la technique de choix chez l'enfant et l'adolescent.

Le principe consiste à relever le sternum par la mise en place d'une plaque en titane précintrée sous contrôle thoracos-



Fig. 4 : Vue postopératoire technique de Nuss.

copique. Elle est introduite à travers une courte incision latéro-thoracique droite et récupérée du côté controlatérale par une contre incision. Par un geste de rotation de la barre de 180°, le côté convexe de la barre permet de translater le sternum vers l'avant et stabiliser la correction (fig. 4). Ce geste est réalisé sous contrôle thoracoscopique, sécurisant ainsi ces étapes opératoires et plus particulièrement lors du passage du guide et la barre devant le péricarde [8]. La barre est retirée en fin de croissance. La flexibilité de la cage thoracique de l'enfant et le remodelage pérennise l'effet de correction.

Cette technique trouve ses limites lorsque l'enfant présente des antécédents chirurgicaux cardio-vasculaires, pulmonaires et un thorax entonnoir très sévère avec une distance sterno-vertébrale inférieure à 5 cm ou fortement asymétrique. Dans ces cas, le contrôle thoracoscopique est contre indiqué et un abord médian sous xiphoïdien est réalisé afin de contrôler le passage de la barre sous le sternum.

Selon la littérature, les résultats cosmétiques et le score de satisfaction des patients à long terme de la technique mini-invasive de Nuss sont très satisfaisants [9]. Au-delà des considérations esthétiques, des travaux récents ont démontré une amélioration statistiquement significative de la fonction cardio-circulatoire à l'exercice chez les jeunes patients opérés, en relation avec une amélioration de la fonction des muscles inspiratoires après chirurgie [10].

BIBLIOGRAPHIE:

1. BRIGATO RR, CAMPOS JRM, JATENE FB *et al.* Pectus excavatum: evaluation of Nuss technique by objective methods. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*, 2008;7:1084-1088.
2. KABBAJ R, BURNIER M, KOHLER R *et al.* Minimally invasive repair of pectus excavatum using the Nuss technique in children and adolescents : outcomes, indications, and limitations. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2014;100:625-630.
3. FELTS E, JOUVE JL, BLONDEL B *et al.* Child pectus excavatum: correction by minimally invasive surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2009;95:190-195.
4. DORE REYES M, DE LA TORRE C, BRET ZURITA M *et al.* Benefits of magnetic resonance for the study of pectus excavatum in children: initial experience. *Cir Pediatr*, 2017;30:71-76.
5. NUSS D, OBERMEYER RJ, KELLY RE JR. Pectus excavatum from a pediatric surgeon's perspective. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016;5:493-500.
6. HAECKER FM, SESIA S. Vacuum bell therapy. *Ann Cardiothorac Surg*, 2016;5:440-449.
7. RAVITCH MM. The Operative Treatment of *Pectus excavatum*. *Ann Surg*, 1949;129:428-444.
8. MENNIE N, FRAWLEY G, CRAMER J, KING SK. The effect of thoracoscopy upon the repair of pectus excavatum. *J Pediatr Surg*, 2017. pii: S0022-3468(17)30460-8
9. KELLY RE, GORETSKY MJ, KUHN MA *et al.* Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients. *Ann Surg*, 2010;252:1072-1081.
10. NEVIÈRE R, MONTAIGNE D, BENHAMED L *et al.* Cardiopulmonary response following surgical repair of pectus excavatum in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011;40:77-82.

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

Revue générales

Obésités génétiques

RÉSUMÉ : L'obésité, définie par un excès de masse grasse, est une maladie complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. L'expression phénotypique des facteurs génétiques impliqués dans l'obésité est variable permettant de distinguer différentes situations cliniques d'obésité en fonction des gènes impliqués : les obésités syndromiques qui associent une obésité sévère à début précoce à une atteinte pluriviscérale (déficience intellectuelle, dysmorphie, malformations, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes), et les obésités monogéniques définies par une obésité rare, sévère, à début précoce associée à des anomalies endocriniennes, le plus souvent causées par des mutations autosomiques récessives des gènes de la voie leptine-mélanocortines ; l'obésité due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*) caractérisée par une obésité de sévérité variable et l'absence de phénotype associé. Ces formes rares d'obésité se distinguent de l'obésité à hérédité polygénique, dite obésité commune, situation clinique la plus fréquente dont nous ne parlerons pas dans cette revue.



C. POITOU¹, H. HUVENTE^{1,2},
P. FAUCHER¹, B. DUBERN³

¹ Centre de Référence Syndrome de Prader-Willi et apparentés, Pôle Cœur et Métabolisme, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, ICAN, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS,

² Service de Pédiatrie, Hôpital Saint Vincent de Paul, LILLE,

³ Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

L'obésité est une maladie complexe, multifactorielle résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques et non génétiques environnementaux. Les aspects comportementaux sont essentiels (apports énergétiques et activité physique). L'expression phénotypique des facteurs génétiques impliqués dans l'obésité permet de distinguer différentes situations cliniques :

– **obésité syndromique** qui associe une obésité sévère à début précoce à une atteinte multi-organes (déficience intellectuelle, troubles neuropsychologiques, éléments dysmorphiques, anomalies développementales, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes) ;

– **obésité monogénique** définie par une obésité rare, sévère, à début précoce associée à des anomalies endocriniennes. L'impact de la génétique y est majeur et très peu dépendant des facteurs environnementaux. Elle est le plus souvent causée par des mutations des gènes de la voie leptine-mélanocortines impliquée dans la régulation de la prise

alimentaire (gènes de la leptine (LEP) et de son récepteur (LEPR) par exemple) ;
– **obésité oligogénique**, comme celle due aux mutations du gène MC4R (*melanocortin 4 receptor*), caractérisée par une obésité de sévérité variable dépendante en partie des facteurs environnementaux et l'absence de phénotype spécifique associé. Elle est responsable de 2-3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte.

Ces formes rares d'obésité se distinguent de l'obésité à hérédité polygénique, dite obésité commune, situation clinique la plus fréquente dont nous ne parlerons pas dans cette revue. Les obésités génétiques rares sont importantes à détecter cliniquement car d'une part cela permet de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité et la découverte de nouveaux traitements, et d'autre part, il existe une prise en charge spécifique de ces formes d'obésité, à mettre en place le plus précocement possible et relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires (*fig. 1*).

