

réalités

■ Mensuel
Novembre 2018

n° 225

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2018 ?

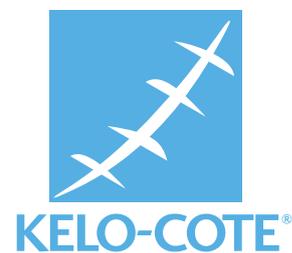
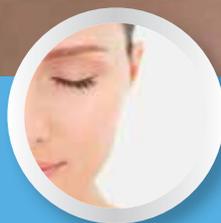


PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CICATRICES HYPERTROPHIQUES ET CHÉLOÏDES



Une belle
cicatrice est
une cicatrice
qui s'oublie

EXISTE EN GEL, GEL UV ET SPRAY



Appliquer en couche mince 2 fois par jour.
Plus d'informations sur : www.kelocote.fr

Ce dispositif Médical de classe I est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE.
Lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur les fiches produits.
Fabricant : Advanced Bio-Technologies, USA.
CE Représentant autorisé : Alliance Pharma S.r.l., Italie.

 ALLIANCE



20^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Pour cette 20^e édition, les JIRP vous proposent
2 journées exceptionnelles sur le thème

20 ans, 20 temps forts

sous la présidence du
Professeur Jean-François MATTEI

JEUDI 28 ET VENDREDI 29 MARS 2019

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

Inscriptions en ligne :
www.realites-pediatriques.com
www.jirp.info



JEUDI 28 MARS 2019
20 ANS, 20 TEMPS FORTS

Sous la présidence du Pr J.-F. MATTEI

8 h 30 – 12 h 30	Mises au point interactives	
	→ Handicap chez l'enfant: quel rôle pour le pédiatre ?	<i>B. Chabrol</i>
	→ Portage des agents infectieux pathogènes: un bien ou un mal ?	<i>E. Grimprel</i>
	→ Tout savoir sur le calcium et la vitamine D	<i>A. Linglart</i>
	Conférence inaugurale	
	→ Révisions des lois de bioéthique: quels enjeux pour le pédiatre ?	<i>J.-F. Mattei</i>
	Discussion générale	
	Mises au point interactives	
14 h 00 – 17 h 30	→ Dysmorphologie en clinique pédiatrique de ville	<i>S. Lyonnet</i>
	→ Le pédiatre face au médico-légal	<i>D. Devictor</i>
	→ S'épanouir à l'école: une idée folle ?	<i>O. Revol</i>
	Questions flash	
	→ Suspicion d'allergie médicamenteuse: quand explorer et jusqu'où ?	<i>G. Pouessel</i>
	→ Projet d'accueil individualisé pour allergie: pour qui et comment ?	<i>G. Pouessel</i>
	→ Pourquoi ne faut-il pas demander de bilan hormonal systématique chez l'enfant obèse ?	<i>E. Giabicani</i>
	→ Retard de croissance staturale: quand s'inquiéter ?	<i>E. Giabicani</i>
	→ Puberté précoce: comment ne pas se tromper ?	<i>E. Giabicani</i>
	→ Biothérapies: de nouveaux traitements pour le psoriasis et l'eczéma ?	<i>E. Mahé</i>
→ Pelade, vitiligo, Verneuil: comment ne pas les méconnaître ?	<i>E. Mahé</i>	
→ Coprologie: comment s'y retrouver ?	<i>M. Bellaïche</i>	
→ Gastrite à <i>Helicobacter pylori</i> : comment éviter les diagnostics par excès ?	<i>M. Bellaïche</i>	
→ Corps étrangers digestifs: lesquels extraire ?	<i>M. Bellaïche</i>	
17 h 30 – 18 h 00	Questions aux experts	
	Tous les experts présents sont réunis et répondent à chaud aux questions de la salle	

VENDREDI 29 MARS 2019
20 ANS, 20 TEMPS FORTS

Sous la présidence du Pr J.-F. MATTEI

8 h 30 – 12 h 30	Mises au point interactives	
	→ Purpura rhumatoïde : quels pièges éviter ?	<i>T. Ulinski</i>
	→ Le pédiatre face à l'œil rouge	<i>D. Bremond-Gignac</i>
	→ Autoinflammation et immunité innée	<i>I. Koné-Paut</i>
	→ Alimentation du prématuré au retour au domicile	<i>J.-C. Picaud</i>
	→ Neurosciences et psychanalyse	<i>C. Jusselme</i>
	Discussion générale	
14 h 00 – 17 h 45	Questions flash	
	→ HTA idiopathique de l'enfant : pas si rare ?	<i>T. Ulinski</i>
	→ Strabisme précoce : lesquels prendre en charge ?	<i>D. Bremond-Gignac</i>
	→ Pourquoi craindre davantage les carences que les excès protéiques chez le nouveau-né ?	<i>J.-C. Picaud</i>
	→ Maladie de Kawasaki : quels pièges éviter ?	<i>I. Koné-Paut</i>
	→ Souffle cardiaque : comment s'assurer de son caractère anorganique ?	<i>A. Chantepie</i>
	→ Douleurs thoraciques : quand demander un avis cardiologique ?	<i>A. Chantepie</i>
	→ Qu'est-ce que le syndrome de tachycardie orthostatique paroxystique (STOP) ?	<i>A. Chantepie</i>
	→ Inégalité des membres inférieurs : quand s'inquiéter ?	<i>P. Mary</i>
	→ Scoliose : lesquelles opérer ?	<i>P. Mary</i>
	→ Asthme : sous ou sur-diagnostiqué ?	<i>B. Delaisi</i>
	→ Maigreur constitutionnelle : quand y penser et que faire ?	<i>P. Tounian</i>
17 h 45 – 18 h 30	Questions aux experts	
	Tous les experts présents sont réunis et répondent à chaud aux questions de la salle	

NovoRapid® fait pour eux

un contrôle au quotidien

Largement utilisé,
cliniquement prouvé
pour une grande diversité
de patients diabétiques
dès l'âge de 1 an



Retrouvez l'essentiel de NovoRapid®

NovoRapid® est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.

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

Grossesse / Allaitement :

Il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse ⁽¹⁾.

L'insulinothérapie par insuline aspartate de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la posologie de NovoRapid® ⁽¹⁾.

Patients âgés :

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la posologie de l'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients âgés ⁽¹⁾.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an et plus, NovoRapid® peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. En particulier chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire, des activités physiques et du taux de sucre dans le sang afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. ⁽¹⁾

(1) RCP NovoRapid®

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



Code : FR/NR/0918/0260 - Septembre 2018
Visa : 17/01/61232223/PM/002

NovoRapid®
(insuline aspartate)



■ Billet du mois

Des mots et Démos : du jargon des mots

Extraits choisis d'un récent programme de "réformes scolaires";



A. BOURRILLON

Des mots : les enfants devront être soumis à des épreuves de "*vigilance orthographique*" (traduction : dictée) qu'ils s'appliqueront à assurer avec "*un outil scripteur*" (traduction : stylo) qui leurs permettront de maîtriser "*le tracé normatif des lettres*". Les parents, "*géniteurs d'apprenants*" (vraie ou fausse perle du document) devront informer les enseignants à propos des capacités de leurs enfants à jouer avec "*un référentiel bondissant*" (traduction : ballon) et à se déplacer de façon autonome "*en milieu aquatique profond standardisé*" (traduction : piscine).

Démos (Dispositif d'Éducation Musicale et Orchestrale à vocation Sociale) est un projet initialement conduit en Île-de-France par la Philharmonie de Paris puis mis en œuvre progressivement dans l'ensemble du territoire national.

Cette remarquable réalisation est destinée à permettre à des enfants âgés de 7 à 12 ans n'ayant jamais eu cette opportunité d'apprendre ou de pratiquer un art musical. Ils sont réunis progressivement en orchestres symphoniques, et encadrés pendant trois ans par des musiciens professionnels et des animateurs du champ social, ils découvrent ainsi le plaisir de se familiariser à la Musique et se voient confier un instrument pendant toute la durée du projet.

Comment ne pas sourire, en assistant à leurs premières rencontres, et à ces multiples questions posées, tous doigts levés...

Qu'est-ce qu'un archet ? Pourquoi du crin blanc ? Pourquoi pas noir ?

Quel est le plus grand "Musicien" ?

Mozart était-il américain ? ...

La moitié de ces enfants pourra poursuivre un apprentissage musical jusqu'à son terme et intégrer un orchestre.

Les analyses de leurs performances ont montré qu'une telle formation avait permis de développer chez eux de grandes capacités d'attention, de concentration, un goût de l'effort, d'acquiescer un haut niveau de confiance en eux-mêmes et le respect des autres.

Futurs adultes, ils seront sans doute s'abstenir de ces tapages nocturnes qu'un récent rapport de la ville de Paris recommande d'éviter en "*adoptant une attitude résolument positive et solidaire face à la pratique des loisirs nocturnes de ses proches...*"

Et Mozart, interrogeront les enfants ignorants de ces jargons ?

Mozart jettera encore longtemps dans leurs yeux les étoiles de leurs rêves...



UNE DOUBLE EXIGENCE POUR UNE DOUBLE QUALITÉ

Respect rigoureux des exigences réglementaires

infantile  biologique



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

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

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

*La formule Optima est légèrement acidifiée par du bifidus

Document strictement réservé aux professionnels de santé

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. Joussetme, 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

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0122 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 4^e trimestre 2018



Novembre 2018 #225

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2018 ?

➔ LE BILLET DU MOIS

9 Des mots et Démos :
du jargon des mots
A. Bourrillon

53 Quoi de neuf
en pneumologie pédiatrique ?
J. Pautrat

59 Quoi de neuf
en dermatologie pédiatrique ?
H. Aubert

➔ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

13 Quoi de neuf en vaccinologie
et infectiologie ?
E. Grimprel

21 Quoi de neuf en gastroentérologie ?
J.-P. Olives

28 ORL pédiatrique :
quoi de neuf en 2018 ?
N. Leboulanger

31 Quoi de neuf
en nutrition pédiatrique ?
P. Tounian

39 Quoi de neuf en allergologie ?
G. Dutau

47 Quoi de neuf
en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier

➔ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

65 Persistance de lésions séquellaires
un an après un traumatisme crânien
modéré

Atteinte intestinale révélant
une maladie de Kawasaki
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 64.

Image de couverture : © LTDDean/shutterstock.com.

UNE VACCINATION HEXAVALENTE OPTIMISÉE : SERINGUE PRÉ-REPLIE ET SYSTÈME « LUER-LOCK »

Contient 5 composants coquelucheux acellulaires, et le polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b conjugué à une protéine méningococcique (PRP-OMPc)¹

Combinaison d'antigènes issus de vaccins déjà commercialisés en Europe et/ou aux Etats-Unis¹

Profil de tolérance générale similaire à celui du vaccin comparateur¹

Administration sécurisée et facilitée grâce au système « luer-lock » et la seringue pré-remplie^{1,2}

Indications :

Vaxelis[®] (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). L'utilisation de Vaxelis[®] doit se faire conformément aux recommandations officielles.²

Place dans la Stratégie thérapeutique :

Vaxelis[®] peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.³

Recommandations générales :

La vaccination des nourrissons comporte deux injections à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Pour plus d'information veuillez consulter le calendrier vaccinal disponible sur <http://solidarites-sante.gouv.fr/>.⁴

Contre-indications :

- antécédents de réaction anaphylactique après une précédente administration de Vaxelis[®] ou d'un vaccin contenant les mêmes composants ou constituants,
- hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients, ou à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B),
- encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche ou en cas de troubles neurologiques non contrôlés ou d'épilepsie non contrôlée.²

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, en particulier pour toutes les mises en garde, précautions d'emploi, interactions et l'ensemble des effets indésirables rapportés, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales et la recommandation vaccinale pour l'utilisation de Vaxelis[®] ³ sur www.has-sante.fr

Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (extrait) :

- L'administration de Vaxelis[®] doit être différée chez les enfants traités par immunosuppresseur ou ayant une immunodéficience ou souffrant d'une maladie aiguë modérée à sévère, avec ou sans fièvre.
- La décision d'administrer Vaxelis[®] doit être soigneusement évaluée en cas de fièvre $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ non attribuable à une autre cause identifiable, de collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyperactivité), de pleurs persistants pendant une durée ≥ 3 heures survenant dans les 48 heures après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse ou de convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse.²

Principaux effets indésirables :

Effets indésirables les plus fréquents :

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

- Diminution de l'appétit, somnolence, vomissements, cris, irritabilité, fièvre.
- Au site d'injection : Erythème, douleur, gonflement.

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

- Diarrhée.
- Au site d'injection : Ecchymose, induration, nodule.²

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

1. European Medicines Agency. Assessment report Vaxelis[®]. MA/CHMP/72003/2016 – 17 décembre 2015.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit Vaxelis[®].

3. HAS. Avis de la commission de transparence Vaxelis[®] – 11 octobre 2017.

4. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf Consulté le 13 Février 2018.

5. HAS. Recommandations vaccinales : Utilisation du vaccin hexavalent Vaxelis[®] pour la vaccination des nourrissons – Octobre 2017.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



E. GRIMPREL

Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

L'année 2018 aura été celle de l'extension de l'obligation vaccinale en France, dont il faut analyser l'impact et préparer l'avenir en poursuivant l'effort de rétablissement de la confiance de notre population en la prévention vaccinale. Elle aura été également celle des bilans de nos incapacités et la confirmation du formidable succès des campagnes vaccinales bien menées ailleurs dans le monde. Elle aura également été celle de l'évaluation de nos pratiques, condition indispensable au progrès notamment en thérapeutique antibactérienne.

Vaccinologie

1. L'obligation vaccinale maintenue et élargie en France : un premier bilan

Le 1^{er} janvier 2018 était mise en place en France l'extension de l'obligation vaccinale à l'issue d'un long et difficile débat. Rappelons que la situation de la France avec la cohabitation de 3 vaccins obligatoires et de 8 vaccins recommandés n'était plus tenable [1]. Si l'idéal était de supprimer toute obligation comme dans d'autres pays européens, le climat de forte réticence vis-à-vis de la vaccination qui régnait en France, largement soutenu par les lobbys anti-vaccinaux et relayé par les médias et les réseaux sociaux, rendait ce projet irréaliste et dangereux. L'extension transitoire était donc la seule issue possible et la décision de notre ministre, Agnès Buzyn, a été saluée par la quasi-totalité des sociétés savantes et des syndicats médicaux. Une seule société, le

Collège national des généralistes enseignants, s'était exprimée *via* son conseil scientifique contre cette décision, estimant qu'il s'agissait d'une "mauvaise stratégie" qui ne "réglerait pas le problème de l'insuffisance de couverture vaccinale", risquait d'être "contre-productive, et de renforcer la défiance d'une partie de la population" et de "compliquer le travail des médecins qui vaccinent" [2-3]. Le premier bilan, plus de 6 mois après la mise en place de la mesure ne confirme pas ces craintes, au contraire.

Une enquête menée par InfoVac auprès de 349 pédiatres et 329 généralistes en juin-juillet 2018 a été présentée le 12 octobre 2018 aux Journées de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire [4]. Les résultats sont clairs : 59 % des pédiatres et 39 % des généralistes estiment que cette mesure a facilité la vaccination dans leur cabinet et 2,4 % et 5,8 % seulement que cela l'a compliquée. Par ailleurs, seulement 24 % des pédiatres et 33 % des généralistes indiquent que les parents posent plus de questions et 34 % et 16 % disent qu'ils en posent moins. Enfin, pour 53 % des pédiatres et 43 % des médecins généralistes, les parents hésitants sont plus faciles à convaincre et, pour seulement 5,5 % et 8 %, sont plus difficiles à convaincre.

Les premières données de couverture vaccinale (CV) issues de l'enquête Vaccinoscopie (Institut des mamans) montrent une augmentation de la couverture vaccinale chez le nourrisson de 6 à 8 mois pour les vaccins hexavalents

(CV à 96,8 %, soit une augmentation de 8,1 % pour la valence hépatite B), et les vaccins méningococciques C (CV passée de 43 % en 2017 à 74,2 % pour les 6 premiers mois de 2018) [5]. Une augmentation de CV a également été observée par Santé Publique France en dehors du nouveau périmètre de l'obligation (rattrapage vaccinal) pour la vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole et Papillomavirus [6]. S'il est bien entendu encore trop tôt pour mesurer l'impact durable de cette mesure, ces premiers résultats montrent l'arrêt de l'effritement continu à la baisse des couvertures vaccinales observé en France depuis 2016.

2. Second bilan : mortalité et séquelles indues par défaut de vaccination

Une étude récente réunissant deux équipes d'Inserm et quatre services de réanimation pédiatrique et néonatale de la région ouest en France a évalué le nombre de décès et de séquelles sévères qui auraient pu être évités par l'application du calendrier vaccinal chez l'enfant entre 2009 et 2014 [7].

Pour cela, les auteurs ont recherché de façon prospective et systématique tous les

L'année pédiatrique

enfants de 1 mois à 16 ans qui sont décédés avant l'admission ou ont été admis en unité de soins intensifs pour une infection bactérienne communautaire sévère. Pour cette seule région, on comptabilise pendant la période de l'étude 124 nourrissons et enfants (âge médian : 26 mois) atteints d'infection invasive méningococcique sérogroupée (n = 75) ou d'infection pneumococcique sévère (n = 49). Parmi eux, on recense 20 décès (16 %) et 12 enfants atteints de séquelles graves (10 %).

Les résultats sont édifiants puisque les cas préventibles par la vaccination représentent 18 infections sur 124 (15 %, IC 95 % : 9, 22), 5 décès sur 20 (25 %, IC 95 % : 9, 49) et 3 séquelles graves sur 12 (25 %, IC 95 % : 0, 54). Les schémas vaccinaux méningococcique C conjugué et pneumococcique conjugué (7 puis 13-valent) étaient incomplets pour au moins un de ces deux programmes de vaccination chez 61 % des enfants (71/116). Ainsi, la vaccination aurait pu éviter un quart des décès et séquelles graves dans cette région. Peu d'actions de prévention simple sont aussi efficaces...

3. La vaccination HPV prévient les cancers invasifs liés aux papillomavirus humains : la première confirmation

Un des principaux arguments utilisés par les opposants à la vaccination HPV en France, incluant certains médecins, était que le vaccin n'avait pas démontré son efficacité sur la prévention du cancer invasif du col utérin. Cet argument était malhonnête et spécieux puisqu'en effet il faut environ une dizaine d'années pour que l'infection dégénère au stade de cancer invasif et le recul n'était alors pas encore suffisant pour l'affirmer bien que toutes les études d'efficacité jusqu'à ce jour démontraient un impact spectaculaire de la vaccination sur la réduction des lésions précancéreuses en particulier de haut grade. Le temps est venu pour clore définitivement cet argumentaire puisque, pour la première fois, une étude finlandaise montre un réel impact [8].