Revue générale

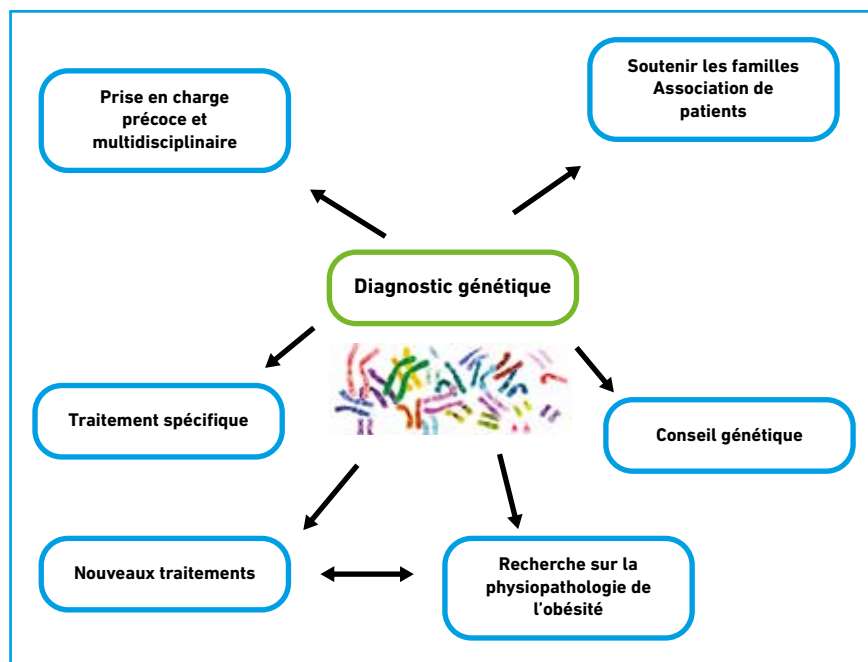


Fig. 1 : Pourquoi faire le diagnostic génétique d'une obésité ?

L'anamnèse et l'examen clinique

Devant toute obésité massive, chez l'enfant ou chez l'adulte, ayant débuté précocement (avant l'âge de 6 ans) et associée à une déficience intellectuelle, des troubles neuropsychologiques, un syndrome dysmorphique ou polymalformatif, des anomalies neurosensorielles (anomalies ophtalmologiques ou surdités) et/ou des anomalies hypothalamo-hypophysaires, la recherche d'une origine génétique doit être systématique.

Les deux éléments majeurs de l'anamnèse sont la courbe de croissance staturo-pondérale et la courbe d'indice de masse corporelle (IMC). Elles sont en effet caractéristiques avec un début de l'obésité (IMC supérieur au 97^e percentile) très précoce et une évolution rapide de la corpulence parfois associée à un retard statural.

L'interrogatoire doit être approfondi à la recherche d'une consanguinité, d'antécédents familiaux similaires, d'une

hypotonie ou de troubles de la succion avec difficultés de la prise alimentaire en période néonatale, de troubles du comportement (impulsivité, agressivité en milieu scolaire, intolérance à la frustration), de troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, impulsivité alimentaire, vols ou chapardage alimentaires) ou de troubles cognitifs (retard du développement psychomoteur, difficultés d'apprentissage, déficit intellectuel, troubles du langage). L'histoire de la puberté doit également être renseignée à la recherche d'un retard ou d'une avance pubertaire.

L'examen clinique doit être complet à la recherche d'éléments dysmorphiques (forme du visage, orientation des fentes palpébrales, nez, philtrum, oreilles), d'anomalies des extrémités, de la peau ou des phanères et d'anomalies endocriniennes (hypogonadisme, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire). Des anomalies neurologiques, ophtalmologiques (strabisme, myopie, rétinopathie pigmentaire) et des troubles de l'audition ou une surdité devront également être recherchés.

Les phénotypes cliniques

Les formes syndromiques les plus fréquentes sont le syndrome de Prader-Willi (SPW) et le syndrome de Bardet-Biedl (BBS).

>>> Le SPW, dont la fréquence se situe entre 1/15 000 à 1/20 000 naissances, est caractérisé par une hypotonie néonatale sévère, des troubles alimentaires évoluant en plusieurs phases (de l'anorexie avec troubles de succion dans les premiers mois de vie jusqu'à une hyperphagie avec impulsivité alimentaire majeure apparaissant vers 4-8 ans), des anomalies de la composition corporelle avec une distribution des graisses à prédominance sous-cutanée [1], des anomalies endocriniennes (déficit en hormone de croissance, hypogonadisme), une déficience intellectuelle variable, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement et des traits dysmorphiques [2]. L'évolution de cette pathologie de l'enfance à l'âge adulte est souvent marquée par le développement d'une obésité sévère associée à un défaut de contrôle de la prise alimentaire. Mais cette évolution est toutefois très influencée par l'environnement (famille, structures d'accueil) et par la prise en charge précoce et spécialisée.

Ce syndrome est lié à une anomalie de l'empreinte génomique parentale avec absence physique ou fonctionnelle du segment chromosomique 15q11-q13 d'origine paternelle. Au moins 5 gènes, localisés dans cette région chromosomique et exprimés dans l'hypothalamus, ont été identifiés et codent pour différentes protéines dont les fonctions ne sont pas complètement décrites : *MRKN3* (*makorin 3*), *MAGEL2* (*MAGE-like 2*), *NDN* (*necdin*), *NPAP1* (*nuclear pore associated protein 1*), *SNURF-SNRPN* (*SNRPN upstream reading frame – small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) [2]. Il est probable que plusieurs gènes soient affectés et expliquent le phénotype multiple des sujets atteints de SPW. Les gènes affectés codent par exemple pour des petites protéines des

ribosomes, des protéines en doigt de zinc, impliquées dans la transcription des gènes (ZNF127AS, PAR5, PARSN, IPW, et PAR1), et la necdine, protéine impliquée dans la croissance axonale. Mais les mécanismes génétiques précis amenant à l'apparition d'une obésité dans le SPW sont encore actuellement à définir.

>>> **Le phénotype du BBS** est très hétérogène. Outre l'obésité sévère à début précoce, peuvent s'y associer une dystrophie rétinienne, une polydactylie, des anomalies rénales, un hypogona-

disme, une dysmorphie et des difficultés d'apprentissage. Au moins 19 gènes différents sont impliqués dans le BBS, tous liés au fonctionnement des cils primaires [3]. Les cellules ciliées sont impliquées dans le développement des mammifères, contribuant notamment à la symétrie droite/gauche, et permettent de transmettre des messages de signalisation de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Les mécanismes précis menant à l'obésité dans le BBS sont encore mal compris. Plusieurs hypothèses ont été émises. Premièrement, l'hypothèse

d'une origine centrale à l'obésité par dysfonctionnement hypothalamique, associée à une hyperphagie, a été développée. D'autres hypothèses d'une origine périphérique impliquant le tissu adipeux et la prolifération adipocytaire ou d'autres tissus endocriniens (pancréas, estomac, intestin) ont aussi été proposées [3].

D'autres obésités rares syndromiques sont données comme exemples dans le tableau I. La plupart s'accompagne de déficience intellectuelle ou de troubles cognitifs.

	Signes associés à l'obésité	Génétique
Prader-Willi	Hypotonie néonatale, déficience intellectuelle, hyperphagie, dysmorphie faciale, retard statural, hypogonadisme, troubles neuropsychologiques	Région 15q11-q13 d'origine paternelle (microdélétion, disomie maternelle, défaut d'empreinte ou translocation réciproque)
Bardet-Biedl	Troubles cognitifs et neuropsychologiques, dystrophie rétinienne, polydactylie, hypogonadisme, atteinte rénale	BBS1 (11q13); BBS2 (16q12.2); BBS3 (ARL6, 3q11); BBS4 (15q24.1); BBS5 (2q31.1); BBS6 (MKKS, 20p12); BBS7 (4q27); BBS8 (TTC8, 14q31); BBS9 (PTHB1, 7p14); BBS10 (C12ORF58, 12q21.2); BBS 11 (TRIM32, 9q33.1); BBS12 (FLJ35630, 4q27); BBS13 (MKS1, 17q23); BBS14 (CEP290, 12q21.3); BBS15 (WDPCP, 2p15); BBS16 (SDCCAG8, 1q43); BBS17 (LZTFL1, 3p21); BBS18 (BBIP1, 10q25); BBS19 (IFT27, 22q12)
Cohen	Dystrophie rétinienne, dysmorphie, microcéphalie, déficience intellectuelle, hyperlaxité, neutropénie	Autosomique récessif gène COH1 (chr 8q22-q23)
Alström	Dystrophie rétinienne, surdité de perception, cardiomyopathie dilatée, atteintes rénale, pulmonaire et hépatique	Autosomique récessif gène ALMS1 (chr 2p13-p14)
X fragile	Déficit intellectuel modéré à sévère, hyperactivité, dysmorphie faciale, macro-orchidie post-pubertaire	Dominant lié à l'X gène FMR1 (Xq27.3)
Borjeson-Forssman-Lehmann	Déficience intellectuelle sévère, hypotonie, microcéphalie, petite taille, dysmorphie faciale, hypogonadisme, épilepsie	Récessif lié à l'X gène PHF6 (Xq26-q27)
Ostéodystrophie d'Albright (pseudo-hypoparathyroïdie de type 1a)	Dysmorphie faciale, brachymétacarpie et brachymétatarsie, retard psychomoteur variable, tableau de résistance hormonale (hypocalcémie, hypothyroïdie, retard pubertaire)	Autosomique dominant mutations inactivatrices de la sous-unité α -activatrice associée à la protéine G (GNAS1)
Smith-Magenis	Déficience intellectuelle, retard de langage, dysmorphie faciale, troubles neuropsychologiques, inversion cycle veille/sommeil	Gène RAI1
Variants de KSR2	Obésité sévère, hyperphagie dans l'enfance, diminution de la fréquence cardiaque, insulino-résistance sévère	Rares variants du gène KSR2 (12q24.22-q24.23)
Mutation de TUB	Obésité, cécité nocturne, dystrophie rétinienne	Mutation homozygote du gène TUB (11p15.4)
Délétion des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L	Obésité sévère à début précoce, hyperphagie, déficit intellectuel, troubles du comportement sévères	Délétion paternelle des gènes ACP1, TMEM18, MYT1L (2p25)

Tableau I : Signes cliniques et anomalies génétiques impliqués dans les principaux syndromes génétiques rares avec obésité.

Revue générale

Des mutations dans la voie de la leptine/mélanocortines telles que gènes de la leptine (LEP), de son récepteur (LEPR), de la proopiomélanocortine (POMC) et de la proconvertase 1 (PC1/PCSK1 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*)), enzyme de clivage de POMC, entraînent des situations d'obésités sévères parfois associées à des anomalies endocrines [4-7] (**fig. 2**). Les courbes de poids et d'IMC des patients affectés sont caractéristiques et doivent attirer l'attention. Elles montrent une évolution pondérale rapide avec une obésité sévère qui se développe dès les premiers mois de vie. Associée à l'obésité sévère, les patients porteurs d'une mutation des gènes LEP ou LEPR présentent un retard pubertaire par hypogonadisme hypogonadotrope et inconstamment une insuffisance thyroïdienne d'origine centrale. Une insuffisance de sécrétion somatotrope, entraînant un retard de croissance, peut être également observée chez certains patients porteurs d'une mutation de LEPR [5, 8]. Un développement pubertaire spontané a cependant été observé chez certains sujets ayant une mutation de LEPR, suggérant une restauration des fonctions hormonales avec le temps. En effet, le suivi de sœurs présentant un déficit en LEPR a mis en évidence la normalisation d'un déficit thyroïdien modéré à l'âge adulte et une grossesse spontanée normale [9]. Les mutations de LEPR chez les sujets présentant une obésité sévère à début précoce ne sont pas si rares avec une prévalence estimée de 2-3 % [8] et sont donc à rechercher en cas d'obésité extrême à début précoce associée à des anomalies endocriniennes.

Récemment, un phénotype clinique classique de déficience en leptine, associant une obésité extrême à début précoce et une hyperphagie, a été décrit chez un jeune garçon avec une leptinémie élevée. Ce phénotype est causé par une nouvelle mutation homozygote du gène LEP entraînant une leptine mutée biologiquement inactive (pas de fixation ni d'activation de LEPR) mais présente

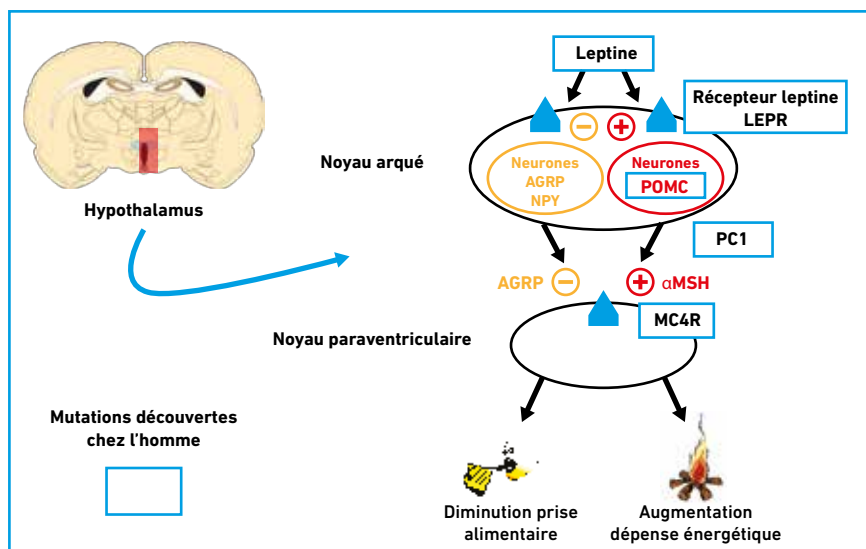


Fig. 2 : La voie leptine/mélanocortines au niveau hypothalamique. La leptine, produite proportionnellement à la quantité de masse grasse se lie sur son récepteur spécifique au niveau des neurones POMC/CART et des neurones NPY/AGRP du noyau arqué. La variation du rapport α MSH/AGRP au niveau de l'hypothalamus module l'activité du récepteur MC4R. Ce dernier régule l'activité de plusieurs populations neuronales en aval qui agissent sur les systèmes effecteurs modulant la balance énergétique. Plusieurs mutations des gènes impliqués dans cette voie leptine/mélanocortines sont responsables d'obésité sévère et précoce. AGRP : *agouti related peptide*; LEPR : récepteur de la leptine; MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines; α -MSH : α -melanocyte stimulating hormone; NPY : neuropeptide Y; PC1 : proconvertase 1; POMC : proopiomélanocortine.

à de fortes concentrations dans la circulation [10]. Au vu de cette observation, en cas de présentation phénotypique évocatrice d'un déficit en leptine, une leptinémie corrélée à la masse grasse n'élimine pas le diagnostic de mutations du gène LEP.