Cette étude longitudinale effectuée sur les données du registre finlandais a surveillé 9529 jeunes filles vaccinées entre 14 ans et 19 ans et comparé leur évolution à 17838 jeunes filles non vaccinées avec l'un des deux vaccins disponibles à l'époque, bivalent et tétravalent. Aucun cancer invasif lié à l'HPV n'a été observé dans le groupe vacciné par opposition à 10 cancers dans le groupe non vacciné (huit cancers du col utérin, un cancer oropharyngé et un cancer de la vulve). Ces résultats attribuent une efficacité clinique de 100 % et sont statistiquement significatifs avec certes un intervalle de confiance large (IC 95 % : 16-100) compte-tenu des effectifs réduits. Aucune différence n'a été observée pour les cancers non liés à l'HPV.

La journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire a également rapporté les dernières études d'efficacité en vie réelle dans les pays qui ont su mettre en place une vaccination avec une couverture vaccinale élevée [4]. Selon les études et les pays, une réduction de 80 à 90 % de la prévalence des quatre virus oncogènes (6, 11, 16 et 18) est observée ainsi qu'une réduction de 46 à 75 % des lésions de haut grade. Une étude Cochrane rassemblant 26 essais portant sur plus de 73 000 femmes vaccinées montre que globalement, la vaccination réduit les lésions de haut grade liées aux HPV vaccinaux de façon très importante la faisant passer de 164 pour 10 000 à 2 pour 10 000 sujets vaccinés. Enfin, la bonne tolérance des vaccins est confirmée sur un effectif de plus de 270 millions de doses distribuées dans le monde pendant 10 années d'utilisation. Aucune association n'a été démontrée à ce jour entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes ainsi que de ces curieux syndromes appelés "syndrome douloureux régional complexe", ou "tachycardie posturale orthostatique".

4. Tolérance de la vaccination méningococcique B au Royaume-Uni

La vaccination protéique méningococcique B protéique (vaccin

4CMenB – Bexsero) a été mise en place au Royaume-Uni en 2015 chez le nourrisson selon un schéma de primo-vaccination à 2 doses (8 semaines et 16 semaines) puis rappel à 1 an. Comme c'est la règle au Royaume-Uni, la campagne de vaccination a été remarquablement bien mise en place et a abouti rapidement (en une année) à des couvertures vaccinales très élevées (95,8 % après 1 dose et 87,8 % après 1 dose de primo vaccination chez le nourrisson de moins de 6 mois avec une efficacité de la primovaccination estimée supérieure à 82 % chez le nourrisson).

Les autorités anglaises rapportent maintenant les données de surveillance concernant la tolérance du vaccin à partir de leur système passif de déclaration d'effet indésirable (*Yellow Card*) commun aux professionnels de santé et à la population (déclaration par voie postale, internet et smartphone) auxquelles s'ajoutent les données de pharmacovigilance issues des industriels [9].

Pendant la période comprise entre le 1^{er} septembre 2015 et le 31 mai 2017, plus de 3 millions de doses de vaccin ont été administrées sur une population de 1,29 millions d'enfants âgés de 2 à 18 mois. Les autorités ont recommandé l'administration prophylactique de paracétamol pour les deux doses de primovaccination à 8 et 16 semaines compte tenu de la réactogénicité observée en co-administration avec les autres vaccins du calendrier au cours des études cliniques. Les effets indésirables rapportés en population générale ont été comparés aux symptômes attendus (ratio observé/attendu, ajusté sur l'âge). Pendant cette période, 902 effets indésirables suspectés ont été déclarés, parmi eux, 366 correspondaient à des réactions locales (41 %) et 364 à de la fièvre (40 %) et 160 réactions locales correspondaient à un nodule persistant au site d'injection sans autre symptôme associé.

Des effets suspectés plus rares ont été rapportés tels que 55 crises convulsives

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/FIT/0001/17b -17/07/68652265/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 04 44

Fax : 01 39 17 04 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00



Dès 1 an**

Flixotide

PROPIONATE DE FLUTICASONNE

Aérosol-doseur 50 µg - Diskus 100 µg

Parten'Air pour la vie

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



L'année pédiatrique

(ratio O/A = 0,13 ; IC 95 % : [0,10-0,17]), trois syndromes de Kawasaki (ratio O/A = 1,40 ; IC 95 % : [0,29-4,08]), et trois cas de mort subite du nourrisson (ratio O/A = 0,44 ; IC 95 % : [0,12-1,14]). Aucun excès de notification de ces symptômes n'a été ainsi observé (ratio O/A < 1).

Les analyses écologiques ont révélé des taux de saisie similaires dans les 7 jours suivant une vaccination de routine entre les périodes précédant et suivant l'introduction de la vaccination Bexsero, avec des ratios de taux d'incidence de 1,30 (IC 95 % : [0,65-3,00]) à l'âge de 2 mois, 1,53 (IC 95 % : [0,49-4,74]) à l'âge de 4 mois et 1,26 (IC 95 % : [0,69-2,32]) à l'âge de 12 mois.

5. La campagne de vaccination grippe 2018 : les vaccins tétravalents

Cette année, et pour la première fois, des vaccins grippaux injectables tétravalents seront disponibles chez l'enfant. Ils contiennent une seconde souche de type B et ont donc un intérêt potentiel en couvrant mieux les différentes souches circulantes chaque hiver. Rappelons que l'an dernier l'efficacité du vaccin trivalent était restée modeste du fait de la circulation d'une souche B non incluse dans le vaccin. Deux des vaccins disponibles ont une AMM pédiatrique, dès l'âge de six mois (Fluarix tetra® et Vaxigrip tetra®), le troisième vaccin n'a obtenu d'AMM qu'à partir de 18 ans, faute d'étude disponible (Influvac tetra®). Avec ces vaccins, l'administration d'une demi-dose n'est pas recommandée avant l'âge de 3 ans. Les arguments de tolérance qui sous-tendaient cette recommandation n'étaient pas réellement fondés. En revanche, persiste la nécessité d'administrer deux doses à un mois d'intervalle lors de la première année de vaccination de l'enfant avant 8 ans.

Enfin et malheureusement, le vaccin nasal atténué tétravalent (Fluenz Tetra®) ne sera toujours pas disponible cet hiver en France. C'est fort dommage car ce vaccin avait démontré une efficacité nettement supérieure chez l'enfant

de plus de 2 ans par rapport aux vaccins injectables et ce, au moins pendant les premières années de vie.

Infectiologie

1. Traitement des infections urinaires à bactérie E-BLSE et amikacine IV

L'observatoire pédiatrique national des pyélonéphrites (infections urinaires fébriles) à entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) a été créé par le réseau GPIP/ACTIV regroupant 24 centres pédiatriques (services de pédiatrie et d'urgence) et leurs services de microbiologie répartis sur 6 régions en France (Île-de-France, Hauts-de-France, Pays de la Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Normandie, Provence-Alpes-Côte d'Azur). Les premiers résultats portant sur la période comprise entre mars 2014 et mars 2017, ont été publiés [10] et colligent 301 patients d'âge médian de 1 an (IQR 0,02 ± 17,9) dont 44,5 % étaient des garçons. La notion d'infection urinaire antérieure était retrouvée dans 27,3 % des cas et de malformation urinaire dans 32,6 % des cas.

L'utilisation récente d'antibiotiques est le principal facteur associé à une infection à E-BLSE suivie par une hospitalisation antérieure et des antécédents de voyage. Avant les résultats de l'antibiogramme, les antibiotiques les plus prescrits étaient les céphalosporines de troisième génération PO ou IV (75,5 %). Seuls 13 % et 24 % des enfants ont reçu de l'amikacine en monothérapie pour le traitement empirique ou définitif, alors que 88,7 % des enfants avaient des isolats sensibles à l'amikacine permettant d'éviter l'exposition à un antibiotique plus sélectionnant comme une céphalosporine de troisième génération, une quinolone ou un carbapénème.

Au total, 23,2 % des enfants ont reçu des carbapénèmes en thérapie empirique et/ou définitive alors que dans 97,3 % des cas, une alternative aux carbapé-

nèmes était possible (notamment l'amikacine). Le cotrimoxazole (24,5 %), la ciprofloxacine (15,6 %) et l'association clavulanate ± céfixime (31,3 %) ont été les options orales les plus fréquemment prescrites après l'obtention de l'antibiogramme. Seulement 1,3 % avaient un traitement efficace existant autre que les carbapénèmes sans option de traitement oral (résistant au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine/acide nalidixique et à la combinaison AC-céfixime > 1 mg/L MIC). Enfin, le délai d'apparition de l'apyrexie et la durée du séjour à l'hôpital ne différaient pas selon que l'antibiothérapie initiale choisie était ou non adaptée.

Ainsi, l'amikacine se confirme comme le choix empirique le plus adapté pour la prise en charge thérapeutique hospitalière ou ambulatoire des pyélonéphrites aiguës du nourrisson (à risque ou non de E-BLSE). Son usage est la règle au CHI de Créteil depuis plusieurs années et l'équipe médicale a récemment rapporté son expérience par une étude descriptive monocentrique rétrospective réalisée pendant 20 mois [11]. Les données de 151 patients dont 90 cas classés comme infection urinaire fébrile certaine ou hautement probable ont été analysées (âge médian 3,3 ans). *Escherichia coli* a été retrouvé dans 89 cas. Chez tous les patients, la fièvre a été résolue dans les 72 heures suivant le début du traitement par amikacine et seulement 5,3 % des enfants restaient fébriles après 48 heures. La durée moyenne du traitement à l'amikacine était de 3,05 ± 0,13 jours avant le début du traitement par voie orale (guidé par un test de sensibilité aux antibiotiques). La monothérapie à l'amikacine IV se confirme comme étant efficace et sûre pour la prise en charge initiale des pyélonéphrites aiguës chez l'enfant.

2. Baisse des prescriptions d'antibiotiques : impact des recommandations du GPIP

Une étude multicentrique prospective a été conduite à partir de 7 services d'urgences pédiatriques français dans l'objectif

Traitement continu de l'asthme dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur B2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur B2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».

OU

- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par B2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il y a du contrôle dans l'air

FRSE0028/17a - 1.8.01/615721.65PM/001 - Avril 2018 © 2018 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

N° : 01 39 17 84 44

www.dgk.com

Du lundi au vendredi

de 9h00 à 18h00



ASTHME
Dès 4 ans

SERETIDE
propionate de fluticasone/salmétérol
Parten'Air pour la vie



SERETIDE est disponible sous plusieurs dosages : SERETIDE DISKUS 100 µg/50 µg/dose ; SERETIDE DISKUS 250 µg/50 µg/dose ; SERETIDE DISKUS 500 µg/50 µg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose ; SERETIDE 50 µg/25 µg/dose ; SERETIDE 125 µg/25 µg/dose ; SERETIDE 250 µg/25 µg/dose suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse.

L'année pédiatrique

d'évaluer l'impact des recommandations nationales d'antibiothérapie des infections respiratoires aiguës en pédiatrie publiées en 2011. Entre novembre 2009 et octobre 2014, plus de 2 242 000 patients atteints d'infection respiratoire aiguë ont été inclus. Cette période d'analyse a permis d'observer les changements de prescription entre les périodes précédant et suivant les recommandations. Les résultats montrent une baisse significative et importante des prescriptions d'antibiotiques entre 2009 et 2014, à hauteur de 31 %. Ceci représente un total de plus de 13 000 prescriptions évitées. Plus intéressant encore est la diminution de fréquence de 66,5 % à 9,3 % des prescriptions d'antibiotiques à large spectre comme les céphalosporines injectables et orales au profit de l'amoxicilline, molécule actuellement recommandée [12].

3. Peut-on réduire la durée de traitement antibiotique des infections pulmonaires communautaires chez l'enfant ?

Réduire la pression de sélection antibiotiques est devenu une priorité de santé publique en France comme dans le reste du monde devant la montée des résistances des bactéries responsables d'infections communautaires et hospitalières. Ceci passe par la non prescription d'antibiotiques dans les situations où celui-ci n'est pas nécessaire mais également par la réduction de la durée du traitement lorsque cela est possible. Cela nécessite que les études soient effectuées montrant la sécurité et l'efficacité des traitements courts. Peu d'études ont été réalisées en pédiatrie sur ce sujet. Ceci a pu être démontrée pour la réduction de 10 à 5 jours de traitement par amoxicilline dans les angines à streptocoque A chez l'enfant. Par contre, chez le nourrisson atteint d'otite moyenne aiguë purulente, la durée d'antibiothérapie doit réellement être de 10 jours sous peine de s'exposer un risque d'échec ou de récurrence plus élevé. La question est posée pour les pneumonies et une seule étude à ce jour est disponible chez l'en-

fant. Cette étude prospective et randomisée a été réalisée chez le nourrisson et l'enfant de 6 mois à 5 ans présentant une pneumopathie alvéolaire suspectée d'origine pneumococcique devant une élévation des polynucléaires neutrophiles sanguins [13]. Le traitement était l'amoxicilline orale à la dose de 80 mg/kg en trois prises par 24 heures. Dans cette étude pilote, le taux de guérison était similaire, c'est-à-dire non statistiquement différent, selon que la durée de traitement était de 5 jours ou de 10 jours. En revanche, le risque d'échec était augmenté si la réduction baissait jusqu'à trois jours. Cette étude nécessite d'être reconduite afin de vérifier sa validité mais elle suggère dès à présent qu'en cas d'infection pulmonaire communautaire non compliquée chez l'enfant, un traitement oral de 5 jours réparti en 3 prises par jour devrait suffire.

4. Réduction des bactériémies du nourrisson après mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée

Une étude rétrospective récente a été conduite aux États-Unis dont l'objectif était de mesurer l'incidence des bactériémies chez le nourrisson et l'enfant fébriles de 3 à 36 mois et de comparer cette incidence avant et après la mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée 7- (VPC7) puis 13-valente (VPC13) [14]. L'étude rétrospective a été conduite en ambulatoire dans les "walk-in clinics" pédiatriques et aux urgences. Pendant la période d'étude comprise entre septembre 1998 et août 2014, plus de 57 000 hémocultures ont été réalisées. La mise en place de la vaccination pneumococcique conjuguée a entraîné une réduction de 93,3 % des bactériémies à pneumocoque, l'incidence baissant de 162/100 000 à 10/100 000 (post-VPC7) puis 3,5/100 000 (post-VPC13). Pendant ce temps, les bactériémies à *Escherichia coli*, à salmonelles et à staphylocoque doré ont représenté 77 % des bactériémies augmentant ainsi en pourcentage mais non en effectif. Le risque

aujourd'hui qu'un nourrisson fébrile sans foyer clinique documenté à l'examen clinique et après test urinaire à la bandelette réactive ait une bactériémie occulte à pneumocoque est devenu très faible.

5. Fièvre du nourrisson : toujours plus d'algorithmes

La mise en place d'algorithmes décisionnels incluant la clinique et quelques examens complémentaires simples comme la C-réactive protéine sérique ou le dosage sérique de la procalcitonine permettent aujourd'hui de réduire encore plus les antibiothérapies injustifiées dans les conditions de sécurité très acceptables [15]. Mais de nouvelles techniques biologiques complexes, sont en train d'apparaître comme par exemple des tests utilisant plusieurs biomarqueurs [16]. À l'heure de l'intelligence artificielle, la prudence reste de mise face à des "progrès" technologiques toujours plus séduisants. Comme toujours, un nouvel outil nécessitera un apprentissage studieux avant d'en acquérir la maîtrise et ces méthodes ne devront pas se substituer à l'approche clinique initiale qui restera indispensable dans ce domaine.

6. Que penser ou craindre des PCR syndromiques ?

Dans le même état d'esprit, on peut légitimement s'interroger aujourd'hui sur l'intérêt et l'utilisation des nouveaux outils diagnostiques biologiques moléculaires qui sont mis à notre disposition pour un diagnostic plus rapide d'infection bactérienne ou virale. Il s'agit essentiellement des PCR dite "syndromiques" ou multiplex PCR, utilisées désormais largement dans les hôpitaux mais également dans les laboratoires privés qui permettent sur un seul échantillon de faire en quelques heures une identification bactérienne ou virale sur un panel très étendu d'agents infectieux.

Ces examens permettent un rendu de résultat en quelques heures (2 à 4) et sont

vantés pour leur sensibilité et leur intérêt économique par la réduction potentielle des coûts thérapeutiques dans une prise en charge optimisée. Si aujourd'hui personne ne remet en cause l'intérêt d'un examen de ce type dans les infections neuro-méningées par exemple, celui-ci est beaucoup plus discutable pour les infections respiratoires et les infections digestives [17]. En effet, dans ces situations, le prélèvement biologique est issu d'un lieu non stérile et siège d'une colonisation multi-microbienne permanente.

Dans ces prélèvements, la détection par une méthode aussi sensible que la PCR ne permet pas de présumer de l'implication de l'agent bactérien dans la symptomatologie observée. Ainsi, il n'est pas rare de "diagnostiquer" des multi-infections respiratoires ou digestives (parfois à 2, voire 3 germes) sans pour autant savoir si l'un des agents infectieux identifié est réellement responsable de la pathologie observée. Ceci n'est pas trop grave en cas d'infection virale puisqu'il n'y a pas réellement d'option thérapeutique, mais cela est plus ennuyeux en cas d'infection digestive bactérienne ou parasitaire car un faux diagnostic de présomption peut conduire à décider d'une antibiothérapie totalement inutile.

Par exemple, que faire d'une PCR syndromique positive à salmonelle non typhoïdique (salmonelle dite mineure) en cas de diarrhée aiguë même fébrile ? Il est facile de prévoir que de nombreux patients seront désormais traités par antibiotiques alors que nos recommandations précisent que l'antibiothérapie n'est utile et donc recommandée pour ce type de pathogène qu'en cas de terrain à risque d'infection systémique comme le nourrisson de moins de trois mois, les sujets immunodéprimés ou drépanocytaires, ou l'enfant cliniquement septique [18]. Ici encore, c'est l'analyse sémiologique clinique attentive du patient qui doit permettre de juger de la décision thérapeutique et non pas un quelconque test rapide, ultra- voire trop sensible. Comme souvent, les Anglais

ont "tiré les premiers" en se positionnant contre l'utilisation en routine de ces méthodes au cours des infections digestives [19].