>>> Les obésités liées aux mutations du gène MC4R se situent entre les formes exceptionnelles d'obésité monogénique et les formes polygéniques d'obésité commune et représentent 2 à 3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte avec plus de 166 mutations différentes décrites dans diverses populations (Européens, Américains, Asiatiques) [11]. Elle se caractérise par une transmission le plus souvent autosomique dominante, une pénétrance incomplète et l'absence d'anomalies phénotypiques associées. La sévérité du phénotype (obésité modérée à sévère) est variable, soulignant le rôle de l'environnement et d'autres facteurs génétiques ayant un effet modulateur [12]. Les sujets porteurs de mutations de MC4R sont

généralement hétérozygotes mais parfois les mutations sont identifiées chez de rares sujets homozygotes ou hétérozygotes composites et le phénotype est alors plus sévère [13, 14]. En plus de l'obésité, les enfants porteurs de mutations de MC4R ont une hyperphagie marquée qui diminue avec l'âge. Cependant, l'association entre des troubles du comportement alimentaire de type "binge eating" et les mutations de MC4R n'a pas été confirmée [12, 15].

>>> Enfin d'autres obésités rares, par mutations de différents gènes impliqués dans le développement de l'hypothalamus et du système nerveux central, ont été décrites chez l'homme permettant d'identifier de nouvelles pistes physiopathologiques. Des délétions du gène SIM1 (*single-minded homolog 1*) ont été identifiées chez des sujets présentant une obésité précoce et sévère associée à une hyperphagie, une impulsivité alimentaire et inconstamment à des traits phénotypiques semblables à ceux observés dans le syndrome de Prader-Willi. De

même, une mutation hétérozygote *de novo* du gène *NTRK2* (*neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2*) a été mise en évidence chez un jeune garçon atteint d'obésité sévère à début précoce et d'hyperphagie associées à un retard mental et à des anomalies des fonctions neurologiques (troubles de la mémoire précoce, des apprentissages et de la nociception). Ce gène code pour le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) dont le récepteur TRKB (*tyrosine kinase receptor*) est exprimé dans le système nerveux central et est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire en agissant en aval de MC4R.

Les explorations complémentaires

Devant une suspicion d'obésité génétique rare, il est recommandé de réaliser un bilan métabolique (recherche d'une insulino-résistance), endocrinien (axes hypophysaires, leptinémie) et morphologique (radiographies des mains, des pieds et des avant-bras à la recherche d'anomalies osseuses, IRM cérébrale en cas de déficience intellectuelle et/ou IRM hypophysaire en cas d'anomalies hypothalamo-hypophysaires, électrorétinogramme en cas de suspicion de dystrophie rétinienne). Le bilan morphologique sera complété par une échographie cardiaque et une échographie abdominale, ainsi qu'une absorptiométrie biphotonique pour déterminer la composition corporelle et une calorimétrie indirecte à la recherche d'une diminution de la dépense énergétique de repos.

Le diagnostic génétique doit ensuite être discuté et éventuellement confié à des spécialistes (généticiens cliniciens ou membres des Centres de Référence Maladies Rares) et dépend du type d'anomalies associées à l'obésité (fig. 3). Les obésités génétiques sont importantes à diagnostiquer car il existe une prise en charge spécifique, relevant d'équipes spécialisées et multidisciplinaires,

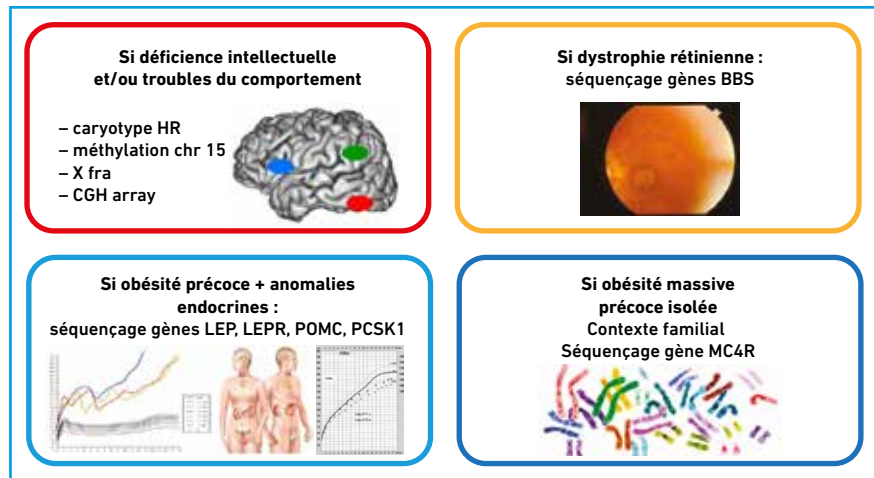


Fig. 3 : Les différents examens génétiques à réaliser en fonction du tableau clinique. BBS : Bardet-Biedl syndrome; CGH : comparative genomic hybridization; chr : chromosome; HR : haute résolution; LEP : leptine; LEPR : récepteur de la leptine; MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines; PCSK1 : proprotéine convertase subtilisin/kexin type 1; POMC : proopiomélanocortine; X fra : X fragile.

à mettre en place le plus rapidement possible (dès la petite enfance). La mise en place des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) a permis de mieux prendre en charge ces pathologies qui sont complexes, avec souvent des atteintes multiples : rédaction de Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins pour le SPW et le BBS, élaboration de guide d'informations à l'usage des accompagnants (<http://guide-prader-willi.fr/>), élaboration de cartes d'urgence (<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-du-syndrome-de-892->). Dans ces centres, d'éventuels essais thérapeutiques peuvent être proposés au patient.

De plus, le diagnostic permet dans un certain nombre de cas de déculpabiliser le patient et sa famille et d'orienter au mieux la prise en charge médicosociale en fonction des incapacités décrites dans la maladie. Le contact avec les associations de patients est primordial pour l'acceptation de la maladie et l'accompagnement au quotidien. Enfin, la mise en évidence de l'anomalie génétique pourra permettre de progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'obésité en identifiant de nouvelles pistes moléculaires.

La prise en charge : la difficile étape de la transition

En l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces, ce qui est encore le cas de nos jours pour certains adultes, le tableau est marqué par une obésité majeure associée à des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie et comportement compulsif). La transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte est une période particulièrement délicate car il existe un conflit entre l'autonomisation légitime attendue par le jeune patient et son entourage et la protection du jeune adulte.

Dans les formes syndromiques, en particulier dans le SPW, cette période est souvent marquée par l'émergence ou l'exacerbation de troubles psychiatriques. Ainsi à l'âge adulte, une transition difficile après une prise en charge pédiatrique ou l'absence de prise en charge antérieure aboutit, dans la majorité des cas, à un tableau clinique dominé par l'obésité qui est souvent sévère ou morbide, menaçante sur les plans vital et fonctionnel.