BIBLIOGRAPHIE

1. HCSP Haut conseil de santé publique. Avis relatif à la politique vaccinale et à l'obligation vaccinale en population générale (hors milieu professionnel et règlement sanitaire international) et à la levée des obstacles financiers à la vaccination. 13 mars 2013 et 6 mars 2014. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455>
2. https://abonnes.lemonde.fr/idees/article/2017/07/13/l-obligation-de-vaccination-risque-d-etre-contre-productive_5159826_3232.html?
3. SAINT-LARY O, RENARD V. Obligation de vaccination : la balance bénéfice/risque semble défavorable. *Le Quotidien du Médecin*. 23 novembre 2017. N° 9622. https://www.lequotidiendumedecin.fr/opinions/debat/2017/11/27/debats_855533
4. http://gpip.sfpediatrie.com/sites/default/files/u12550/jpipa_2018_a1_jgeg-def.pdf
5. COHEN R *et al.* Impact of mandatory vaccination extension on infant vaccine coverages: Promising preliminary results. *Med Mal Infect*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.004>
6. <https://www.apmnews.com/depeche/85883/325737/davantage-d-enfants-vaccinesen-2018-y-compris-parmi-ceux-non-vises-par-l-extension-de-l-obligation-vaccinale-ministere->
7. LUOSTARINEN T *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*, 2018;142:2186-2187.
8. BRYAN P *et al.* Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018;6:395-403.
9. MADHI F *et al.* Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS ONE*, 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190910>.
10. POEY N, MADHI F, BISCARDI S *et al.* Aminoglycosides monotherapy as first-line treatment for febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:1104-1107.
11. OULDALI N *et al.* Impact of Implementing National Guidelines on Antibiotic Prescriptions for Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric Emergency Departments: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis*, 2017;65:1469-1476.
12. GREENBERG D *et al.* Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:136-142.
13. GREENHOW TL *et al.* Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics*, 2017;139.
14. GOMEZ B *et al.* Validation of the Step-by-Step approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*, 2016;138.
15. SRUGO I *et al.* Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*, 2017;140:e20163453.
16. BINNICKER MJ. 2015. Multiplex molecular panels for diagnosis of gastrointestinal infection: performance, result interpretation, and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol*, 53:3723-3728.
17. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
18. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg26/resources/integrated-multiplex-pcr-tests-for-identifying-gastrointestinal-pathogens-in-people-with-suspected-gastroenteritis-xtag-gastrointestinal-pathogen-panel-filmarray-gi-panel-and-faecal-pathogens-b-assay-pdf-1053693615301>
19. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg26/resources/integrated-multiplex-pcr-tests-for-identifying-gastrointestinal-pathogens-in-people-with-suspected-gastroenteritis-xtag-gastrointestinal-pathogen-panel-filmarray-gi-panel-and-faecal-pathogens-b-assay-pdf-1053693615301>

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

SYMBIOSYS

LE MICROBIOTE POUR LA VIE

BIFIBABY®

Bifidobacterium breve BR03 et B632



5 GOUTTES
PAR JOUR



DÈS LA NAISSANCE

SANS ALLERGÈNE, SANS ARÔME

BIFIBABY® est un complément alimentaire. Il ne doit pas se substituer à un mode de vie sain et à une alimentation variée et équilibrée.

Tenir hors de la portée des enfants. Ne pas dépasser la dose journalière conseillée. Lire l'étiquetage avant toute utilisation.

Liste des pharmacies sur www.SYMBIOSYS.com

BIOCODEX



S-BIF-18.27

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie ?

L'année 2018 a été riche en publications, séminaires et congrès. La Société Européenne de Gastroentérologie Hépatologie et Nutrition Pédiatrique a fêté ses 50 ans lors du congrès annuel à Genève. C'est l'occasion de revenir sur les nouveautés et les recommandations qui peuvent à la fois enrichir et simplifier notre pratique quotidienne.

Reflux gastro-œsophagien : le point en 7 questions

Un comité d'experts nord-américains et européens a publié des directives pour le diagnostic et la prise en charge du reflux gastro-œsophagien (RGO) de l'enfant [1]. En synthèse de cette revue très détaillée de 40 pages, les auteurs proposent une conduite à tenir, résumée à partir de 7 questions pratiques :

Question 1 : Quelle est la définition du RGO chez les nourrissons et les enfants ?

Question 2 : Comment distinguer les enfants présentant des régurgitations simples de ceux souffrant d'un RGO maladie ?

Question 3 : Quels examens complémentaires ont une valeur ajoutée pour le diagnostic de RGO ? (par rapport à l'histoire clinique et à l'examen physique)

Question 4 : Quelles mesures sont efficaces et sans danger pour la réduction des signes et des symptômes du RGO ?

Question 5 : Quels médicaments sont efficaces et sûrs pour la réduction des signes et des symptômes du RGO ?

Question 6 : Pour quels enfants doit-on recourir à une intervention chirurgicale ?

Question 7 : Quand et comment évaluer les nourrissons et les enfants ayant un RGO réfractaire au traitement médical ?

Les réponses :

1- Le RGO est défini comme le passage du contenu gastrique dans l'œsophage avec ou sans régurgitations et/ou vomissements. Le RGO est considéré comme pathologique lorsqu'il entraîne des symptômes invalidants ou des complications (sténose, œsophagite).

2- Les nourrissons qui ont des régurgitations fréquentes et/ou des vomissements répétés isolés ont le plus souvent un état floride voire un surpoids et ingèrent des quantités importantes de lait à chaque prise. Le RGO maladie est caractérisé par des signes généraux (inconfort, irritabilité, mauvaise prise de poids, refus alimentaire), digestifs (pyrosis, douleurs rétro-sternales ou épigastriques, hématemèse) et respiratoires (toux, sifflements, stridor, enrouement).

3- Le transit baryté œsogastroduodénal, l'échographie œsophagienne, la fibroscopie œsogastroduodénale, la manométrie et la scintigraphie œsophagiennes ne doivent pas être utilisées pour le diagnostic de RGO. Les examens d'imagerie doivent être utilisés uniquement pour la recherche d'anomalies anatomiques. L'endoscopie digestive haute avec biopsie doit être réservée au diagnostic d'œsophagite. La pH-métrie seule ou couplée à l'impédancemétrie, doit être indiquée pour rechercher un



J.-P. OLIVES

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

reflux acide, gazeux ou alcalin lors de symptômes atypiques ou extra-digestifs ou pour juger de l'efficacité d'un traitement anti-acide. Un essai thérapeutique par IPP pendant 4 à 8 semaines n'est pas recommandé pour un test diagnostique.

4- L'épaississement de l'alimentation est suggéré pour traiter les régurgitations et les vomissements répétés. La suralimentation doit être prévenue en réduisant le volume et/ou la fréquence des prises alimentaires. Les positions latérale ou ventrale avec la tête surélevée ne sont pas recommandées pendant le sommeil. Les massages, la phytothérapie et les probiotiques ne sont pas recommandés. Face à l'échec d'un traitement médical optimal chez le nourrisson, l'utilisation d'un hydrolysate extensif de protéines est suggéré pendant 2 à 4 semaines.

5- Les IPP sont le traitement de première intention de l'œsophagite peptique due au RGO. En cas de non disponibilité ou de contre-indication des IPP, l'utilisation des anti-H2 est suggérée. Pour les enfants présentant un RGO maladie avec

L'année pédiatrique

des symptômes typiques (pyrosis, douleurs rétrosternales), un traitement de 4 à 8 semaines avec des IPP est recommandé. Les IPP ne doivent pas être utilisés pour le traitement des pleurs incessants, des coliques et des régurgitations fréquentes des nourrissons en bonne santé. Il en est de même pour la toux et les sifflements sans relation avec un RGO. Le métoprolol, la dompéridone, le bethanéchol et l'érythromycine ne sont pas recommandés pour le traitement du RGO.

6- Les interventions chirurgicales anti-reflux (incluant la fundoplicature) sont suggérées pour les enfants ayant un RGO associé à des risques vitaux, à une atteinte neurologique, à une mucoviscidose ou résistant au traitement médical optimal. Les techniques per-endoscopiques de traitement du RGO par injection de polymères ou par radiofréquence ne sont pas conseillées chez l'enfant.

7- L'efficacité du traitement doit être évaluée après 4 à 8 semaines de non réponse à un traitement médical optimal. L'avis d'un gastroentérologue pédiatre doit être sollicité en cas de RGO réfractaire à un traitement bien conduit, pour les enfants qui ne peuvent être sevrés d'un traitement anti-acide et enfin face à des symptômes évoquant une pathologie digestive autre que le RGO.

Un nouveau regard sur les coliques du nourrisson

En référence aux critères de ROME IV, établis par un comité d'experts internationaux, les coliques du nourrisson sont classées dans le cadre des troubles fonctionnels intestinaux. Certains auteurs préfèrent la dénomination de crises inconsolables du nourrisson car rien ne prouve que ces pleurs soient causés par une douleur abdominale. Aucun antalgique n'a été démontré comme efficace pour calmer ces crises de pleurs [2].

Jusqu'à ce jour, les coliques du nourrisson étaient considérées comme liées à

des facteurs comportementaux et psychologiques, éventuellement associés à des facteurs favorisants digestifs (reflux gastro-œsophagien, allergie aux protéines du lait de vache, intolérance au lactose, dysmotricité intestinale). Une approche plus récente est en faveur du concept selon lequel les coliques infantiles seraient associées à une inflammation intestinale et à un déséquilibre du microbiote (dysbiose) qui aurait une incidence à la fois sur le développement et sur le fonctionnement du cerveau [2, 3]. Les relations "microbiote-intestin-cerveau" seraient au centre de la genèse des coliques du nourrisson.

Le microbiote intestinal est différent chez les enfants avec ou sans colique en termes de diversité et de colonisation bactérienne. La production de gaz pourrait être due à la présence plus abondante d'*Escherichia Coli* et de *Klebsiellas* retrouvée dans les échantillons de selles de nourrissons avec coliques ainsi que d'autres germes Gram négatif potentiellement pathogènes (*Serratia*, *Yersinia* et *Pseudomonas*). Les bifidobactéries (*Phylum Actinobacteria*) et les lactobacilles (*Phylum Firmicutes*) sont moins nombreux dans les selles des nourrissons avec des coliques [2].

Un taux bas d'acides biliaires dans la lumière intestinale est retrouvé dans les premiers mois de vie. L'immaturation de la muqueuse intestinale et du cycle entéro-hépatique en sont probablement responsables. Cette concentration insuffisante en acides biliaires favorise une hyperperméabilité intestinale, une prolifération bactérienne (principalement anaérobie) et une dysmotilité avec des contractions spasmodiques du colon.

Certains probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique en corrigeant la dysbiose, en diminuant l'inflammation intestinale et en modulant l'hypersensibilité viscérale. Huit méta-analyses convergent vers l'efficacité d'un probiotique issu du lait maternel : le *Lactobacillus reuteri DSM 17938*

(*L. reuteri Protectis*) [2,4]. La dernière étude portant sur 471 nourrissons conclut à l'efficacité spécifique du *Lactobacillus reuteri* dans les coliques avec une réduction moyenne de pleurs de 50 minutes par jour [5].

Un travail préliminaire mené chez 29 nourrissons montrait une diminution de la durée des pleurs au 3^e mois grâce à l'association de *Bifidobacterium breve* B632 et *Bifidobacterium breve* BR03 [6]. Il a été suivi par une étude plus conséquente chez 155 nouveau-nés qui ont reçu 5 gouttes quotidiennes pendant 90 jours de ces souches à 10⁸ CFU qui démontrait une diminution significative des troubles digestifs et une amélioration de la consistance des selles à 3 mois [7]. Cette formulation de deux souches de bifidobactéries est disponible en France depuis le début de l'année 2018, les retours obtenus semblent confirmer des résultats intéressants sur la prise en charge des coliques du nourrisson en ambulatoire.

Des recommandations pratiques et une mise au point sur la prise en charge des coliques du nourrisson ont été mises en ligne en 2018 sur le site internet du Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (<https://www.gfhnnp.org/recommandations-et-documents/>) [1].

Exploration de l'intestin grêle : capsule ou tuyau ?

L'endoscopie de l'intestin grêle reposait classiquement sur la vidéo-entérocapsule et l'entérocapsule chirurgicale. Ces approches ont été révolutionnées par le développement de la vidéocapsule endoscopique qui procure des images de bonne qualité de la totalité de l'intestin grêle dans des conditions de sécurité et d'emploi satisfaisantes. Depuis quelques années, l'entérocapsule à double ballon permet d'atteindre n'importe quelle lésion de l'intestin grêle. Ces techniques sont maintenant



BioGaia®

Lactobacillus reuteri Protectis®
(DSM 17938)

Pas de doute...

BioGaia® Gouttes !



Stilligoutte de 5 mL

5 gouttes/jour, en une seule prise

ACL : 6085595

PediAct



www.pediact.com



Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré. www.mangerbouger.fr

L'année pédiatrique

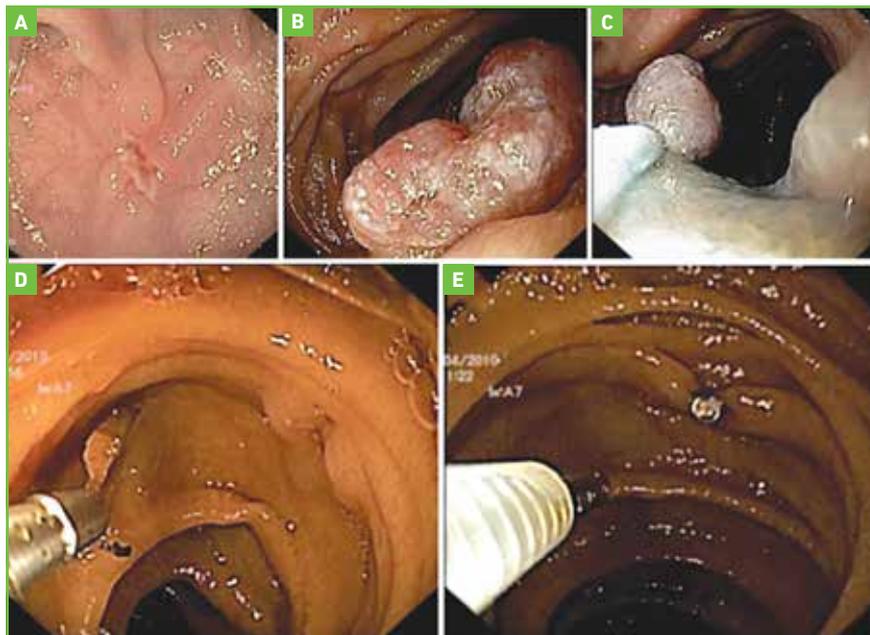


Fig. 1 : Entéroscopie. Ulcère hémorragique (A), polype pédiculé (B), polypectomie (C), angiodysplasie traitée par la pose d'un clip (D et E) [6].

et de gestes thérapeutiques tels que la polypectomie et la coagulation de lésions vasculaires. La stratégie d'exploration des hémorragies digestives inexpliquées s'articule autour de la vidéocapsule suivie de l'entéroscopie double ballon qui permet d'explorer le grêle inaccessible à l'endoscopie conventionnelle.

Un album photo pour caractériser la nature des selles

L'échelle de Bristol (BSFS) utilisée pour caractériser la consistance des selles chez l'adulte et le grand enfant n'est pas adaptée pour les nourrissons et les enfants qui n'ont pas acquis la propreté. Une nouvelle échelle appelée *Brussels Infant and Toddler Stool Scale* (BITSS) (fig. 2) a été développée pour cette

utilisées en pédiatrie. Compte tenu de la lourdeur de l'entéroscopie, sa mise en œuvre est simplifiée si elle est réalisée après que soit ingérée une vidéocapsule qui permet de voir et de situer la lésion pour réaliser ensuite des biopsies et traiter si nécessaire. Une revue de la littérature parue en 2018 rapporte l'analyse de 12 publications regroupant 367 entéroscopies [8]. D'une façon générale, l'examen est réalisable à partir de l'âge de 3-4 ans et/ou avec un poids égal ou supérieur à 14 kg. L'indication principale de l'entéroscopie double ballon est le saignement digestif d'origine indéterminée. Les lésions mises en évidence lors d'une entéroscopie sont essentiellement des angiodysplasies (70-80 %), des ulcères, des polypes (syndrome de Peutz-Jeghers, polypose adénomateuse familiale et syndrome de Lynch) (fig. 1), des tumeurs (rares) ou encore des lésions muqueuses en rapport avec la maladie de Crohn.

La méthode d'entéroscopie double ballon est une technique endoscopique qui a un très bon rendement diagnostique, elle permet la réalisation de biopsies

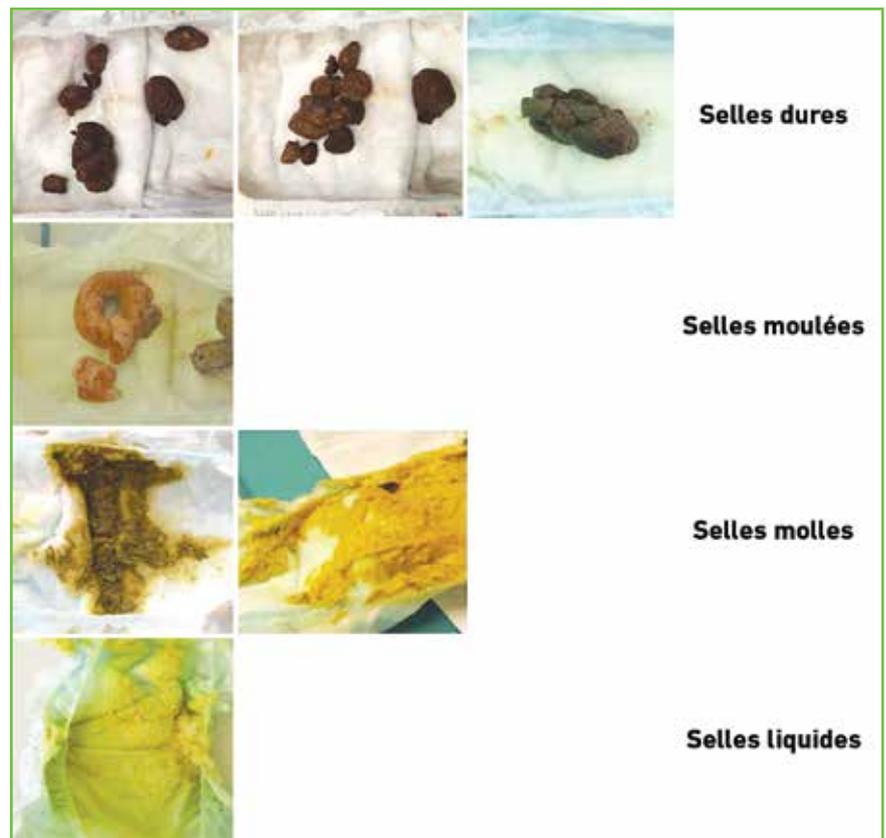


Fig. 2 : Échelle de Bruxelles. Classification des selles en fonction de leur aspect [7].

BABYBIANE *Imedia*

0-4
ans

La solution microbiotique pour la diarrhée aiguë à la dose efficace*

10 milliards de
Lactobacillus rhamnosus GG LA801
par sachet



* Selon les recommandations des Experts Français et Européens :
GFHGNP^{1,2} et ESPGHAN³⁻⁵

Pour les besoins nutritionnels des enfants
dès la naissance en cas de **DIARRHÉE AIGUË** :

- liée à la gastroentérite
- associée aux antibiotiques
- ou d'origine nosocomiale

Sous contrôle médical⁶

PiLeJe, la référence microbiotique.

25 ans d'expertise dans la sélection de souches microbiotiques.



Pour en savoir plus, contactez le service Médecins au 02 40 83 93 79

¹-Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques. <https://www.gfngnp.org/wp-content/uploads/2017/01/Fiche-recommandations-Diarrh%C3%A9esV3.pdf> 3. Société Européenne de Gastroentérologie, d'Hépatologie et de Nutrition Pédiatrique. 4. Guarino A. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPCN 2014; 59 :132 -152. 5. Szajewska H. et al. ESPGHAN Guidelines Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. JPCN 2016. 6- Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales. Sous contrôle médical. Photos non contractuelles. Groupe PiLeJe : 37 quai de Grenelle - 75738 Paris Cedex 15. Logistique et administratif : 7 rue des Deux Provinces St-Laurent-des-Autels 79270 Orée d'Anjou. PiLeJe- SAS au capital de 1190 400 RCS Paris B 950 450 452.

L'année pédiatrique

tranche d'âge à l'aide de 7 photographies de couches contenant des selles de nourrissons et d'enfants en bas âge [9]. Un groupe de travail constitué de parents, d'infirmières et de médecins a évalué la fiabilité de la cotation entre les différents observateurs. Au total, 2 462 observateurs de pays et de cultures différents ont participé : 1 181 parents (48,0 %), 624 infirmières (25,3 %) et 657 médecins (26,7 %). Au vu des résultats, les photographies ont été classées en 4 groupes : selles dures (regroupant les types 1 à 3 de l'échelle de Bristol), moulées (Bristol type 4), non moulées (Bristol types 5 et 6) et liquides (Bristol type 7). Selon ce nouveau système de catégorisation, l'attribution correcte pour chaque photographie variait entre 83 et 96 %.

L'échelle de Bruxelles est fiable pour caractériser les selles d'enfants n'ayant pas encore acquis la propreté autant pour l'évaluation en ambulatoire que pour la recherche clinique et les publications. Une version traduite en plusieurs langues du score BITSS peut être téléchargée à l'adresse : <https://bitss-stoolscale.com/>. Une démarche analogue a été proposée pour caractériser les selles des nouveau-nés et des nourrissons exclusivement nourris au sein [10].

Prise en charge de la constipation fonctionnelle : du bon sens !

Des recommandations basées sur les preuves concernant le diagnostic et le traitement de la constipation fonctionnelle de l'enfant avaient été publiées en 2014 par un groupe d'experts des sociétés nord-américaine et européenne de gastroentérologie pédiatrique.

En 2018, la connaissance et la mise en pratique de ces directives ont été évaluées par les mêmes auteurs auprès de 328 médecins exerçant aux États-Unis (67 %) et aux Pays-Bas (34 %) [11]. Au total, 31 % des participants à l'enquête

déclaraient ne pas connaître les recommandations (38 % d'américains vs 16 % de néerlandais, $p < 0,001$). L'examen de la région péri-anale et du périnée était effectuée fréquemment (= souvent ou toujours sur une échelle en 5 points) par 78 % des médecins. Le toucher rectal était effectué par 42 % d'entre eux. La recherche d'éventuels abus sexuels était faite par 18 %. Les raisons communément évoquées pour omettre ces éléments étaient la gêne ressentie par le patient ou ses parents.

Les protocoles les plus fréquemment mis en œuvre comprenaient un programme de formation à la défécation : "toilet training" (89 %), une augmentation de la consommation de liquides et de fibres (86 % et 81 %), la tenue d'un journal relevant la fréquence des selles (62 %). Les laxatifs osmotiques macrogols (PEG) étaient les médicaments les plus prescrits pour la désimpaction fécale (68 %) et pour le traitement d'entretien au long cours (57 % pour les nourrissons, 97 % pour les enfants de 1 an et plus).

En conclusion, environ 1/3 des participants ne connaissait pas les recommandations ESPGHAN-NASPGHAN relatives à la constipation fonctionnelle. Néanmoins, les décisions thérapeutiques concordaient relativement bien avec les recommandations, en particulier pour les enfants âgés de 1 an et plus. La sensibilisation aux directives et l'adhésion à celles-ci restent à améliorer. Les futures études devraient être axées sur le développement de stratégies visant à parfaire l'application des recommandations grâce aux outils d'apprentissage numériques.

Maladies inflammatoires chroniques intestinales : au cœur de l'inflammation

Jusqu'au début des années 2000, l'objectif principal du traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a été le contrôle des symptômes



Fig. 3 : La capsule PillCam Crohn's®.

et le maintien de la rémission clinique. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des MICI ainsi que l'avènement des anti-TNF ont significativement modifié les objectifs thérapeutiques et la prise en charge de ces maladies au cours des 5 dernières années.

De nouveaux objectifs ont été proposés pour le traitement, tels que traiter de manière ciblée (*treat to target*), avec un contrôle strict basé sur une surveillance thérapeutique et une intervention précoce. La stratégie thérapeutique des MICI repose maintenant sur la capacité des traitements à cicatrifier les lésions (*mucosal healing*). L'objectif est, en agissant très précocement, de traiter au-delà des symptômes pour atteindre une rémission profonde, avec la possibilité de mener une vie entièrement normale tout en minimisant les risques liés aux traitements [12].

Pour évaluer les lésions muqueuses et confirmer leur cicatrisation, les techniques endoscopiques non invasives seront de plus en plus utilisées dans la prise en charge des MICI pédiatriques [13]. Un nouveau modèle de capsule a été développé pour l'exploration de l'intestin grêle et du côlon ouvrant ainsi le champ à la possibilité de suivre au plus près l'état de la muqueuse intestinale. La capsule PillCam Crohn's® (Société Medtronics) (fig. 3) possède une batterie longue durée et un champ de vision de 344 degrés. Elle bénéficie d'une technologie adaptant la fréquence de capture d'images (4 à 35 par seconde) à sa vitesse de progression en fonction de ses déplacements dans le tractus gastro-intestinal.

Bien que cette capsule ait été initialement développée comme outil de dépistage du cancer du côlon, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cadre des MICI, en particulier chez les enfants. Des études ont décrit son intérêt pour remplacer la coloscopie pour évaluer la rectocolite hémorragique. Chez 100 patients adultes atteints de colite ulcéreuse, la capsule a montré une sensibilité de 89 % et une spécificité de 75 % pour la détection de l'inflammation colique. Chez 29 enfants souffrant de rectocolite hémorragique, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 96 % et 100 %.

D'autres études sont nécessaires pour corroborer ces données. Tout récemment une étude pédiatrique a confirmé la capacité de la capsule entérocolique à monitoriser un traitement ciblé des MICI en démontrant une augmentation significative du taux de cicatrisation de la muqueuse et du taux de rémission profonde [14, 15].

BIBLIOGRAPHIE

- ROSEN R, VANDENPLAS Y, SINGENDONK M *et al.* Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;66:516-554.
- GFHGNP. 2018. Recommandations et documents. Coliques du nourrisson. <https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/>
- ZEEVENHOOVEN J, BROWNE P, L'HOIR M. Infant colic: mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018;15:479-496
- MU Q, TAVELLA J, LUO X. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases *Front Microbiol*. 2018;9:757.
- DRYL R, SZAJEWSKA H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*, 2018;14:1137N43.
- GIGLIONE E, PRODAM F, BELLONE S *et al.* The Association of *Bifidobacterium breve* BRO3 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol*, 2016;50:164-167.
- ALOISIO I, PRODAM F, GIGLIONE E *et al.* Three-Month Feeding Integration With *Bifidobacterium* Strains Prevents Gastrointestinal Symptoms in Healthy Newborns. *Front Nutr*, 2018;25:5:39.
- DI NARDO G, CALABRESE C, CONTI NIBALI R *et al.* Enteroscopy in children. *United European Gastroenterology Journal*, 2018;7:961-969
- HUYSENTRUYT K, KOPPEN I, BENNINGA M and the BITSS working group. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study On Inter-Observer Reliability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018.
- GUSTIN J, GIBB R, KENNEALLY D *et al.* Characterizing Exclusively Breastfed Infant Stool via a Novel Infant Stool Scale. *J Parenter Enteral Nutr*, 2018.
- KOPPEN IJN, VRIESMAN MH, TABBERS MM *et al.* Awareness and Implementation of the 2014 ESPGHAN/NASPGHAN Guideline for Childhood Functional Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;66:732-737.
- COLOMBEL JF, NARULA N, PEYRIN-BIROULET L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2017;152:351-361.
- OLIVA S, THOMSON M, DE RIDDER L *et al.* Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:414-430.
- OLIVA S, DI NARDO G, HASSAN C *et al.* Second-generation colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in pediatric ulcerative colitis: a pilot study. *Endoscopy*, 2014;46:485-492.
- OLIVA S, CUCCHIARA S, COHEN SA. Recent advances in pediatric gastrointestinal endoscopy: an overview. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017;11:643-650.

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

L'année pédiatrique

ORL pédiatrique : quoi de neuf en 2018 ?

Piles boutons : danger !

Une part importante de l'activité d'urgence d'un ORL pédiatre est le retrait de divers corps étrangers chez l'enfant, qu'ils aient été volontairement (nez, oreilles, pharynx et œsophage pour la plupart) ou accidentellement introduits (voies aériennes).

Les corps étrangers œsophagiens sont en général des morceaux de jouets ou de vêtements (**fig. 1**), ou des pièces de monnaie (**fig. 2**). Ils s'enclavent la plupart du temps dans la bouche œsophagienne ou à la jonction entre le tiers supérieur et le tiers moyen de l'œsophage. Parfois, ils peuvent spontanément se débloquent et être emportés après quelques heures par le péristaltisme œsophagien. Leur élimination ne pose alors plus de problème dans l'immense majorité des cas. En revanche, un corps étranger digestif très similaire à la pièce de monnaie doit impérativement être retiré en extrême urgence : la pile bouton. La différence fondamentale entre pièce et pile à l'imagerie est la présence d'un "double contour", petit liséré radiotransparent circulaire parallèle aux berges externes, qui correspond au joint isolant entre cathode et anode de la pile (**fig. 3**). La présence d'un double contour est donc pathognomonique de la présence d'une pile ; il ne s'observe pas même en cas d'ingestion d'une pièce faite de deux composants métalliques distincts (comme celles d'un ou deux euros). L'usage de smartphones équipés d'un appareil photo de bonne qualité a facilité le transfert d'images entre praticiens et patients.

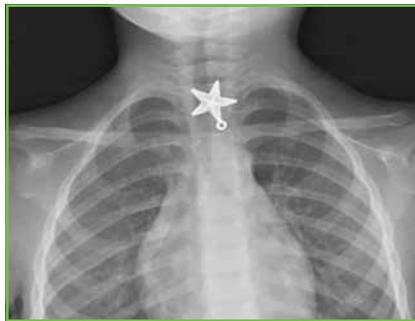


Fig. 1 : Radio de thorax de face. Corps étranger métallique en forme étoile au niveau de la bouche œsophagienne.



Fig. 2 : Radio de thorax de face. Pièce de monnaie dans l'œsophage au niveau de la bouche œsophagienne. L'image est totalement radio-opaque, homogène, sans double contour.



Fig. 3 : Radio de thorax de face. Pile bouton au niveau de la bouche œsophagienne.



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

Le retrait par voie endoscopique d'une pile bouton coincée dans l'œsophage est une urgence chirurgicale absolue, qui passera au bloc opératoire devant péritonites et fractures. La pile coincée délivre en effet en continu l'énergie qu'elle contient toujours sur la même petite surface de muqueuse, qui nécrosera très rapidement (**fig. 4**), entraînant potentiellement ulcération, sténose, perforation, médiastinite, et risque vital. Un enfant présentant une pile coincée dans



Fig. 4 : Endoscopie œsophagienne lors du retrait de la pile : lésions muqueuses nécrotiques circonférentielles.

l'œsophage doit être transféré **immédiatement par SAMU** à des urgences ORL pouvant le prendre en charge, sans perdre un seul instant, même s'il est pour l'instant asymptomatique. Chaque minute compte, littéralement.

Récemment a été publiée une série rétrospective de 26 enfants ayant présenté une ingestion de pile, sur une période de 6 ans [1]. Les piles incriminées étaient d'au moins 20 mm de diamètre, et issues majoritairement de télécommandes et de jeux d'enfants mal sécurisés. La prévention est donc fondamentale dans ce domaine, auprès des parents mais aussi des industriels. En cas de doute sur la nature du corps étranger ingéré (pièce ou pile) devant une radio et quand l'enfant n'est pas aux urgences ORL mais dans un autre centre, nous demandons systématiquement que nous soit transmise via un smartphone une photo du cliché afin d'organiser une prise en charge immédiate si la présence de pile est avérée.

Chirurgie trachéale : une première mondiale chez l'enfant

En avril dernier, le premier cas de greffe composite complète de trachée chez l'enfant a été publié et révélé au grand public [2]. Nous avons eu l'honneur d'être partie prenante de cette première mondiale, réalisée par une équipe pluridisciplinaire (Institut Gustave Roussy, Centre Chirurgical Marie Lannelongue et hôpital Necker-Enfants malades). Cette reconstruction, réalisée il y a 4 ans à partir de tissus autologues (cartilages costaux, lambeau musculo-cutané libre de muscle grand dorsal), a permis à cette jeune fille de maintenant 16 ans de reprendre une vie normale, sans trachéotomie. La patiente était atteinte d'une hypoplasie congénitale de la trachée et des bronches et avait bénéficié d'une première intervention à l'âge de 9 mois, puis de nombreuses autres qui n'avaient pas permis au final de rétablir un calibre trachéal satisfaisant.

En 2014, l'intervention avait été réalisée en urgence car le pronostic vital de l'enfant était engagé à très court terme. Le recul est désormais suffisant pour affirmer le succès de l'intervention et de la technique. En l'absence pour l'instant de solution alternative fiable (biothérapie cellulaire et tissulaire), cette première réussite mondiale est une incontestable avancée dans la prise en charge des malformations trachéales sévères et étendues de l'enfant.

Surdité de transmission malformative et appareillage

Cette année, l'assurance maladie a accepté de prendre en charge certains modèles d'implants vibrants d'oreille moyenne. C'est une grande avancée pour les patients atteints d'une surdité de transmission ou mixte, avec une composante malformative.

Dans certaines pathologies en effet, un appareillage classique par voie du conduit n'est pas possible et une solution efficace est l'implantation chirurgicale d'un dispositif vibrant directement fixé à un des osselets. Cette masselotte vibrante est reliée à un corps d'appareil sous cutané, lequel communique à un appareil externe par électromagnétisme, à la manière des implants cochléaires. Il n'y a donc pas de dispositif transcutané, ce qui rend la tolérance excellente. Ces appareils peuvent être indiqués à partir de l'âge de 5 ans.

Jusqu'à l'an dernier, ces appareils assez coûteux (entre 4000 et 5000 €) étaient à la charge de la famille du patient. Ils sont désormais pris en charge car le bénéfice médical en a été reconnu.

Une nouvelle piste thérapeutique pour les malformations lymphatiques

Les malformations lymphatiques, anciennement lymphangiomes, sont de présentation clinique très hétérogène. Parfois

de petit volume, discrète et non symptomatiques, elles peuvent être effroyables, déformantes et mettant en jeu le pronostic vital (**fig. 5**). Les malformations présentant une composante microkystique sont les plus difficiles à traiter.

La chirurgie, bien que toujours indiquée dans certains cas, s'est vue en partie remplacée ces dernières années par des thérapeutiques moins invasives : la sclérothérapie, par différents agents, et la rapamycine. Une récente publication dans une revue prestigieuse suggère qu'une autre molécule pourrait être ajoutée dans un avenir proche à l'arsenal thérapeutique [3].

Certaines malformations lymphatiques sont dues à une mutation en mosaïque du gène PIK3CA. La molécule utilisée dans



Fig. 5A (coupe axiale) et **B** (coupe coronale) : IRM cervico-faciale, pondération T2. Nourrisson d'un mois : très volumineuse malformation lymphatique cervico-faciale mixte infiltrante.

I L'année pédiatrique

la publication récente en est un inhibiteur spécifique, et ne peut être donc administrée que quand la mutation a été mise en évidence par un examen spécifique. L'étude publiée récemment rapporte une efficacité clinique très importante sur la composante lymphatique chez deux patients, dont un enfant de 9 ans, atteints d'un syndrome spécifique.

Ces bons résultats devront bien sûr être confortés par l'étude d'une plus grande série de patients, qui évaluera aussi l'innocuité du traitement. On espère qu'une solution thérapeutique sera rapidement disponible pour les nourrissons atteints de volumineuses malformations lymphatiques et porteurs de la mutation cible.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil de l'enfant : les recommandations de la SFORL

La Société Française d'ORL a publié cette année ses dernières recommandations sur la prise en charge du syndrome d'apnées obstructives de l'enfant (SAOS) [4]. Un groupe de travail multidisciplinaire a été chargé d'effectuer une revue de la littérature et à partir de ces

textes et de l'expérience de chacun, des recommandations ont été rédigées, puis relues par un groupe de lecture indépendant du groupe de travail. Une réunion de synthèse a permis d'aboutir au texte final.

Voici, en résumé, les conclusions du travail : l'adéno-amygdalectomie est et reste le traitement de référence du SAOS d'un enfant présentant une hypertrophie adéno-amygdalienne.

Il est recommandé de mettre en place une assistance respiratoire chez un enfant présentant un SAOS sévère en l'absence d'obstacle rhino et/ou oropharyngé, après chirurgie si le SAOS persiste, en cas de contre-indication à la chirurgie, dans les obstructions complexes liées à des pathologies pharyngolaryngées et laryngées ou des comorbidités, ou comme alternative à la réalisation d'une trachéotomie. La coopération avec les pneumopédiatres est essentielle dans la prise en charge de ces patients. Enfin, il a été conclu que les corticoïdes par voie nasale avaient leur place dans la prise en charge du SAOS de l'enfant en cas d'obstruction nasale associée.