La prise en charge des obésités génétiques est rendue difficile dès lors qu'il

Revue générale

POINTS FORTS

- La prise en charge globale, spécialisée et multidisciplinaire (conseils diététiques, d'encadrement du comportement alimentaire et activités physiques, psychomotricité, traitement substitutif hormonal...) est à mettre en place le plus précocement possible, dès la petite enfance, chez les sujets présentant une obésité génétique.
- Aucun traitement spécifique n'existe à l'heure actuelle mais des essais thérapeutiques sont en développement.
- Au vu du nombre limité de cas décrits dans la littérature, l'efficacité à long terme de la chirurgie bariatrique dans les obésités génétiques nécessite de plus amples évaluations.
- La décision de chirurgie bariatrique dans ce contexte doit donc toujours être discutée par une équipe pluridisciplinaire, d'autant que les troubles sévères du comportement alimentaire sont habituellement une contre-indication à la chirurgie bariatrique.
- La position actuelle du centre de référence est prudente et ne recommande pas la pratique de la chirurgie bariatrique en cas d'obésité génétique avec impulsivité alimentaire.

existe des troubles du comportement, notamment alimentaire. Aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible, à l'exception d'une prise en charge globale, spécialisée et multidisciplinaire (diététique alimentaire et activité physique, psychomotricité, traitement substitutif hormonal...), à mettre en place le plus précocement possible, dès la petite enfance. Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, le point majeur est d'instaurer une prise en charge diététique et des troubles du comportement alimentaire avec un suivi personnalisé en s'appuyant sur l'entourage qui doit être encadrant. Les apports caloriques doivent être réduits (en dessous de 1 500 kcal/24 h) avec un contrôle strict de l'accès à la nourriture. L'alimentation doit être ritualisée dans un cadre rassurant. La pratique physique régulière doit être encouragée en tenant compte des difficultés (handicap fonctionnel, hypotonie, capacités cardiorespiratoires). Le traitement comprend également celui des comor-

bidités de l'obésité, des autres atteintes (orthopédiques...) et les substitutions hormonales en fonction des déficits mis en évidence. Une évaluation et un suivi psychologique et/ou psychiatrique des troubles du comportement sont indispensables pour pouvoir parvenir à tous ces objectifs de traitement. Enfin, la prise en charge socio-éducative centrée sur un projet de vie, des structures de vie adaptées et occupationnelles doit également être systématique, sans quoi la prise en charge médicale et pluridisciplinaire ne peut aboutir.

Dans le SPW, le traitement par GH doit être discuté. En effet, les essais thérapeutiques ont montré que ce traitement, débuté avant l'âge d'un an, à des posologies utilisées habituellement dans le retard de croissance de l'enfant, améliore la croissance, la composition corporelle, la force musculaire, les capacités et l'agilité physiques, les performances motrices et le métabolisme lipidique chez l'enfant et l'adulte présentant un

SPW [2]. Différentes molécules (béloranibe, ocytocine, topiramate, ghréline non acylée) sont actuellement en cours de développement et semblent très prometteuses pour la prise en charge future du SPW.

La chirurgie bariatrique, qui pourtant paraît indiquée dans de telles situations d'obésité menaçante et multicompliquée, n'est pas envisageable chez les patients atteints d'obésités syndromiques compte tenu des résultats médiocres à moyen terme et des complications plus fréquentes [16].

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est indispensable en raison des obésités massives et précoces développées par ces patients. L'utilisation d'agonistes de MC4R hautement sélectifs chez les patients ayant une interruption du signal mélanocortine en amont de MC4R, telles que ceux porteurs de mutations de LEPR, POMC ou PCSK1 par exemple, pourrait devenir une option thérapeutique en restituant le signal mélanocortine en aval de la mutation [17]. Des essais thérapeutiques ont d'ailleurs débuté avec le composé RM-493, agoniste de l' α -MSH, chez le sujet volontaire sain, chez les patients présentant des mutations de gènes impliqués dans la voie leptine-mélanocortines mais également dans le cadre du syndrome de Prader-Willi. RM-493 augmenterait la dépense énergétique de repos chez les sujets obèses, sans effets secondaires sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle [18].

Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge précoces des obésités rares d'origine génétique devraient permettre dans les années futures un meilleur pronostic à l'âge adulte. Néanmoins, la transition entre la prise en charge pédiatrique et la médecine d'adulte reste un moment critique, souvent associée à des ruptures de parcours tant sur le plan médi-

cal que sur le plan social (projet de vie, insertion dans les structures médico-sociales, prise en charge globale et coordonnée). Aussi un effort indispensable pour le devenir des adolescents souffrant d'obésités génétiques doit être porté sur cette période critique où l'on voit s'aggraver les troubles du comportement et l'obésité. Nos espoirs se tournent vers des nouveaux traitements notamment dans le SPW et les anomalies de la voie leptine/mélanocortines qui pourraient changer le pronostic de ces formes sévères d'obésité.

BIBLIOGRAPHIE

1. LLORET-LINARES C, FAUCHER P, COUPAYE M *et al.* Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes*, 2013;37:1198-1203.
2. TAUBER M, THUILLEAUX D, BIETH E. Prader-Willi syndrome in 2015. *Med Sci*, 2015; 31:853-860.
3. CHENNEN K, SCERBO MJ, DOLLFUS H *et al.* Bardet-Biedl syndrome: cilia and obesity - From genes to integrative approaches. *Med Sci*, 2014;30:1034-1039.
4. MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997;387:903-908.
5. CLÉMENT K, VAISSE C, LAHLOU N *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998;392:398-401.
6. KRUDE H, BIEBERMANN H, SCHNABEL D *et al.* Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:4633-4640.
7. JACKSON RS, CREEMERS JW, OHAGI S *et al.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*, 1997;16:303-306.
8. HUVENNE H, LE BEYEC J, PÉPIN D *et al.* Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a Δexon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:757-766.
9. NIZARD J, DOMMERGUES M, CLÉMENT K. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med*, 2012;366:1064-1065.
10. WABITSCH M, FUNCKE JB, LENNERZ B *et al.* Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med*, 2015;372:48-54.
11. HINNEY A, VOLCKMAR AL, KNOLL N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013;114: 147-191.
12. LUBRANO-BERTHELIER C, DUBERN B, LACORTE JM *et al.* Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:1811-1818.
13. FAROOQI IS, KEOGH JM, YEO GS *et al.* Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*, 2003;348:1085-1095.
14. DUBERN B, BISBIS S, TALBAOUI H *et al.* Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr*, 2007;150:613-617.
15. VALETTE M, POITOU C, KESSE-GUYOT E *et al.* Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case-control study. *Int J Obes*, 2014;38:883-885.
16. SCHEIMANN AO, BUTLER MG, GOURASH L *et al.* Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008;46:80-83.
17. KIEVIT P, HALEM H, MARKS DL *et al.* Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes*, 2013;62:490-497.
18. CHEN KY, MUNIYAPPA R, ABEL BS *et al.* RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:1639-1645.