Au moindre doute quant à un SAOS chez un enfant, un avis ORL est donc indiqué.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAHMAR J *et al.* Esophageal lesions following button-battery ingestion in children: Analysis of causes and proposals for preventive measures. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018;135:91-94.
2. KOLB *et al.* 4-Year Follow-up in a Child with a Total Autologous Tracheal Replacement. *N Engl J Med*, 2018, 2018;378:1353-1355.
3. VENOT Q *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*, 2018;558:540-546.
4. PATERON B *et al.* French Society of ENT (SFORL) guidelines (short version) on the roles of the various treatment options in childhood obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018;135:265-268.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?

L'année en nutrition pédiatrique n'a pas été marquée par de grands bouleversements scientifiques, les principales mises au point ayant confirmé et complété certaines conduites pratiques préalablement suggérées. Elle a en revanche été très riche au niveau médiatique grand public où journalistes, politiques, pseudo-experts auto-proclamés et groupes sectaires se sont succédé pour tenter de rallier l'opinion publique à leur conviction.

Non, l'alimentation bio ne réduit pas le risque de cancer de 25 %

Une étude française, largement médiatisée, a suggéré que l'alimentation bio réduisait de 25 % le risque de cancer [1]. C'est la première fois qu'un tel effet protecteur est rapporté, tous les travaux précédents avaient confirmé que l'alimentation bio n'avait aucun bénéfice pour la santé. Voyons de plus près si ces résultats sont probants.

Ce travail provient de la cohorte NutriNet-Santé constituée de sujets s'inscrivant volontairement sur le site dédié et acceptant de répondre à d'innombrables questions relatives à leur mode de vie, notamment alimentaire. L'analyse des 68 946 participants à l'étude a permis de montrer une réduction significative des cancers du sein post-ménopausiques et des lymphomes dans le quartile des plus gros consommateurs de bio, comparés aux 3 autres quartiles regroupant les consommateurs moindres. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les

autres cancers. Bien évidemment, les statistiques réalisées ont tenu compte des nombreux facteurs confondants.

Cette cohorte est importante mais nullement représentative de la population générale dans la mesure où seuls les individus motivés par le rôle de l'alimentation pour leur santé s'y inscrivent. Elle est d'ailleurs constituée de 78 % de femmes. D'autres biais fragilisent également ce travail : toutes les données sont purement déclaratives, le recueil des paramètres nutritionnels a été effectué sur seulement 3 jours connus à l'avance et répartis au hasard sur 2 semaines et le dépistage des cancers n'a pas été contrôlé.

Une analyse plus fine des résultats relativisent terriblement les conclusions. En effet, la consommation d'aliments bio a été évaluée par un score non validé qui a permis de classer les individus en 4 quartiles croissants. Pour les 2 cancers dont le risque était diminué, seul le 4^e quartile se distinguait des 3 précédents pour lesquels la fréquence des cancers était identique (**tableau I**) ! Ainsi, sur près de 70 000 individus, il y avait seulement 19 cancers du sein et 18 lymphomes en moins dans le 4^e quartile comparé au 1^{er}. De toute évidence, et par l'aveu même des auteurs, ce 4^e quartile regroupait



P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

les sujets les plus favorisés et les plus préoccupés par leur santé, éléments importants de prévention des cancers et difficilement effaçables par les analyses statistiques. Ainsi, la réduction de 25 % des risques de cancers annoncée concernait la comparaison entre le 1^{er} et le 4^e quartile, mais la réduction du risque absolu considérant l'ensemble de la population n'était que de 0,6 % ! Il est donc fort probable que cette très modeste réduction du risque de cancer soit liée au mode de vie des individus du 4^e quartile et nullement au bio.

Soulignons tout de même la prudence des auteurs qui demeurent mesurés tant dans leur article que lors de leurs interviews, mentionnant les nombreux biais qui pourraient relativiser leurs résultats. Ils ne peuvent cependant

	1 ^{er} quartile	2 ^e quartile	3 ^e quartile	4 ^e quartile
Cancer du sein post-ménopausique	69	55	58	50
Lymphomes	23	16	18	5

Tableau I : Fréquence des cancers du sein post-ménopausiques et des lymphomes selon les quartiles de consommation croissante d'alimentation bio (n = 68 946).

Acteur en nutrition infantile depuis plus de 100 ans,
notre volonté de mettre à la disposition des **professionnels de santé
et des parents** des laits toujours **plus sûrs** est un engagement
fondamental de notre marque.

Suite aux événements ayant conduit à une interruption complète
de notre production, nous avons choisi de revoir notre stratégie de contrôles
et de fixer de nouvelles exigences, **bien au-delà des normes
imposées par la réglementation**, pour atteindre aujourd'hui
un niveau de sécurité inédit sur le marché.



3 ENGAGEMENTS POUR OFFRIR UN NIVEAU DE SÉCURITÉ BIEN AU-DELÀ DES NORMES IMPOSÉES

1

**5 X PLUS
D'ÉCHANTILLONS**
contrôlés qu'imposé
par la réglementation.

Nos échantillons sont confiés
à plusieurs laboratoires
indépendants, accrédités
par les instances officielles
et aux méthodes d'analyse
différentes.



2

**UN ACCÈS
IMMÉDIAT
AUX CONTRÔLES
RÉALISÉS,**
via un QR code
sur chaque boîte.

Ce code à flasher permet
d'accéder en ligne au parcours
de contrôles de chaque lot.



3

UN LAIT LOCAL COLLECTÉ AUPRÈS D'ÉLEVEURS PARTENAIRES,
engagés à travers une charte de qualité.

Notre charte «Cap sur l'Avenir», certifiée par un organisme indépendant,
engage nos éleveurs partenaires sur la traçabilité, la qualité de l'alimentation,
le bien-être animal et l'hygiène des installations.

L'année pédiatrique

s'empêcher d'évoquer le rôle potentiel des pesticides pour expliquer les différences observées, en omettant toutefois de rappeler que l'agriculture biologique utilise de nombreux pesticides naturels, notamment ceux dérivés du cuivre, dont la toxicité chez l'homme a été clairement établie. L'Union Européenne a d'ailleurs voulu interdire le sulfate de cuivre, mais le puissant lobby écologiste est parvenu à repousser la décision afin de ne pas pénaliser le fructueux marché du bio [2]. Les auteurs auraient dû pourtant s'étonner que l'effet prétendu protecteur du bio contre les cancers s'amenuisait lorsque les statistiques étaient limitées à la consommation de fruits et légumes, principaux vecteurs de pesticides.

Si les auteurs ont essayé d'être mesurés dans leurs propos, cela n'a pas été le cas des journaux engagés [3] et des politiques du même bord qui ont trouvé dans cet article une occasion rêvée de promouvoir leurs convictions idéologiques. Espérons que ces quelques éclaircissements vous permettent de ne pas succomber aux sirènes alarmistes des professionnels de l'apocalypse environnementale et sanitaire.

Les peurs nutritionnelles doivent être minimisées...

L'année dernière, la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) avait recommandé de ne pas du tout saler ni sucrer les repas proposés aux nourrissons, sans toutefois fournir d'éléments objectifs pour soutenir leur opinion [4]. Nous ne partageons pas cet avis extrémiste et prônions de privilégier l'éducation au plaisir culinaire en ajoutant modérément sel et sucre, puissants exhausteurs de goût. Un remarquable article vient de démontrer que, chez l'adulte, la recommandation de ne pas dépasser 2 g/j de sodium pour prévenir les maladies cardiovasculaires était exagérée [5]. En analysant les données de près de 100 000 adultes provenant

de 18 pays différents, il a montré que le risque cardiovasculaire n'était augmenté qu'à partir d'un apport de 5 g/j de sodium, et encore uniquement dans certains pays alors qu'aucun lien entre apports sodés et accidents cardiovasculaires n'a été trouvé dans d'autres pays. Ce travail souligne l'importance de la susceptibilité individuelle à un excès d'apport sodé et suggère, comme le font les auteurs, de limiter les politiques de restriction sodée aux populations à risque. Devant de tels résultats, est-ce encore utile de répéter qu'une abolition totale du salage et du sucrage des mets proposés aux nourrissons est excessive ?

L'année 2018 a également été ternie par les exactions des végans. Ces individus qui se prétendent pacifistes vandalisent les boucheries, se réjouissent de la mort d'un boucher, profèrent des menaces de mort aux abominables spécistes que nous sommes et le tout en invoquant l'égalité entre les espèces humaine et animales. Une étude multicentrique française a une nouvelle fois démontré que le végétalisme pouvait avoir des conséquences dramatiques, surtout lorsqu'il était imposé aux nourrissons âgés de moins d'un an [6]. Clairement, le végétalisme est incompatible avec la survie de l'espèce humaine et ceux qui se prétendent anti-spécistes devraient plutôt être qualifiés de spécistes anti-humains. Tous ces régimes déviants représentent aujourd'hui à mes yeux la véritable malbouffe.

... les risques liés aux carences renforcés

L'ESPGHAN a émis des recommandations concernant l'intérêt des laits de croissance chez les enfants âgés de 1 à 3 ans [7]. Ont été définies comme lait de croissance, les préparations infantiles destinées aux enfants entre 1 et 3 ans, enrichies en fer, vitamine D et acides gras polyinsaturés, et appauvries en protéines. Comme d'accoutumée, les recommandations de l'ESPGHAN sont très prudentes, voire ambiguës. En effet, dans

leurs conclusions, les auteurs suggèrent qu'il n'y a pas d'indication à utiliser systématiquement du lait de croissance chez les jeunes enfants, mais précisent qu'ils peuvent contribuer à assurer les besoins en fer, vitamine D et oméga-3. Mais lorsqu'on lit l'article, on s'aperçoit que la grande majorité des travaux qu'ils relatent démontrent une amélioration du statut en fer chez les enfants consommant du lait de croissance vs ceux sous lait de vache. Ils précisent également que les laits de croissance ne sont pas indispensables car ils peuvent être remplacés par du lait de vache enrichi en fer (c'est-à-dire du lait de croissance), des céréales enrichies en fer (utilisées dans le nord de l'Europe) ou la consommation précoce et régulière de produits carnés et de poissons. Bref, malgré leur retenue, on comprend que la consommation de lait de croissance demeure le moyen le plus simple pour assurer les besoins en fer après 1 an, jusqu'à ce que l'enfant soit en mesure d'ingérer suffisamment de produits carnés pour le remplacer. Il s'agit là des recommandations émises par la Société Française de Pédiatrie une année auparavant [8]. Nous sommes en revanche d'accord que les laits de croissance ne sont pas indispensables pour assurer les besoins en vitamine D et acides gras polyinsaturés, même s'ils représentent une solution simple pour y contribuer. Arguons que c'est la raison du caractère ambigu des recommandations de l'ESPGHAN concernant les laits de croissance, car pour le fer leur intérêt semble clair.

Pour souligner l'importance de la prévention de la carence martiale chez le jeune enfant, un travail vient de démontrer que les enfants qui avaient souffert de carence en fer entre 12 et 18 mois, avec ou sans anémie, avaient davantage de troubles du comportement à l'adolescence [9]. Cette étude réalisée sur plus de 1 000 adolescents a montré que l'existence d'une carence martiale durant leur petite enfance augmentait les risques d'anxiété, de troubles de l'attention, d'hyperactivité, de conduite oppo-

sante ou agressive et de délinquance à l'adolescence. Ce travail confirme que les conséquences neurologiques d'une carence martiale survenue tôt dans la vie sont probablement irréversibles. Pourquoi dans ces conditions contester l'intérêt du lait de croissance ?

L'éternelle question de l'intérêt des laits enrichis en pro- et/ou prébiotiques

Très régulièrement, des méta-analyses tentent de répondre à la question de l'intérêt des préparations infantiles enrichies en probiotiques et/ou prébiotiques dont le nombre croît chaque année.

Une nouvelle revue systématique a analysé les travaux concernant les préparations enrichies en prébiotiques [10]. Le ramollissement des selles et pour certaines l'augmentation de leur fréquence, sont les principaux effets communs à une grande majorité de ces préparations, mais aucune n'a démontré son efficacité dans la constipation. Quelques rares formules ont montré une prévention des infections digestives et respiratoires, et une seule préviendrait les manifestations allergiques. En revanche, les auteurs n'ont pas retenu d'effets bénéfiques sur la croissance ou les troubles digestifs mineurs (pleurs, régurgitations, vomissements). Mais aucun événement indésirable notable n'a été rapporté. Si les auteurs concluent comme d'habitude qu'il n'y a pas de preuves robustes pour recommander l'utilisation routinière des préparations enrichies en prébiotiques, ils précisent tout de même que certaines d'entre-elles peuvent s'avérer bénéfiques, à condition qu'elles aient démontré le bénéfice qu'elles allèguent. Nous partageons cette conclusion.

Les mêmes auteurs avaient fait un travail similaire avec les formules enrichies en probiotiques publié à la fin de l'année dernière [11]. Parmi les effets bénéfiques rapportés, on retrouve la prévention des infections digestives et respiratoires et

la réduction des pleurs (coliques) ou des régurgitations. Chacun de ces effets est spécifique à la souche utilisée et à la quantité ajoutée, aucun ne peut être extrapolé d'un probiotique à l'autre et donc d'une formule à l'autre. Là encore, seule une étude bien menée démontrant l'effet bénéfique vanté peut justifier la prescription d'une préparation spécifique enrichie en probiotiques, sans généraliser à l'ensemble des autres formules, même lorsque la souche utilisée est la même.

Prise en charge nutritionnelle des pancréatites aiguës

Les pancréatites aiguës sont bien plus sévères chez l'adulte qu'elles ne le sont chez l'enfant, probablement en raison du terrain et des causes (alcool) différents. C'est donc vraisemblablement par adu-tomorphisme qu'un arrêt de l'alimentation avec nutrition parentérale exclusive prolongée suivi d'un régime délipidé prescrits chez l'enfant. Une mise au point de l'ESPGHAN rappelle la relative bénignité des pancréatites aiguës chez l'enfant et définit leur prise en charge nutritionnelle [12].

L'alimentation peut être rapidement débutée après maîtrise de la douleur, au plus tard dans les 48-72 heures, y compris dans les pancréatites sévères. La nutrition entérale doit être réservée aux enfants ne tolérant pas l'alimentation orale. La nutrition parentérale doit être destinée aux patients ne tolérant pas la nutrition entérale, une combinaison des 2 étant préférable à l'utilisation exclusive de la parentérale. La nutrition jéjunale peut être une alternative à la nutrition parentérale. Aucun régime particulier, notamment délipidé ou semi-élémentaire, n'a fait la preuve de sa supériorité. Dans les pancréatites aiguës récidivantes, il est recommandé chez l'adulte de réduire les apports lipidiques pendant 3 à 7 jours après un épisode aigu, mais les rares travaux effectués chez

l'enfant n'ont pas montré de bénéfices à cette réduction lipidique. Les auteurs préconisent donc de rapidement proposer un régime normolipidique dans la semaine suivant l'épisode aigu et de le maintenir entre les crises, sauf bien sûr en cas d'hypertriglycéridémie. En l'absence d'insuffisance pancréatique, aucune supplémentation nutritionnelle n'est recommandée.

En résumé, le traitement des pancréatites repose principalement sur celui de la cause et sur la lutte efficace contre la douleur, la nutrition ne servant qu'à assurer les apports énergétiques en attendant l'évolution favorable de l'épisode.

Obésité : des avancées rassurantes

1. Liens entre niveau socio-économique, ethnie et obésité

On lit régulièrement que la plus grande prévalence de la surcharge pondérale infantile dans les familles de bas niveau socio-économique (NSE) est due à une moindre qualité de l'alimentation proposée aux enfants en raison de leur précarité. C'est aussi cet argument qui est retenu pour expliquer la plus grande proportion d'enfants obèses dans les familles d'origine immigrée. Des publications récentes confirment l'inexactitude de ce raisonnement.

Dans un bref article, la prévalence de l'obésité aux États-Unis a été analysée selon le NSE et l'ethnie [13]. Si elle a bien été trouvée augmentée dans les familles blanches de bas NSE comparées à celles de NSE élevée, elle était identique ou diminuée dans les populations noires et amérindiennes défavorisées par rapport à celles à niveau de vie élevé. Ces résultats montrent que c'est bien la discrimination socio-économique dans les familles blanches ou au contraire la relative valorisation de l'obésité dans les familles noires ou amérindiennes qui déterminent la distribution de la

L'année pédiatrique

prévalence selon le NSE et non le NSE *per se*. Ce n'est donc pas la pauvreté qui rend obèse, mais bien l'obésité qui rend pauvre, mais uniquement dans les milieux où elle est socio-économiquement dévalorisée.

Il est également probable que davantage d'adolescents se mettent au régime dans les familles favorisées que dans celles qui ne le sont pas, majorant ainsi la différence de prévalence entre ces deux populations. Une étude finlandaise montre en effet que l'évolution de la corpulence entre 3 et 18 ans chez des enfants génétiquement prédisposés à devenir obèse est moins défavorable lorsqu'ils vivent dans un milieu favorisé [14]. La pression sociale est donc également un critère qui explique la proportion moindre d'adolescents obèses dans les familles à NSE élevé vivant dans un pays où l'obésité est dévalorisée.

Enfin, une différence de prévalence selon l'ethnie est constamment mise en évidence. Aux États-Unis, les enfants noirs et amérindiens sont beaucoup plus souvent obèses que ne le sont les enfants blancs [15]. Nous venons de voir que ce ne sont pas les conditions socio-économiques qui expliquent ces différences, et savons que c'est probablement une susceptibilité génétique différente acquise au fil des millénaires par leurs ancêtres pour mieux résister aux conditions de vie difficiles que leur offrait leur continent à l'époque. C'est aussi cette sélection génétique qui explique que c'est dans les îles de l'Océan Pacifique qu'on trouve la plus grande prévalence planétaire de l'obésité chez les enfants et les adolescents, comme vient de le démontrer une étude récente [16].

2. Obésité chez l'enfant et risques à l'âge adulte

La majorité des études montrent que l'obésité durant l'enfance augmente les risques de complications à l'âge adulte. Pour les facteurs de risque cardiovasculaires, il est maintenant bien établi que ce

lien est uniquement dû à la persistance de l'obésité à l'âge adulte, et non à la corpulence durant l'enfance. Deux études ont montré qu'il en était de même pour le diabète et le cancer du côlon.

La première effectuée sur plus de 60 000 danois a montré que le risque de diabète après 30 ans se voyait principalement lorsque l'obésité persistait après l'âge de 17 ans [17]. Un travail similaire effectué par la même équipe sur la même cohorte a trouvé les mêmes résultats pour le cancer du côlon [18].

Tous ces travaux soulignent que les complications de l'obésité à l'âge adulte ne peuvent pas être prévenues durant l'enfance, seule la perte de poids à l'âge adulte permet de réduire leur incidence. Il n'y a donc aucune urgence à faire maigrir un enfant obèse, si ce n'est pour améliorer sa qualité de vie immédiate, sans se préoccuper de son avenir.

3. La prévention de l'obésité est toujours aussi inefficace

Malgré plus d'un demi-siècle d'échecs, des travaux sur la prévention de l'obésité continuent à être publiés dans des revues prestigieuses.

Une première étude a envoyé des infirmières à domicile de la naissance à 3 ans pour apprendre aux parents à reconnaître les signaux de faim et de satiété de leur enfant afin de les nourrir en conséquence, et à les inciter à donner des aliments "sains" lors de la diversification [19]. Le groupe témoin recevait les mêmes infirmières qui éduquaient les mères contre les accidents domestiques. Les auteurs sont surpris de l'inefficacité de leur démarche, mais s'ils avaient mieux appréhendé la pathogenèse de l'obésité, ils n'auraient jamais mis ce protocole en place. En effet, ils auraient su que d'une part les centres de régulation du poids des enfants obèses sont génétiquement programmés pour ajuster leur faim et leur satiété afin qu'ils atteignent le poids élevé dont la nature les a dotés,

et d'autre part que l'obésité n'est pas la conséquence d'une alimentation "malsaine".

La prévention de l'obésité dans les milieux défavorisés est très tendue. Des auteurs ont déployé de gigantesques moyens pour éduquer pendant 3 années consécutives des familles défavorisées de Nashville (Tennessee) ayant des enfants de 3 à 5 ans [20]. La parfaite superposition des courbes d'évolution de l'IMC au cours de ces 3 années entre les enfants éduqués et les témoins a dû les déprimer.

Mais la palme du ridicule revient à cette dernière étude. De manière randomisée, 802 mères enceintes ont été affectées à 4 groupes et éduquées pendant 2 ans [21]. Dans le premier, l'éducation portait sur l'allaitement, l'alimentation, et l'activité physique, dans le deuxième, il était question de temps de sommeil, le troisième regroupait les conseils des 2 groupes précédents et le quatrième n'avait aucune éducation et représentait donc le groupe témoin. Une seule différence significative est apparue, les enfants du deuxième groupe (allaitement, alimentation et activité physique) avaient à l'âge de 5 ans un z-score de l'IMC... plus élevé que les 3 autres groupes !

Michèle Obama avait dilapidé 1,2 milliard de dollars dans des programmes stupides de prévention de l'obésité infantile pendant les 8 années de présidence de son mari. Nous ne pouvons que féliciter le Président Trump d'avoir arrêté cette gabegie d'argent public.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUDRY J, ASSMANN KE, TOUVIER M *et al.* Association of frequency of organic food consumption with cancer risk. Findings from the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2018.4357.

2. L'alimentation bio réduit significativement les risques de cancer. *Le Monde Planète*. 22 octobre 2018.
3. <https://www.neweurope.eu/article/the-curious-case-of-copper-sulphate/>. 25 janvier 2018.
- FEWTRELL M, BRONSKY J, CAMPOY C *et al*. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:119-132.
4. MENTE A, O'DONNELL M, RANGARAJAN S *et al*. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet*, 2018;392:496-506.
5. LEMALE J, SALAUN JF, ASSATHIANY R *et al*. Replacing breastmilk or infant formula with a nondairy drink in infants exposes them to severe nutritional complications. *Acta Paediatr*, 2018; 107:1828-1829.
6. HOJSAK I, BRONSKY J, CAMPOY C *et al*. Young child formula: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;66:177-185.
7. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24(suppl 5):5S23-5S31.
8. DOOM JR, RICHARDS B, CABALLERO G *et al*. Infant iron deficiency and iron supplementation predict adolescent internalizing, externalizing, and social problems. *J Pediatr*, 2018;195:199-205.
9. SKÓRKA A, PIESCİK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al*. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*, 2018;119:810-825.
10. SKÓRKA A, PIESCİK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al*. To add or not to add probiotics to infant formulae? An updated systematic review. *Benef Microbes*, 2017;8:717-725.
11. ABU-EL-HAJA M, UC A, WERLIN SL *et al*. Nutritional considerations in pediatric pancreatitis: a position paper from the NASPHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:131-143.
12. RUBIN R. Obesity Tied to Income, Education, But Not in All Populations. *JAMA*, 2018;319:540.
13. KOMULAINEN K, PULKKI-RÄBACK L, JOKELA M *et al*. Education as a moderator of genetic risk for higher body mass index: prospective cohort study from childhood to adulthood. *Int J Obes*, 2018;42:866-871.
14. AKHABUE E, PERAK AM, CHAN C *et al*. Racial differences in rates of change of childhood body mass index and blood pressure percentiles. *J Pediatr*, 2018;202:98-105.
15. BERRY SD, WALKER CG, LY K *et al*. Widespread prevalence of a CREBRF variant amongst Māori and Pacific children is associated with weight and height in early childhood. *Int J Obes*, 2018;42:603-637.
16. BJERREGAARD LG, JENSEN BW, ÄNGQUIST L *et al*. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2018;378:1302-12.
17. JENSEN BW, BJERREGAARD LG, ÄNGQUIST L *et al*. Change in weight status from childhood to early adulthood and late adulthood risk of colon cancer in men: a population-based cohort study. *Int J Obes*, 2018;42:1797-1803.
18. PAUL IM, SAVAGE JS, ANZMAN-FRASCA S *et al*. Effect of a responsive parenting educational intervention on childhood weight outcomes at 3 years of age. The INSIGHT randomized clinical trial. *JAMA*, 2018; 320:461-468.
19. BARKIN SL, HEERMAN WJ, SOMMER EC *et al*. Effect of a behavioral intervention for underserved preschool-age children on change in body mass index. A randomized clinical trial. *JAMA*, 2018;320:450-460.
20. TAYLOR RW, GRAY AR, HEATH ALM *et al*. Sleep, nutrition, and physical activity interventions to prevent obesity in infancy: follow-up of the Prevention of Overweight in Infancy (POI) randomized controlled trial at ages 3.5 and 5 y. *Am J Clin Nutr*, 2018;108:228-236.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Carrefour, CNIEL, Danone/Blédina, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, PédAct et Sodilac.

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque

Par F. Delahaye

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA

NOS REVUES

 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER
 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	 ACCÉDER AU SITE S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

NOS CONGRÈS

 JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES EN SAVOIR PLUS
---	---	---

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie ?

L'année allergologique 2017-2018 a été riche. Parmi les préoccupations des allergologues, on peut citer :

- l'augmentation de fréquence de l'anaphylaxie;
- le positionnement de l'adrénaline en première intention du traitement de l'anaphylaxie (stylos auto-injecteurs d'adrénaline) eu égard au risque de rechute ou d'injection défectueuse;
- les recherches impliquant un rôle direct de l'environnement sur l'acquisition des maladies allergiques;
- les AA aux fruits à coque comme la noisette et la noix de cajou;
- le risque d'accidents allergiques aigus graves chez les multi-sensibilisés et/ou ayant des poly-morbidités;
- certaines discussions sur l'efficacité de certaines thérapeutiques comme les probiotiques;
- la description de nouvelles allergies, certaines d'entre elles pouvant être associées à des allergènes émergents.

Cette revue concerne principalement la période juin 2017 – juin 2018 mais certains articles parus en dehors de cette période ont eu des prolongements. Cette période a été marquée par plusieurs avancées concernant le diagnostic et la gestion de l'asthme et des maladies allergiques, en particulier pour les allergies alimentaires. Il faut insister sur l'importance des recommandations sur le diagnostic et le traitement de l'anaphylaxie en première intention par l'adrénaline intramusculaire. Cette revue concerne diverses données épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques obtenues chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Augmentation de la fréquence des anaphylaxies et recommandations

L'anaphylaxie est une réaction allergique grave et généralisée de survenue et de progressions rapides, mettant en jeu le pronostic vital. Des décès évitables sont associés à l'ignorance de ses symptômes, des mesures d'éviction à prendre, et du traitement d'urgence par l'adrénaline IM. Les facteurs de déclenchement sont les aliments, les venins d'hyménoptères, les médicaments. L'AA est la principale cause des anaphylaxies de l'enfant et de l'adolescent. Tous les aliments peuvent être responsables, principalement le lait de vache, l'œuf, l'arachide et les noix, en particulier les noix exotiques [1].

Entre juillet 2007 et mars 2015, le REA a identifié 1 970 cas d'anaphylaxie chez des patients âgés de moins de 20 ans dans 90 centres d'allergie dans 10 pays d'Europe [2]. Les principaux résultats de cette étude prospective furent les suivants :

- les anaphylaxies sont plus fréquentes à domicile (46 %) qu'à l'extérieur (19 %);
- un tiers des patients avaient déjà présenté un épisode d'anaphylaxie;
- les aliments étaient trois fois plus souvent responsables que les venins d'insectes (66 % vs 19 %);
- les aliments responsables étaient le lait de vache et l'œuf jusqu'à l'âge de 2 ans, la noisette et la noix de cajou chez les enfants de moins de 6 ans, et l'arachide à tous les âges;
- passé l'âge de 10 ans, les vomissements et la toux étaient les principaux symptômes alors que, par la suite, les plus fréquents étaient les nausées, une sensation de striction pharyngée et des vertiges;



G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre

Glossaire

- AA** (allergie alimentaire)
- AAAG** (accident allergique aigu grave)
- ADN** (acide désoxyribonucléique)
- Anti-H1** (antihistaminiques H1)
- IC 95 %** (intervalle de confiance à 95 %)
- ITO** (immunothérapie par voie orale)
- LTP** (*lipid tranfer potein*)
- OR** (*odds ratio*)
- PT** (prick-test)
- RA** (rhinite allergique)
- REA** (registre européen de l'anaphylaxie)
- RR** (risque relatif)
- SAO** (syndrome d'allergie orale)
- TPO** (test de provocation par voie orale)

- les premiers traitements furent délivrés par un non professionnel dans 30 % des cas, dont 10 % avec un stylo auto-injecteur d'adrénaline;
- en unité d'urgence, le pourcentage de l'administration IM d'adrénaline double, passant de 12 % (en 2011) à 25 % (en 2014) ce qui traduit l'effet des nombreuses recommandations internationales et nationales publiées au cours des 10-15 dernières années, mais reste insuffisant [2].

En effet, en 2014, il est encore étonnant de noter que, pour traiter l'anaphylaxie, la fréquence d'utilisation des corticoïdes était de 60,4 %, celle des

L'année pédiatrique

antihistaminiques H1 52,8 %, alors que l'adrénaline était utilisée de 13,7 % (anaphylaxie aux venins d'hyménoptères) à 27,6 % (allergie alimentaire) [3].

Dans le même temps, la fréquence des anaphylaxies alimentaires a augmenté dans plusieurs pays. À titre d'exemple, aux États-Unis, il a été dénombré 7 310 passages aux urgences pour anaphylaxie alimentaire entre 2005 et 2014 ce qui représente une augmentation de 214 % [4] et cette progression a été constatée dans tous les groupes d'âge, surtout chez les adolescents de 13-17 ans (+ 413 %, $p > 0,001$) [4]. Les aliments incriminés étaient l'arachide (5,85/100 000 habitants), puis les aliments de type noix/graines (4,62/100 000 habitants) dont l'augmentation a été la plus importante (+ 373 % entre 2005 et 2014) [4,5]¹.

Les recommandations sont simples [5]: l'adrénaline est le seul traitement de première de l'anaphylaxie. La séquence "anti-H1 puis corticoïdes, puis adrénaline", encore utilisée par certains, doit être remplacée par la séquence prioritaire "adrénaline d'emblée + si nécessaire, corticoïdes, bêta2-agonistes d'action rapide, anti-H1".

Microbiote, microbiome épigénétique

Depuis une dizaine d'années, des termes relativement nouveaux sont apparus comme microbiote, microbiome et épigénétique.

Le microbiote² est l'ensemble des micro-organismes qui vivent dans un écosystème donné: il est possible de décrire un microbiote intestinal, cutané, respiratoire, bucco-dentaire, etc. Il comporte des bactéries, des champi-

gnons, des virus. Le terme de microbiome se réfère au lieu (aire biotique) où se trouvent ces micro-organismes, aux génomes de ses composants et aux conditions de vie de ces micro-organismes. Il comporte des bactéries, des champignons, des virus. L'*épigénétique* consiste à étudier les mécanismes qui peuvent modifier de manière réversible, et parfois transmissible l'expression des gènes sans en changer la séquence de l'ADN. L'*épigénome* est la somme des modifications (marques épigénétiques) qui, sous l'influence du *génome humain* et de l'*exposome* (expositions d'un individu aux facteurs environnementaux au sens large du terme) entraîne des modifications épigénétiques qui peuvent être transitoires ou persister même si les facteurs environnementaux qui les ont produits ont disparu [7].

Des techniques nouvelles (puces de méthylation de l'ADN, études d'associations à l'échelle du génome) permettent d'étudier le génome [7]. Les études portant sur la méthylation de l'ADN, effectuées au cours des premiers jours, voire des premières semaines de la vie, sont les plus intéressantes car elles peuvent permettre d'identifier des marques épigénétiques qui seront associées au développement ultérieur de certains phénotypes. Les événements très précoces de la vie (intra-utérins et périnataux) exposent au développement de l'asthme et d'allergies diverses, en particulier l'exposition materno-fœtale au tabac et aux agents oxydants, la composition du microbiote intestinal maternel et fœtal, l'alimentation maternelle, l'exposition à certains agents microbiens qui, au contraire, peuvent avoir des effets antiallergiques (naissance et vie précoce à la ferme).

Une étude a même montré que les individus qui possédaient le variant rs7216389 sur le locus chromosomique 17q21,

c'est-à-dire à haut risque de développer un asthme, pouvaient être significativement protégés s'ils possédaient un chat ($p = 0,022$) au cours de la première année de la vie, cet effet ayant été mis en évidence par comparaison avec des individus ayant un autre génotype [8].

Actuellement les recherches sur le rôle direct de l'environnement sur l'acquisition des maladies allergiques ne sont qu'à leur début avant d'envisager des applications pratiques, thérapeutiques et préventives [9].

Allergie alimentaire à la noisette, à l'arachide et à la noix de cajou

Les allergies alimentaires (AA) aux diverses noix (*tree nuts*) (dits "fruits secs à coque") ont fait l'objet de nombreuses études.

Caubet [10] a souligné les spécificités géographiques qui ont été constatées en Europe [11]. L'AA à la **noisette** est l'une des allergies aux *nuts* les plus fréquentes en Europe: sa prévalence varie largement de 1,3 % en Islande à 17,8 % en Suisse [10]. Les AA aux noix (fruit du noyer) et à la noix de cajou sont les plus fréquentes aux États-Unis, tandis que les allergies à la noix du Brésil, à l'amande et la noix sont les plus fréquentes au Royaume-Uni [12].

L'âge d'apparition de ces AA est variable: l'AA à l'**arachide** débute tôt (avant l'âge de 1 an) aux États-Unis, plus tardivement en Europe. Il existe une différence entre Israël et le Royaume-Uni. En Israël, l'AA à l'arachide est rare car les protéines d'arachide sont introduites de façon très précoce dans l'alimentation, ce qui entraîne l'acquisition d'une tolérance à cet aliment, alors que l'inverse a été

¹ Dans l'étude de Okubo *et al.* [5], sur 3 427 hospitalisations, les taux d'hospitalisation pour anaphylaxie alimentaire sont les suivants (exprimés pour 100 000 enfants): arachide (0,35-0,48), noix et graines (0,20-0,32), laits et produits laitiers (0,09-0,13). Les indices de gravité (ventilation mécanique) étaient un âge de 13 à 20 ans et un asthme associé [5].

² Autrefois dénommée "la flore microbienne de l'organisme humain".

constaté au Royaume-Uni [13,14]. Les symptômes cliniques de ces AA vont du SAO à l'anaphylaxie sévère. L'exposition aux pollens, variable selon les régions, explique les différences de prévalence de ces AA. Les SAO sont liées à l'homologie entre les pollens responsables et les protéines PR10 (pour *protein related 10*). Les symptômes sévères sont liés aux protéines de stockage des graines.

Les premières grandes séries d'allergie à la **noix de cajou** ont été publiées entre 2001 et 2007 [15-17].

Dans l'étude de Rancé *et al.* [16] qui portait sur 41 enfants âgés en moyenne de 2,7 ans atteints d'**AA à la noix de cajou sans AA associée à l'arachide**, l'âge moyen à la première réaction était 2 ans; seul un enfant sur 5 avait été exposé à la noix de cajou. Les symptômes étaient cutanés (56 %), respiratoires (25 %) et digestifs (17 %); 118 enfants (44 %) avaient des AA associées en particulier à la pistache. Le diamètre moyen des prick-tests (PT) était de 7 mm et la concentration des IgE sériques spécifiques (IgEs) était en moyenne de 3,1 kU_A/L [16].

Clark *et al.* [17] ont comparé 47 enfants ayant une AA à la noix de cajou et 94 atteints d'AA à l'arachide. Si les signes d'appel étaient les mêmes dans les deux groupes (mis à part une fréquence de l'asthme plus importante chez les allergiques à l'arachide) des symptômes sévères comme le *wheezing* (OR 8,4 [IC 95 % : 3,2-20]) et les troubles cardio-vasculaires (OR 13,6 [IC 95 % : 5,6-32,8]) étaient très nettement plus fréquents chez les allergiques à la noix de cajou, montrant que cette AA était plus grave que l'AA à l'arachide. Globalement, l'OR des réactions sévères (dyspnée importante et/ou collapsus) était très fortement augmenté dans le groupe "cajou" (OR 25,1 [IC 95 % : 3,1-203,5]) [17]. Cette différence avait déjà été démontrée [18].

Une étude récente de Delahaye *et al.* [19] a précisé les facteurs prédictifs de la

sévérité de l'AA à la noix de cajou :

- absence de réaction allergique antérieure à la noix de cajou (OR 2,8 [IC 95 % : 1,1-7,3]);
- existence d'un asthme (OR 8,4 [IC 95 % : 1,2-6,6]);
- sexe féminin (OR 7,5 [IC95 % : 2-27,9]);
- taille du PT à la noix de cajou supérieure ou égale à 8 mm (OR 11,6 [IC 95 % : 2,6-52,2]). Une analyse statistique ultérieure a montré que le facteur prédictif le plus important était la taille du PT [19].

Un autre score prédictif porte sur diagnostic de l'AA à la noix de cajou, basé sur le dosage des IgEs. Maynadié *et al.* [20] ont proposé un score combinant les IgEs, les PT et le sexe des patients : le TPO pourrait être évité pour les patients ayant un score égal ou supérieur à 8 qui, par contre, serait nécessaire si le score était inférieur à 4.