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

mustela®

bébé - enfant

LE NOUVEAU RITUEL DU CHANGE HYGIÈNE + SOIN

1

NETTOYER + PROTÉGER

LINIMENT
OU
LINGETTES À L'HUILE D'OLIVE



99% D'INGRÉDIENTS D'ORIGINE
NATURELLE

2

PRÉVENIR + RÉPARER

CRÈME CHANGE

1 2 3
PRÉVIENT SOULAGE RÉPARE



98% D'INGRÉDIENTS D'ORIGINE
NATURELLE



NOS GARANTIES

98% D'INGRÉDIENTS D'ORIGINE
NATURELLE

0% PARFUM-PARABEN
PHÉNOXYÉTHANOL-PHTHALATE

CONÇU AFIN DE
MINIMISER SON IMPACT
SUR L'ENVIRONNEMENT

EFFICACITÉ CLINIQUEMENT PROUVÉE

MUSTELA®, TOUT COMMENCE PAR LA PEAU

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

Innovier pour préserver votre capital santé

Repères pratiques



M. RYBOJAD

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le diagnostic sous la couche : pièges diagnostiques

L'érythème fessier est une affection hautement fréquente du nourrisson. Il est le plus souvent le témoin d'une fragilisation de la peau faisant intervenir des phénomènes de macération, d'irritation et de surinfection. Généralement peu sévère, il disparaît avec des mesures locales simples. En revanche, un érythème inhabituel (chronicité anormale, extension, tableau plus complexe) devra faire évoquer d'autres dermatoses : psoriasis, histiocytose langerhansienne, maladie de Crohn, maladie de Hirschprung, carence en zinc ou d'autres maladies plus rares.

Classiquement, on oppose les dermites touchant primitivement les plis (macération, psoriasis) à celles touchant primitivement les convexités (dermite d'irritation, granulome glutéal). Cette classification est théorique et son intérêt pratique est en réalité limité. Le diagnostic sera orienté par l'examen local et de l'ensemble du tégument qui évaluera :

- l'évolution ;
- l'aspect sémiologique (localisation, lésions élémentaires) ;
- les antécédents récents (diarrhée, par exemple) et plus anciens (récurrences de l'érythème fessier), personnels et familiaux (psoriasis) ;
- la nutrition (allaitement) ;
- les topiques utilisés préalablement pouvant induire des dermatoses (corticoïdes et granulomes glutéaux) mais aussi modifier la dermatose initiale.

Dermites d'irritation, de macération et de surinfection

Les causes irritatives (urines et selles), macératives et la surinfection (candidosique ou bactérienne) sont les trois aspects les

plus fréquemment observés. Des soins simples permettent le plus souvent d'en venir à bout.

>>> La dermite irritative prédomine sur les convexités, elle est secondaire au frottement des couches sur l'épiderme associé à la macération liée aux urines. Une surinfection bactérienne ou fongique, à *Candida albicans*, peut se développer. Les lésions deviennent alors papuleuses, érosives, extensives avec des pustulètes ou une desquamation périphérique.

>>> La dermite macérative, favorisée par différents topiques comme le talc ou les topiques gras, prédomine dans les plis. Elle est plus fréquente chez l'enfant potelé. La prolifération microbienne y est favorisée par la rétention sudorale.

Toute dermatose du siège peut se surinfecter, donnant des papules inflammatoires, des érosions, un érythème luisant. Le traitement de ces surinfections permettra de révéler la lésion élémentaire sous-jacente.

Il faut savoir penser à d'autres dermatoses

En effet, de nombreuses dermatoses peuvent avoir une localisation fessière, notamment le psoriasis.

>>> Le psoriasis des langes

Il survient le plus souvent après 3 mois de vie. L'érythème est intense, vernissé, parfois sec et squameux et très bien limité. L'existence de lésions de psoriasis à distance et d'antécédents familiaux aide au diagnostic.

Repères pratiques

>>> La carence en zinc (fig. 1 et 2)

Plusieurs étiologies de carences en zinc sont actuellement individualisées. Le déficit génétique d'absorption du zinc, ou *acrodermatitis enteropathica* congénitale, est la carence en zinc la plus "médiatique". Les lésions débutent à l'arrêt de l'allaitement maternel et imposent une substitution en zinc à vie. Des pseudo-acrodermatites entéropathiques peuvent également être observées et leur fréquence est probablement sous-évaluée chez les enfants allaités de façon exclusive. Il s'agit le plus souvent d'enfants prématurés chez lesquels il existe un défaut d'apport en zinc par le lait maternel. L'éruption se développe pendant l'allaitement, le plus souvent après 1 à 2 mois, et disparaît en quelques jours de substitution par le zinc et lors de la diversification. De nombreuses causes rares peuvent également être à l'origine de carences en zinc : régimes aberrants, nutrition parentérale totale mal équilibrée, mucoviscidose et colopathies inflammatoires, certains déficits enzymatiques congénitaux, etc.

Les lésions sont le plus souvent bifocales (visage et siège) et à prédominance périforicielle. Elles sont érythémateuses, voire érosives, avec une collerette desquamative périphérique très évocatrice du diagnostic. Il peut exister des lésions à distance, notamment des extrémités, des cheveux ternes, voire une alopecie. L'enfant est souvent grognon.

En cas de suspicion de déficit en zinc, le traitement d'épreuve par substitution avec un sel de zinc est d'effet spectaculaire, avec une amélioration clinique en quelques jours. Il doit être débuté dès que le prélèvement de la zincémie est réalisé, sans en attendre les résultats.



Fig. 1 : *Acrodermatitis enteropathica*.



Fig. 2 : *Acrodermatitis enteropathica*.

>>> L'histiocytose langerhansienne (fig. 3)

Elle se présente sous la forme de micropapules, plus ou moins purpuriques et kératosiques, prédominant dans les plis inguinaux et interfessiers et au niveau scrotal. Ces lésions sont résistantes aux traitements usuels de l'érythème du siège. On recherchera des signes associés cutanés (lésions similaires du vertex, des plis rétroauriculaires et des aisselles) et généraux : diabète insipide, atteinte pulmonaire et organomégalie. Au moindre doute, ces lésions cutanées seront biopsiées. Si le

DERMALIBOUR +

la crème familiale

ULTRA-SÉCURITAIRE

**Apaise & répare
dès 4 jours**



NOURRISSON
ENFANT
ADULTE



VISAGE
MAINS
CORPS
MUQUEUSES EXTERNES

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE


Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

Repères pratiques



Fig. 3 : Histiocytose langerhansienne.

diagnostic est confirmé, l'enfant devra être orienté vers un centre spécialisé.

>>> La maladie de Crohn

Elle peut se manifester par un suintement chronique et réalise des lésions infiltrées et un aspect de rhagades dans les plis avec parfois des pseudomarques très évocatrices. La recherche d'autres localisations, notamment au niveau buccal (infiltration des lèvres, des gencives, pavetage de la langue) et surtout digestif, permettent de poser le diagnostic qui sera documenté par la biopsie montrant un aspect de granulome épithélio-gigantocellulaire, sans nécrose caséuse.



Fig. 4 : Épidermolyse bulleuse héréditaire.

>>> L'impétigo et l'épidermolyse staphylococcique

Classiquement, l'impétigo se révèle par des bulles flasques à contenu mélicérique. Lors de l'examen, les bulles sont parfois rompues et ne laissent persister que des érosions très superficielles. Le début périforiciel et l'évolution de proche en proche des plaques arrondies, éventuellement le contexte épidémique, orientent vers ce diagnostic. Une antibiothérapie anti-cocci Gram positif doit être instituée.