Au Japon, le TPO est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de réactions immédiates à la noix de cajou et à chez les patients sans antécédents dont des IgEs supérieures à 66,1 kU_A/L [21].

L'AA à la noix de cajou est une AA émergente qui, comme l'AA à l'arachide, pose un problème de santé publique compte tenu de son importante diffusion large dans notre alimentation³. Il existe même des mélanges de fruits secs prêts à l'emploi où les allergènes de la noix de cajou peuvent contaminer d'autres fruits et exposer à des AA par procurement. Le diagnostic d'AA à la noix de cajou est basé sur l'anamnèse, le dosage des IgEs, et le TPO en fonction des résultats de ce dosage. Le risque de réaction sévère est évalué d'après l'anamnèse (absence de réaction antérieure), le sexe féminin, l'existence d'un asthme, le résultat des PT. Pour l'instant, l'éviction et la prescription d'adrénaline restent les mesures de base.

³ Omniprésence dans les "apéritifs" où cette noix est souvent décortiquée, mélangée avec arachide, pistache, etc.

Eczéma atopique et émoullients : dans l'eau du bain ou non ?

Chez les enfants atteints d'eczéma atopique (dermatite atopique), il est reconnu que les émoullients appliqués sur la peau favorisent l'épargne des corticoïdes topiques [22-24]. En revanche, même si cette pratique est fréquente, il n'existe pas d'étude montrant que l'adjonction d'émoullients à l'eau du bain est efficace.

Santer *et al.* [25] ont effectué une étude multicentrique sur 483 des enfants âgés de 1 à 11 ans, recrutés par 97 praticiens : pendant 52 semaines, 265 ont reçu des bains additionnés d'émoullients, et 218 ont été baignés sans émoullients. Le choix de l'émoullient était laissé aux praticiens : Oliatum (63 % de paraffine liquide), Balneum (85 % d'huile de soja) ou Avenoo. Les parents devaient remplir un questionnaire évaluant la sévérité de l'eczéma selon un score (SSE = sévérité de l'eczéma) allant de 0 (peau normalisée) à 28 (lésions sévères). Le critère principal était le SSE mesuré chaque semaine pendant 16 semaines. Une amélioration de 3 points de ce score était considérée comme significative. Le critère secondaire était le score au bout de 52 semaines [25].

La moyenne du SSE était de 9,5 ± 5,7 dans le groupe traité (bains + émoullients) contre 10,1 ± 5,8 dans le groupe (bains sans émoullients). Il ne fut pas noté de variation significative du SSE hebdomadaire entre les deux groupes (différence non significative de 0,41 points avec IC 95 % à 0,27-1,10). Il ne fut pas, non plus, constaté de différence entre deux groupes pendant l'ensemble de l'étude, soit 52 semaines. Par ailleurs, le SSE était plus élevé dans le sous-groupe des enfants âgés de moins de 5 ans (différence de 1,29 points) et chez les enfants baignés plus de 5 fois par semaine (différence de 2,27 points) [25].

Si les émoullients appliqués directement sur la peau prolongent l'action des

L'année pédiatrique

corticoïdes topiques en agissant sur la fonction barrière de la peau, on admet en général que leur adjonction à l'eau du bain peut avoir le même effet. Même si un petit effet, mais non significatif, a été observé chez les enfants de moins de 5 ans, la conclusion actuelle des auteurs est "qu'il n'y a pas de bénéfice clinique à ajouter des émoullients à l'eau du bain chez les enfants atteints d'eczéma âgés de 1 à 11 mois" [25]. Un biais peut même exister, dû à la préférence habituelle des parents pour les émoullients ajoutés à l'eau du bain.

Le mode d'utilisation habituel des émoullients est l'application directe sur la peau. Les émoullients à ajouter à l'eau du bain ne semblent pas aussi efficaces. Toutefois, pour les auteurs, cette conclusion n'est pas encore définitive [25], car leur ajout à l'eau peut procurer un meilleur bien-être au patient.

Les allergies multiples exposent à un risque d'accident allergique aigu grave

Les "poly-allergies" naguère dénommées "syndrome des allergies multiples" touchent actuellement jusqu'à 10 des enfants dans les pays industrialisés : ce sont surtout des AA [26]. Les AA multiples sont des allergies croisées comme le syndrome LTP, les AA aux laits de vache et aux laits de chèvre et/ou de brebis, les allergies pollens-aliments (etc.), mais aussi des co-allergies ou s'associent des AA aux aliments d'origine végétale et animale, ou des AA à l'arachide et aux fruits à coque, souvent associées à une dermatite atopique.

Pour définir la sévérité des "allergies multiples", il faut se baser sur l'anamnèse (antécédents de réactions anaphylactiques), sur la nature des aliments en cause et sur l'impact de la poly-allergie en termes de qualité de vie.

Dans l'étude MIRABEL portant sur 785 patients dont 86 % avaient moins de 16 ans, 85 % se déclaraient allergiques et 30 % d'entre eux avaient des réactions potentiellement graves à type de réactions systémiques importantes (15 %), d'angio-œdème laryngé (8 %), de choc (3 %). Deux sur 3 (66 %) avaient une dermatite atopique et plus de la moitié (58 %) étaient asthmatiques [27]. Un TPO réalisé chez 247 de ces patients atteint d'AA à l'arachide a permis d'individualiser 3 phénotypes [28] :

- allergie sévère avec seuil réactogène moyen de 235 mg et un petit nombre de comorbidités allergiques ;
- allergie sévère seuil réactogène plus bas à 112 mg et comorbidités allergiques multiples, tous ayant un syndrome dermo-respiratoire (asthme + dermatite atopique) ;
- allergie légère avec dermatite atopique et seuil réactogène élevé (770 mg). Une prédominance féminine était notée dans les deux premiers groupes [28]. Évidemment, les AA à plusieurs aliments altèrent davantage la qualité de vie qu'une AA isolée [26].

Les risques d'accident allergique aigu grave (AAAG) sont liés à l'aliment, au profil de sensibilisation et aux comorbidités du patient.

Si les AAAG de type anaphylaxie sont rares, voire exceptionnels au cours

des sensibilisations et allergies croisées pollens-aliments par sensibilisations aux protéines PR10 (pour *Protein Related 10*)⁴, ce risque est plus important vis-à-vis des protéines de transfert lipidique (LTP pour *Lipid Transfer Protein*)⁵ [29]. Dans une étude, les patients qui avaient plus de 5 sensibilisations aux LTP étaient ceux qui présentaient les risques les plus élevés de réactions systémiques [30]. Dans une autre étude italienne portant sur 1 271 enfants atteints de rhinite allergique (RA) avec conjonctivite parmi lesquels 300 avaient un syndrome pollen-aliment, plusieurs endotypes⁶ furent individualisés en fonction du lieu géographique qui conditionne la nature des pollens régionaux, le nombre de sensibilisations aux panallergènes et les pathologies associées [6]. Là encore, les poly-sensibilisations aux panallergènes (PR-10, LTP, profilines) étaient associées aux réactions d'anaphylaxie (21 % d'anaphylaxies), contrairement aux patients mono-sensibilisés (5 % d'anaphylaxies) [31].

Les comorbidités du patient associées à un risque d'AAAG sont surtout l'asthme, la RA et la dermatite atopique. De plus, des sensibilisations allergéniques moléculaires multiples augmentent la gravité des symptômes [32].

La conduite à tenir impose la prescription d'une trousse et d'un plan d'action écrit. La trousse doit contenir au moins deux stylos auto-injecteurs d'adrénaline car toute réaction grave peut nécessiter deux injections d'adrénaline voire davantage et, par ailleurs, une injection IM d'adrénaline peut être techni-

⁴ Plus de 50 % des allergiques au pollen de bouleau sont sensibilisés à d'autres bétulacées (par exemple aulne) ou fagacées (châtaignier) en raison de la présence de protéines PR-10 analogues de Bet v 1. Les symptômes du syndrome "bouleau-pomme" sont légers à modérés (RA, DA, SAO).

⁵ Les protéines de transfert lipidique (LTP) sont présentes par de nombreux végétaux, les pollens, les fruits ou d'autres parties de la plante. Le principal de ces panallergènes est la LTP de la pêche (Pru p 3). Ce sont surtout des allergènes alimentaires puissants car thermostables et résistants à la protéolyse, responsables de réactions systémiques sévères. Dans les régions méditerranéennes, ce sont les allergènes majeurs au cours des allergies alimentaires aux rosacées.

⁶ Un endotype est un sous-type d'une affection. Par exemple, l'asthme qui doit être considéré comme un syndrome est constitué de plusieurs endotypes. L'endotype, concept différent du phénotype, est défini par des mécanismes physiopathologiques et biologiques, tandis qu'un phénotype est défini par des caractéristiques cliniques que l'on peut observer.

quement ratée. Ces patients doivent bénéficier de consultations fréquentes et, en cas de nécessité, posséder les numéros d'appel de leur référent médical. L'immunothérapie par voie orale (ITO) exclut, pour l'instant, les patients atteints d'AA multiples alors que théoriquement ce sont eux qui en auraient le plus besoin ! Cependant des tentatives d'ITO ont été effectuées en association avec les anti-IgE (omalizumab) [33].

Les phénotypes “multi-sensibilisations” et “multi-morbidités” exposent à des AAAG. L'adrénaline est le seul traitement de ces accidents dans le cadre d'un plan d'action écrit, régulièrement adapté à l'évolution. Pour l'instant, l'ITO n'est pas indiquée dans des AA multiples même si des essais sous anti-IgE ont été effectués.

Quelle est l'utilité des probiotiques ?

En 2001, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont défini les probiotiques : “micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels habituels”. Les probiotiques les plus utilisés sont les bifidobactéries (dont *Bifidobacterium bifidum* et les lactobacilles (dont *Lactobacillus reuteri*), ainsi que des levures (*Saccharomyces boulardii*).

Depuis plus de 10-15 ans, les probiotiques ont été utilisés corriger les anomalies péri- et néonatales du microbiome digestif considéré comme à l'origine d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2, d'une rupture de tolérance et un excès des Th2 à l'origine des maladies allergiques. Toutefois, les résultats obtenus jusqu'à présent ont été variables.

En 2015, une méta-analyse de Xu *et al.* [34] a évalué l'efficacité et la sécu-

rité de *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938 pour le traitement de coliques chez 423 nourrissons, 213 d'entre eux recevant *L. reuteri* et 210 le placebo. Il fut observé une amélioration significative des résultats du traitement des coliques infantiles au bout de 3 semaines (RR 2,84) mais pas au bout de 4 semaines (RR = 1,41) et une diminution de la durée des cris et des plaintes de l'enfant à 2 semaines et à 3 semaines, le tout en toute sécurité [34].

Dans le cadre de l'allergie, une étude effectuée en 2001 par Kalliomaki *et al.* [35] a montré que l'administration de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) chez les femmes enceintes puis les nouveau-nés était efficace pour prévenir la DA. Les auteurs observaient une diminution de 50 % du risque de DA à l'âge de 2 ans, cet effet préventif persistant aux âges de 4 et 7 ans [36, 37].

Mais ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres auteurs, certains observant même des effets délétères (*in 38*). En 2014, une méta-analyse portant sur 10 études effectuées entre 2007 et 2012 incluant 2 701 patients a montré que les effets pré- et postnataux de la supplémentation en probiotiques n'était pas statistiquement significative (RR 0,88 [IC 95 % : 0,76-1,03]) [39]. De même, les effets curatifs des probiotiques n'ont pas été démontrés [38].

Certains auteurs ont eu l'idée d'**associer les probiotiques et l'ITO**, ces deux traitements ayant effets inconstants. Une étude contre placebo a montré que l'association d'une ITO à l'arachide et la prise de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) avait des effets persistants 3 et 12 mois après l'arrêt de l'immunothérapie [40, 41]. Ces résultats, obtenus sur un effectif réduit (24 ITO et 27 placebos) méritent d'être reproduits par d'autres équipes à une plus grande échelle et avec d'autres aliments.

L'efficacité préventive et curative des probiotiques est très controversée. L'ITO

semble entraîner une désensibilisation et non l'acquisition définitive d'une tolérance puisque, pour que ses effets soient durables, le patient doit continuer à consommer régulièrement l'allergène après l'arrêt de l'ITO. Des essais ont été effectués en associant une ITO à l'arachide et des probiotiques, la prise de probiotiques semblant prolonger les effets de l'ITO après son arrêt, mais une confirmation est nécessaire.

Existe-t-il des allergies nouvelles ?

Parmi de nombreuses nouveautés on peut signaler les allergies suivantes dues à une “curiosité alimentaire” (par exemple consommation de tétragone ou de galanga), “à une mode diététique” (par exemple ingestion de compléments hyperprotéinés), ou à la consommation de ce qui pourrait être une partie de l'alimentation du futur : des insectes (entomophagie) !

1. Anaphylaxie sévère après l'ingestion de tétragone

Le tétragone (*Tetragonia tetragonioides*), plante herbacée de la famille des Aizoaceae, est également connu sous les noms : “épinard de Nouvelle-Zélande” ou “épinard d'été”. Un médecin sans antécédent allergique a présenté une anaphylaxie sévère quelques minutes après avoir consommé ce légume pour la première fois, cuit à l'eau la veille et réchauffé à la poêle. Le PT avec l'aliment frais était fortement positif à la feuille fraîche (15 mm) et cuite (10 mm), négatif chez 3 témoins, ainsi qu'aux autres allergènes usuels [42].

2. Allergie au galanga

Le galanga (*Alpinia galanga*) est une herbacée à rhizome de la famille des Zingiberacées qui compte aussi le gingembre, le curcuma et la cardamome. Les rhizomes ont un goût poivré et sont consommés râpés comme épices. La patiente âgée de 23 ans développa un

L'année pédiatrique

œdème du visage et une dysphagie après la consommation d'un plat thaïlandais assaisonné au galanga [43]. Cette allergie était IgE-dépendante (PT positif au galanga) et isolée. On peut observer des allergies de contact aux rhizomes des Zingibéracées.

3. Anaphylaxie aux compléments alimentaires hyperprotéinés

Les compléments alimentaires sont de plus en plus à la mode, non seulement chez les sportifs, mais aussi dans la population générale. Des cas d'anaphylaxie ont été signalés. Un homme de 58 ans, traité par bêtabloquants et IPP, a développé une anaphylaxie de grade III après une sortie cycliste alors qu'il consommait une poudre hyperprotéinée Whey easy fit[®] à base de protéines du lactosérum [44]. Un autre cas est survenu chez une femme de 55 ans qui prenait depuis 2 mois un complément hyperprotéiné comportant des protéines de lait de chèvre et de brebis ; les PT étaient positifs à ces laits [44]. Dans ces deux cas, les facteurs déclenchants étaient nombreux : effort, bêtabloquants, IPP, infection, aspirine. Deux cas d'allergie à la spiruline⁷ sont également connus [45].

4. Allergies alimentaires par consommation d'insectes (entomophagie)

Les consommateurs d'insectes doivent savoir qu'il existe des possibilités de réactions croisées entre les crustacés, les acariens et les grillons. Les protéines en cause sont la tropomyosine, l'arginine kinase (AK), et la troponine C. Compte-tenu de la fréquence des sensibilisations et allergies aux acariens, des réactions cliniques sont à craindre.

⁷ La spiruline est un complément alimentaire obtenu à partir de cyanobactéries qui sont des algues du genre *Arthrospira*, utilisées comme compléments alimentaires (algues séchées et réduites en poudre). Elles sont traditionnellement consommées comme aliment par plusieurs populations dont celles du lac Tchad.

POINTS FORTS

- La fréquence de l'anaphylaxie est en augmentation. L'adrénaline est le seul traitement de première intention de l'anaphylaxie. La séquence "anti-H1 puis corticoïdes puis (si besoin) adrénaline" doit être écartée selon les recommandations internationales et nationales.
- Devant une anaphylaxie, il faut prescrire une trousse contenant 2 stylos auto-injecteurs d'adrénaline (IM, face antérolatérale de la cuisse) eu égard au risque de rechute ou d'injection défectueuse.
- Les recherches impliquant un rôle direct de l'environnement sur l'acquisition des maladies allergiques ne sont qu'à leur début avant d'envisager des applications pratiques, thérapeutiques et préventives. Toutefois, plusieurs études ont montré que certains facteurs de l'environnement (par exemple le tabac) pouvaient entraîner des phénotypes transmissibles (par exemple l'asthme).
- L'AA isolée à la noix de cajou est une AA émergente dont les symptômes sont globalement plus sévères que ceux de l'AA à l'arachide. Ces deux AA peuvent être associées. Pour l'AA à la noix de cajou, le seul traitement actuel est l'éviction et la prescription d'adrénaline.
- Chez les nourrissons de la population générale, même à risque allergique, l'inclusion précoce de l'arachide dans l'alimentation (farine d'arachide) semble induire une tolérance orale à l'arachide.
- Les émoullients, appliqués directement, renforcent la fonction barrière de la peau entraînent une épargne de corticoïdes topiques. Les émoullients ajoutés à l'eau du bain ne sont pas aussi efficaces, mais ils procurent un meilleur bien-être au patient.
- Les patients multi-sensibilisés et/ou ayant des poly-morbidités sont exposés à accidents allergiques aigus graves. L'adrénaline est le seul traitement de ces accidents dans le cadre d'un plan d'action écrit adapté régulièrement à l'évolution. Actuellement, l'ITO n'est pas indiquée dans les AA multiples, même si des essais avec les anti-IgE (omalizumab) ont été effectués.
- L'efficacité préventive et curative des probiotiques est controversée. L'ITO semble entraîner une désensibilisation et non l'acquisition définitive d'une tolérance puisque, pour que ses effets soient durables, le patient doit continuer à consommer régulièrement l'allergène après l'arrêt de son traitement. Des essais associant une ITO à l'arachide et des probiotiques semblent prometteurs : la prise de probiotiques semble prolonger les effets de l'ITO après son arrêt, mais des confirmations sont nécessaires.
- Parmi les "allergies nouvelles", on peut signaler :
 - les allergies dues à une "curiosité alimentaire" (tétragone ou galanga) ;
 - "à une mode diététique" (compléments hyperprotéinés, spiruline) ;
 - l'entomophagie ou consommation d'insectes !