L'épidermolyse staphylococcique (**fig. 4**) donne un tableau aigu pouvant débuter en région périanale. L'extension est très rapide chez un enfant fébrile, hyperalgique, avec décollement épidermique superficiel en linge mouillé. L'enfant doit être hospitalisé en urgence pour adapter le traitement : antibiothérapie antistaphylococcique, rééquilibration hydroélectrolytique, antalgiques, antipyrétiques.

D'autres dermatoses plus rares doivent être connues du clinicien, la localisation au siège étant fréquente

>>> **L'anite streptococcique** est très inflammatoire, bien limitée et peu étendue. Une recherche d'oxyurose et une décontamination systématique seront effectuées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du streptocoque par prélèvement bactériologique et culture. Le traitement nécessite une antibiothérapie antistreptococcique (**fig. 5**).

>>> **Le lichen scléroatrophique** se localise fréquemment dans les régions ano-vulvaires et balano-prépucales.



Fig. 5 : Anite streptococcique.

Il réalise une éruption chronique associant des lésions vitiligoïdes et érythémato-hémorragiques, secondairement scléreuses et atrophiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée éviteront l'évolution vers des séquelles parfois sévères. Le traitement repose sur un traitement local dermocorticoïde prolongé.

>>> **L'ecthyma gangrenosum** a très souvent un siège périnéal. Il réalise une lésion érosive, suintante, souvent nécrotique, profonde et bien circonscrite. Lié à une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, il impose de rechercher un déficit immunitaire sous-jacent.

>>> **La gale** siège sur les convexités et réalise une éruption vésiculo-pustuleuse très prurigineuse à localisation palmoplantaire et axillaire. Les nodules scabieus siègent au niveau périnéal.

>>> Une lésion bien limitée à contours géographiques, parfois quadrangulaire, doit faire suspecter une brûlure et conduire à se méfier d'un **syndrome de Silverman (fig. 6)**.

>>> **Le granulome glutéal** infantile se rencontre de moins en moins fréquemment du fait du respect des règles de prescription des dermocorticoïdes. Il s'agit de placards nodulaires violines siégeant sur les convexités.

>>> **Les angiomes immatures** peuvent avoir une localisation au niveau du siège où ils peuvent volontier s'ulcérer. Les antalgiques majeurs, l'utilisation du laser à colorant pulsé ou des bêtabloquants permettent une prise en charge optimale.



Fig. 6 : Dermite caustique.



Fig. 7 : Maladie de Kawasaki.

>>> **Des lésions tumorales bénignes**, telles que le mastocytome ou les hémolymphangiomes, peuvent être observées à ce niveau.

>>> Citons la **dermatose à IgA linéaire** se localisant fréquemment au niveau périnéal, les éruptions psoriasiformes observées au cours de la **mucoviscidose**, voire de certaines entérocrites nécrosantes. Enfin, l'érythème desquamatif du siège survenant dans un contexte hautement fébrile doit faire évoquer le diagnostic de la **maladie de Kawasaki (fig. 7)**.

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

■ Analyse bibliographique

■ Utilisation d'une pompe à insuline versus insulinothérapie par injections chez l'enfant et l'adolescent dans le diabète de type 1, quel contrôle sur la maladie ?

KARGES B *et al.* Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA*, 2017;318:1358-1366.

L'utilisation des pompes à insuline dans le diabète de type 1 a augmenté de 0,6-1,3 % en 1995 à 44-47 % entre 2012 et 2016. Elles permettent une substitution plus physiologique d'insuline et pourraient contribuer à l'amélioration du contrôle métabolique mais aussi à la diminution des complications à long terme de la maladie. Des essais randomisés ont déjà montré des taux plus bas d'HbA1c avec les pompes par rapport à un schéma classique d'injections. En revanche, plusieurs études ont montré une augmentation du risque d'acidocétose avec l'utilisation des pompes notamment dans la population pédiatrique. Les complications à long terme avec une pompe à insuline en comparaison des injections ont été peu étudiées.

Le but de cette étude était de comparer l'utilisation d'une pompe à insuline *versus* l'administration de plusieurs injections d'insuline par jour dans une large population pédiatrique et de déterminer les risques d'hypoglycémies sévères et d'acidocétoses dans les 2 groupes.

Il s'agit d'une étude de population d'enfants et d'adolescents avec un diabète de type 1 suivis entre 2011 et 2015 en Allemagne, en Autriche et au Luxembourg dont les données étaient retranscrites dans un registre spécifique. Les patients inclus devaient soit être traités par une pompe à insuline, soit par au moins 4 injections d'insuline par jour, avoir plus de 6 mois et moins de 20 ans, un diabète évoluant depuis au moins 1 an et ne pas avoir un *monitoring* continu de leur glycémie. Les données cliniques étaient recueillies ainsi que l'HbA1c, la dose totale quotidienne d'insuline, l'indice de masse corporelle (IMC), le nombre de contrôle quotidien de la glycémie, les épisodes d'hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'un tiers pour administration de glucagon ou glucose) et les épisodes d'acidocétose avec un pH < 7,3 et des bicarbonates < 15 mmol/L, considérés comme sévères si le pH < 7,1 et les bicarbonates < 5 mmol/L. Pour comparer les 2 groupes d'enfants, certains patients ont été appariés sur le sexe, la durée du diabète, l'IMC et l'HbA1c.

Sur les 350 centres de prise en charge, 30 579 enfants ont été identifiés avec un diabète de type 1. L'âge moyen était de 14,1 ans, 53 % étaient de garçons et le nombre moyen de consultations de 4,8 par an. 14 119 utilisaient une pompe à insuline depuis 3,7 ans en moyenne et 16 460 avaient un schéma avec des injections depuis 3,6 ans en moyenne.

9 814 enfants de chaque groupe ont été appariés selon les variables citées ci-dessus.

Dans les cohortes appariées, 2 371 hypoglycémies sévères chez 1 251 patients ont été observées soit chez 6,4 % enfants dont 2,1 % ont présenté un coma. Le nombre d'hypoglycémies sévères était significativement plus faible dans le groupe avec les pompes à insuline que dans l'autre (9,55 vs 13,97 pour 100 patients années, différence -4,42 (IC 95 % ; -6,16-2,69)) $p < 0,01$. L'analyse par groupe d'âge retrouvait cette différence significative pour tous les âges sauf dans le sous-groupe d'enfants âgés de 1,5 à 5 ans.

842 acidocétoses ont été relevées chez 719 enfants, soit chez 3,7 % des patients, dont 2,4 % avaient un épisode sévère. En comparaison à un schéma d'injection classique, la pompe à insuline était significativement associée à des épisodes moins nombreux d'acidocétose (3,64 vs 4,26 pour 100 patients années, différence -0,63 (IC 95 % ; -1,24-0,02)) $p = 0,04$. L'analyse en sous-groupes d'âge retrouvait des résultats significatifs seulement pour les adolescents âgés de 16 à 19 ans.

L'HbA1c était significativement plus basse dans le groupe utilisant les pompes (Différence -0,18 % (IC 95 % : -0,22-0,13)), $p < 0,001$, de même que la dose totale d'insuline quotidienne (0,84 vs 0,98/kg, différence -0,15 (IC 95 % ; -0,15-0,13)), $p < 0,001$. La surveillance de la glycémie était significativement plus élevée dans le groupe avec la pompe à insuline, en revanche, aucune différence significative n'était retrouvée concernant l'IMC entre les 2 groupes.

Cette large étude de population pédiatrique bien que rétrospective et sans randomisation met en évidence que les hypoglycémies même sévères sont réduites avec l'utilisation d'une pompe à insuline chez l'enfant d'âge scolaire et l'adolescent. De même, les épisodes d'acidocétose sont moins fréquents surtout chez l'adolescent. L'utilisation de la pompe permet également un meilleur contrôle métabolique sur le long terme.

■ Utilisation prolongée d'opioïdes après une chirurgie chez l'adolescent

HARBAUGH C *et al.* Persistent opioid use among pediatric patients after surgery. *Pediatrics*, 2018;141:in press.

Depuis les années 1990, la prescription d'opioïdes a augmenté dans tous les groupes d'âge aux États-Unis. Les effets secondaires à la suite de ces prescriptions, dus à une utilisation souvent inadaptée, augmentent également, surtout chez les adolescents. Les opioïdes sont couramment prescrits pour les douleurs post-chirurgicales, parfois même après des chirurgies mineures chez l'enfant et l'adolescent. Des

études adultes ont montré que les soins postopératoires étaient un facteur de risque d'une utilisation prolongée des opioïdes, concernant 3 à 10 % des patients.

Le but de ce travail était de d'estimer l'incidence de l'utilisation prolongée d'opioïdes après une chirurgie chez 88 637 patients âgés de 13 à 21 ans aux États-Unis.

Cette étude rétrospective a inclus des patients opérés entre janvier 2010 et décembre 2014 sans chirurgie additionnelle dans les 6 mois suivants la procédure et n'ayant pas reçu d'opioïdes dans les 11 mois précédant le mois avant la chirurgie. Les chirurgies concernées étaient : une amygdalectomie/adénoïdectomie, une cure de hernie inguinale ou ombilicale, une appendicectomie, une cholécystectomie, une colectomie, une réfection du pectus, une fixation d'une fracture ouverte supra-condylienne ou épicondylienne, une arthrodèse, une arthroscopie du genou, une orchidopexie et une balanoplastie. Un groupe témoin était obtenu à partir d'une randomisation de 3 % d'adolescents (110 432) suivis dans des centres de santé et n'ayant pas eu de chirurgie. Une prescription prolongée d'opioïdes correspondait à la poursuite du traitement entre 90 et 180 jours après la chirurgie.

146 588 adolescents, naïfs d'opioïdes, ont été opérés pendant la période de l'étude. Parmi eux, 60,5 % ont eu une prescription de morphiniques ou dérivés dans les 30 jours précédant et dans les 15 jours suivant la chirurgie. Les prescriptions étaient suivies dans 80,7 % des cas dans la période postopératoire et seulement dans 9 % en préopératoire. La prise du traitement était plus fréquente chez les filles avec un âge moyen de 17 +/-2,4 ans. Les 3 chirurgies les plus fréquentes étaient les amygdalectomies (35,9 %), les arthroscopies du genou (25,3 %) et les appendicectomies (18,6 %). L'utilisation prolongée des opioïdes était retrouvée dans 4,8 % des cas, allant

de 2,7 à 15,2 % selon le type de chirurgie (le moins fréquemment pour les orchidopexies, le plus pour les colectomies). Parmi les 57 951 patients qui n'avaient pas suivi la prescription pendant la période périopératoire, 1,1 % consommait des opioïdes entre 3 et 6 mois après. La cohorte contrôle de patients sans chirurgie avait des caractéristiques démographiques environ similaires. Seulement 0,1 % suivaient une prescription d'opioïdes durant la même période.

Les facteurs de risque de persistance de l'utilisation des opioïdes étaient une cholécystectomie avec un odds ratio ajusté (aOR) de 1,13 (IC 95 % ; 1,00-1,26) et une colectomie (aOR 2,33 (IC 95 % ; 1,01-5,34), un âge plus élevé (aOR 1,07), le sexe féminin (aOR 1,22), un antécédent d'utilisation d'autre substance (aOR 1,41), un diagnostic de douleurs chroniques (aOR 1,48) et la prescription d'opioïdes dans les 30 jours précédant la chirurgie (aOR 1,26). Les doses utilisées tendaient cependant à diminuer avec le temps.

Ce travail réalisé sur une importante cohorte d'adolescents opérés montre que 5 % d'entre eux utilisent des opioïdes à distance de la chirurgie. Cela souligne l'importance de prescriptions adaptées et encadrées pour éviter un mésusage, une addiction et de surcroît les effets secondaires liés à l'utilisation de ces substances.



J. LEMALE

Service de gastroentérologie
et nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

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.

réalités PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES CAS CLINIQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE

DOSSIER : DÉPISTAGE AU CABINET

DOSSIER : REMISE EN CAUSE DE NOS CERTITU...

réalités n° 214
PÉDIATRIQUES

Le dossier :
Urgences ophtalmopédiatriques

Le billet de A. Bourillon
Les carences en zinc chez l'enfant
Aspects nutritionnels de l'allergie
aux protéines du lait de vache
Maladies génétiques à début pédiatrique :
maladie de Rendu-Osler

www.realites-pediatriques.com
La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Inscription
gratuite

DÉJEUNERS-DÉBATS

Salle Lulli – Niveau -1

Déjeuner-Débat – Jeudi 22 mars 2018

Actualités dans la prise en charge de l'Allergie aux Protéines du Lait de Vache

Modérateur : P. Tounian, Paris

- Peut-on accélérer la guérison de l'APLV? *E. Bidat, Boulogne-Billancourt*
- Œsophagite à éosinophiles: état des lieux en 2018
et prise en charge chez l'enfant *J. Lemale, Paris*
- Questions/Réponses

Organisé avec le soutien de



12 h 45
–
14 h 00

Déjeuner-Débat – Vendredi 23 mars 2018

“Bu, Reflux, Abus?”

Modérateur : P. Tounian, Paris

- Le reflux: diagnostiquer, traiter, ignorer? *O. Mouterde, Rouen*
- Une consultation en connexion avec les parents *M. Bellaïche, Paris*
- Session d'échanges avec la salle

Organisé avec le soutien de



12 h 45
–
14 h 00

VACCINÉ ET PROTÉGÉ CONTRE LA MÉNINGITE B



BEXSERO

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

Le 1^{er} vaccin à large spectre contre le méningocoque B**

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.⁽¹⁾ La vaccination par Bexsero est recommandée par le Haut Conseil de Santé Publique uniquement chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoque et dans les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (épidémies, grappes de cas).⁽²⁾ L'utilisation du vaccin Bexsero dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France n'est pas recommandée et pas remboursable.

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (www.ansm.sante.fr).

* Prix décerné par un jury - ** AMM obtenue le 14/01/2013 - 1. RCP Bexsero - 2. Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero - 25 octobre 2013. www.hcsp.fr



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