BIBLIOGRAPHIE

1. ANAGNOSTOU A. Anaphylaxis in children: epidemiology, risk factors and management. *Curr Pediatr Rev*, 2018 May 6. doi: 10.2174/1573396314666180507115115. [Epub ahead of print]
2. GRABENHENRICH LB, DÖLLE S, MONERET-VAUTRIN A *et al.* Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 137:1128-1137.
3. WORM M, MONERET-VAUTRIN A, SCHERER K *et al.* First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 2014;69:1397-4104.
4. MOTOSUE SM, BELLOLIO MF, VAN HOUTEN KH *et al.* National Trends in Emergency Department Visits and Hospitalizations for Food-Induced Anaphylaxis in US Children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018. doi: 10.1111/pai.12908. [Epub ahead of print]
5. OKUBO Y, NOCHIOKA K, TESTA MA. Nationwide Survey of Hospitalization Due to Pediatric Food-Induced Anaphylaxis in the United States. *Pediatr Emerg Care*, 2018. doi: 10.1097/PEC.0000000000001543. [Epub ahead of print]
6. SICHERER SH, SIMONS FE; Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*, 2017; 139. pii: e20164006. doi: 10.1542/peds.2016-4006. Epub 2017 Feb 13.
7. SIROUX V. Épigénome : comment l'environnement influence le développement de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:191-193.
8. STOKHOLM J, CHAWES BL, VISSING N *et al.* Cat exposure in early life decreases asthma risk from the 17q21 high-risk variant. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:1598-1606.
9. HOLLOWAY JW, PRESCOTT SL. The origins of allergic diseases. In: RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A: Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017, pp. 29-50.
10. CAUBET JC. Noix et pneumallergènes: spécificités géographiques. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:138-139.
11. BURNEY PG, POTTS J, KUMMELING I *et al.* The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*, 2014;69:365-371.
12. MCWILLIAM V, KOPLIN J, LODGE C *et al.* The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015;15:54.
13. DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
14. DU TOIT G, SAYRE PH, ROBERTS G *et al.* Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 2016 14;374:1435-1443.
15. HOURIHANE JO, HARRIS H, LANGTON-HEWER S *et al.* Clinical features of cashew allergy. *Allergy*, 2017;56:252-253.
16. RANCÉ F, BIDAT E, BOURRIER T *et al.* Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy*, 2003;58:1311-1314.
17. CLARK AT, ANAGNOSTOU K, EWAN PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy*, 2007;62:913-916.
18. DAVOREN M, PEAKE J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child*, 2005;90:1084-1085.
19. DELAHAYE C, PELLETIER F, LUC A *et al.* Facteurs prédictifs de l'allergie sévère à la noix de cajou chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:224.
20. MAYNADIÉ H, VIEL S, ANDRÉ-GOMEZ SA *et al.* Score prédictif de l'allergie à la noix de cajou : intérêt dans la prise en charge clinique. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:224-225.
21. INOUE T, OGURA K, TAKAHASHI K *et al.* Risk factors and clinical features in cashew nut oral food challenges. *Allergy Immunol*, 2018;175:99-106.
22. <https://eczemahelp.ca/traitement-de-leczema/?lang=fr> (consulté le 20 août 2018).
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Clinical guideline 57 [CG57]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>. Published December 2007.
24. Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Texte court. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2005;132:81-91.
25. SANTER M, RIDD MJ, FRANCIS NA. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial and cost effectiveness. *BMJ*, 2018;361:1322.
26. DESCHILDRE A, LEJEUNE S, ROUSSEL J *et al.* Polyallergie et risque d'accident allergique aigu grave. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:167-169.
27. DESCHILDRE A, ELEGBÉDÉ CF, JUST J *et al.* Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy*, 46:610-620.
28. JUST J, ELEGBÉDÉ CF, DESCHILDRE A *et al.* Mirabel study group. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:1596-1604.
29. LAVAUD F, FONTAINE JF, PEROTIN JM *et al.* Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de transfert lipidique. *Rev Fr Allergol*, 2009;49:427-432.
30. SCALA E, TILL SJ, ASERO R *et al.* Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy*, 2015;70:933-943.
31. MASTRORILLI C, TRIPODI S, CAFFARELLI C *et al.* Endotypes of pollen-food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy*, 2016;71:1181-1191.
32. JUST J, AMAT F. Trajectoire allergique au cours de l'enfance et diversité de la réponse IgE. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:165-166.
33. ANDORF S, PURINGTON N, BLOCK WM *et al.* Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=andorf%2C+purington%2C+Block> 2018; 3: 85-94.
34. XU M, WANG J, WANG N *et al.* The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2015;10:e0141445.
35. KALLIOMÄKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001; 357(9262):1076-1079.
36. KALLIOMÄKI M, SALMINEN S, POUSSA T *et al.* Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003;361:1869-1871.
37. KALLIOMÄKI M, SALMINEN S, POUSSA T *et al.* Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:1019-1021.

L'année pédiatrique

38. EVRARD B, BONNET B, JUBELIN G *et al.* Probiotiques et allergie. *Rev Fr Allergol*, 2018; 58:185-187.
39. KONG XY, YANG Y, GUAN J *et al.* Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J*, 2014;29:144-147.
40. TANG ML, PONSONBY AL, ORSINI F *et al.* Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:737-744.
41. DUNN GALVIN A, McMAHON S, PONSONBY AL *et al.* PPOIT study team. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy*, 2018;73:560-568.
42. STENGER R, SCHOELLER E, DE BLAY F. Réaction anaphylactique sévère lors de l'ingestion de tétragone. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:227.
43. GENY-DUTHEY S, DE BLAY F. Allergie rare au galanga : à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol*, 2018; 58:229.
44. SAINTOT M. Anaphylaxie aux compléments alimentaires hyperprotéinés: à propos de de 2 cas. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:329.
45. PETRUS M, CULERRIER R, CAMPISTRON M *et al.* First case report of anaphylaxis to spirulin: identification of phycocyanin as responsible allergen. *Allergy*, 2010;65:924-925.
46. COURTOIS J, GADISSEUR R, QUINTING B *et al.* Mise en évidence par western blot 2D de réactions allergiques croisées entre les crustacés, acariens et grillons. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:232.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Forme systémique d'AJI

Dans la forme systémique d'AJI, maladie de Still à début pédiatrique, trois biothérapies ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticostéroïdes : deux anti-interleukine (IL)-1, l'anakinra et le canakinumab par voie sous-cutanée, ainsi que l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6, tocilizumab, par voie intraveineuse. Ces AMM sont pour l'enfant d'au moins 8 mois et 10 kg pour l'anakinra, d'au moins 2 ans pour le canakinumab et le tocilizumab.

>>> Lors du tout récent congrès de l'*American College of Rheumatology* (ACR) ont été rapportés les résultats d'une étude internationale avec le tocilizumab par voie sous-cutanée chez des enfants ayant entre 1 et 17 ans à l'entrée dans l'étude [1].

Sur 51 patients inclus, 25 avaient un poids de moins de 30 kg et recevaient une dose fixe de 162 mg tous les 10 jours initialement avant ajustement à toutes les 2 semaines, 26 pesaient au moins 30 kg et recevaient la même dose tous les 7 jours.

L'objectif principal de cette étude était pharmacocinétique et a montré que chez les patients de moins de 30 kg, les taux observés étaient plus élevés que chez les autres patients si le tocilizumab était administré tous les 10 jours et qu'il semblait préférable chez ces jeunes enfants

de ne réaliser les injections que toutes les 2 semaines avec alors une pharmacocinétique comparable aux enfants plus grands.

Parmi les objectifs secondaires, figurait la tolérance au traitement. Bien que sur l'ensemble de l'étude les auteurs concluent à l'absence de signe d'alerte nouveau, il faut noter 2 décès d'infections sur 51 enfants. Une vigilance toute particulière est certainement à recommander vis-à-vis du risque infectieux, sachant que certains patients peuvent présenter une infection bactérienne sans les signes d'alertes initiaux que sont la fièvre ou l'ascension franche de la CRP sous un traitement anti-IL-6 qui peut décapiter ces symptômes.

>>> Pour l'anticorps monoclonal anti-IL-1 bêta canakinumab, après les études de phase 3 publiées fin 2012 [2], une étude d'extension a permis de suivre des patients sur plusieurs années [3]. Dans cette étude d'extension, le canakinumab a démontré une tolérance acceptable, malgré des événements indésirables graves dont des syndromes d'activation macrophagique, et une efficacité persistante. Une proportion substantielle des patients avaient pu diminuer ou arrêter leur corticothérapie générale et arrêter le méthotrexate pour ceux d'entre eux qui avaient ce traitement à l'entrée dans l'étude.

>>> Une étude complémentaire a permis de tester deux stratégies de décroissance du canakinumab chez des patients en situation de maladie inactive, sous traitement depuis au moins 24 semaines, après arrêt depuis au moins un mois du méthotrexate et de toute corticothéra-



P. QUARTIER

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

pie générale [4]. Dans cette étude, une première phase permettait d'inclure des patients de l'étude d'extension récemment publiée et de nouveaux patients naïfs de canakinumab. Les 76 premiers patients qui obtenaient une maladie inactive persistante sur au moins 24 semaines, sans corticostéroïdes ni méthotrexate, étaient alors inclus dans la seconde phase de l'étude, randomisés en deux groupes égaux pour soit une décroissance de la dose unitaire de canakinumab de 4 à 2 mg/kg toutes les 4 semaines, soit un allongement du délai de perfusion à toutes les 8 semaines.

Après 24 semaines, l'objectif principal était de démontrer qu'au moins 40 % des patients pouvaient maintenir la maladie inactive. Ce fut le cas pour 71 % des patients du premier groupe et 84 % des patients du second groupe. Par la suite, les patients qui maintenaient la maladie inactive diminuaient encore de moitié la dose, à 1 mg/kg toutes les 4 semaines, ou espaçaient les injections à toutes les 12 semaines. En cas de maladie inactive persistante, le canakinumab était

I L'année pédiatrique

interrompu et les patients suivis encore 24 semaines dans l'étude.

En intention de traiter, la majorité des patients maintenait une maladie inactive même après le second seuil de diminution, mais seulement un tiers des patients maintenaient une maladie inactive à 24 semaines de l'arrêt du canakinumab. Donc, autant il semble possible de diminuer l'intensité thérapeutique chez les patients en rémission sous cet anti-IL-1, autant l'arrêt du traitement reste une décision difficile en l'absence de biomarqueur prédictif du risque de rechute.

>>> Une approche de type gène candidat ayant porté sur 770 patients avec forme systémique d'AJI de différents pays et 6 947 contrôles a permis de montrer une association entre la maladie et un polymorphisme dans le promoteur du gène du récepteur de l'IL-1 [5]. Ce polymorphisme était associé à une diminution d'expression du récepteur à l'IL-1, à un risque accru de forme systémique d'AJI, mais également à la réponse à l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 anakinra, les patients n'ayant pas l'expression augmentée du récepteur se révélant réfractaires à ce traitement. Il s'agit donc là du premier marqueur génétique qui pourrait être utilisé pour un choix thérapeutique dans la forme systémique d'AJI.

>>> Un traitement immunosuppresseur intensif suivi d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisé chez des patients avec des AJI réfractaires aux autres traitements, essentiellement des formes systémiques d'AJI sévères et principalement chez des patients suivis au Royaume-Uni [6]. Malgré une morbidité non négligeable, les résultats à moyen terme sont encourageants. Faisant suite à l'observation de rechutes, parfois tardives, après auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette approche thérapeutique encore plus lourde par allogreffe est à réserver actuellement à de très rares patients réellement en échec de toutes les options thérapeutiques disponibles.

2. Uvéites associées aux arthrites juvéniles idiopathiques

En dehors de la forme systémique d'AJI et de quelques autres polyarthrites particulièrement réfractaires, le principal problème clinique et thérapeutique des AJI est celui des **uvéites antérieures chroniques**. Les AJI de début précoce, débutant chez l'enfant jeune avant 6 ans, non systémiques, donc les oligoarthrites (moins de 5 articulations touchées au cours des 6 premiers mois) et les polyarthrites sans facteur rhumatoïde mais avec le plus souvent positivité des anticorps anti-nucléaires sans spécificité reconnue sont associées dans environ 20 % des cas à un risque d'uvéite chronique.

Ces uvéites sont à prédominance antérieure, sans rougeur oculaire (uvéites "à œil blanc"), généralement sans symptômes exprimés par le jeune enfant, avec donc un risque majeur de diagnostic tardif au stade de complications à types de synéchies, d'hypertonie oculaire, de cataracte et de baisse parfois irréversible d'acuité visuelle. Ces uvéites se développent en général au cours des 4 ou 5 premières années de la maladie. Certains enfants présentent des uvéites dites idiopathiques car sans AJI associée mais qui ont la même sémiologie ophtalmologique et exposent aux mêmes complications. Dans 80 % des cas, ces uvéites touchent les 2 yeux.

En l'absence de détection et prise en charge précoce, **ces uvéites restent une source de complications graves pouvant aller jusqu'à la cécité chez l'enfant ou l'adulte jeune et représentent un fléau souvent bien plus lourd que les arthrites auxquelles elles peuvent être associées.**

>>> Plusieurs recommandations ont été publiées fin 2017 et en 2018, qu'il s'agisse de recommandations issues du programme de recherche collaboratif européen SHARE [7], de celles du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) des AJI mises à jour fin 2017 [8] ou de celles publiées en 2018

par un groupe d'experts ophtalmologistes, pédiatres, internistes d'adultes et rhumatologues français [9]. Un PNDS est par ailleurs en cours avec de nouveau un groupe rédactionnel regroupant des experts de ces différentes spécialités pour produire des recommandations concernant l'ensemble des uvéites chroniques non infectieuses de l'adulte et de l'enfant.

Tous ces travaux convergent pour insister sur l'examen à la lampe à fente systématique et régulier des enfants avec AJI à risque de développer une uvéite chronique, **la recommandation du PNDS actuel étant un examen tous les 3 mois pendant les 5 premières années**. Il est également indiqué la nécessité d'une évaluation précoce par un ophtalmologiste expert en maladies inflammatoires de l'œil, d'une communication régulière entre l'ophtalmologiste et le pédiatre, du recours limité à la corticothérapie locale, qui reste le traitement de première ligne dans ces uvéites à prédominance antérieure mais dont il ne faut pas accepter un usage excessif, dépassant chez l'enfant 2 gouttes par jour de dexaméthasone sur 6 mois.

Plus que dans le passé, ces recommandations font la part belle aux traitements systémiques de ces uvéites chroniques de l'AJI ou uvéites idiopathiques de même sémiologie. Elles indiquent l'importance d'introduire précocement un traitement de fond, en général par méthotrexate si l'uvéite se révèle cortico-dépendante de manière problématique et, en cas d'échec du méthotrexate ou d'intolérance, d'initier, si possible en association au méthotrexate, un traitement de fond plus actif encore en privilégiant, au vu d'études récemment publiées, l'anticorps anti-TNF alpha adalimumab. L'adalimumab a en effet obtenu fin 2017 une AMM européenne, puis en 2018 une AMM en France, pour les uvéites antérieures chroniques de l'enfant suite aux résultats de l'essai SYCAMORE conduit au Royaume-Uni et publié l'an dernier [10], ainsi qu'aux

destination you™*



**“La voir
jouer...”**

**... et partager avec elle
des fous rires, c’est mon rêve.”**

Les rêves deviendraient-ils possibles ?

Uvéite chez l’enfant et l’adolescent

HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l’uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d’intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

Indication non remboursable à la date du 8 novembre 2018. Demande d’admission à l’étude.

Médicament d’exception : prescription en conformité avec la Fiche d’Information Thérapeutique

Pour plus d’informations, veuillez consulter les mentions légales d’HUMIRA® disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou dans la rubrique “médicaments phares” du site internet <http://www.abbvie.fr>

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

 **HUMIRA®**
adalimumab

destination you™*

* Notre priorité c’est vous

abbvie

L'année pédiatrique

données d'un ensemble d'études non contrôlées et aux résultats d'une étude randomisée française ADJUVITE publiée cette année [11].

Les deux essais randomisés, SYCAMORE et ADJUVITE, ont inclus des patients avec uvéite antérieure chronique associée à l'AJI ou bien, dans ADJUVITE, uvéite idiopathique de même sémiologie ophtalmologique, avec chez tous ces patients une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement par méthotrexate et collyres corticostéroïdes.

Dans SYCAMORE, deux tiers des patients étaient randomisés pour recevoir de l'adalimumab et un tiers pour recevoir un placebo, tout en continuant le méthotrexate sauf intolérance. Une différence très significative avait été notée entre les deux groupes avec dans le groupe placebo 18 patients sur 30 en échec à 3 mois sur l'examen à la lampe à fente selon des critères prédéfinis *versus* 16 patients sur 60 dans le groupe traité par adalimumab.

À 18 mois de suivi, la majorité des patients sous adalimumab avaient une amélioration de leur score d'inflammation oculaire à l'examen à la lampe à fente selon les critères du *Standardized Uveitis Nomenclature* (SUN) [12] et le taux d'événements indésirables était jugé acceptable en dépit de quelques événements indésirables graves infectieux.

Cet essai SYCAMORE a donc servi d'étude pivot pour l'obtention de l'AMM dans les uvéites antérieures chroniques de l'enfant en échec du méthotrexate et des collyres corticostéroïdes, avec une dose recommandée d'adalimumab de 20 mg toutes les 2 semaines chez l'enfant de moins de 30 kg et de 40 mg toutes les 2 semaines à partir de 30 kg.

L'intérêt d'ADJUVITE a été de tester chez un plus petit nombre de patients la réponse au traitement par adalimumab *versus* placebo après 8 semaines de traitement sur une amélioration d'au moins

30 % de l'inflammation de la chambre antérieure mesurée par photométrie laser, en l'absence d'aggravation de l'examen à la lampe à fente.

Dans ADJUVITE, les taux de réponse étaient en intention de traiter de 9/16 dans le groupe adalimumab *versus* 3/15 dans le groupe placebo. En analyse per-protocole, une fois exclus 2 patients inclus à tort avec un degré d'inflammation en dessous du seuil prédéfini, les taux de réponses étaient de 9/14 dans le groupe adalimumab *versus* 3/15 dans le groupe placebo, cette différence étant significative malgré les effectifs modestes. L'utilisation de la photométrie laser, examen non invasif et réalisable chez des patients dès l'âge de 4 ans mais dont la disponibilité est encore limitée à quelques services d'ophtalmologie dans chaque pays, permettait d'objectiver une inflammation et une amélioration même chez des patients qui, grâce à une prise en charge de qualité, avaient un score initial très bas sur l'examen à la lampe à fente selon les critères du SUN et chez lesquels il n'aurait donc pas été facile de démontrer l'effet du traitement en n'utilisant qu'un suivi en lampe à fente. La photométrie laser devrait donc prendre toute sa place dans l'évaluation et le suivi des patients initiant un traitement, en particulier pour pouvoir déterminer après quelques mois si la réponse justifie la poursuite du traitement.

Dans ADJUVITE cependant, certains patients avec une inflammation initiale modérée nécessitaient au moins 3 mois pour que soit objectivée une amélioration d'au moins 30 % de l'inflammation de la chambre antérieure.

>>> Au Royaume-Uni, un essai pilote a été conduit dans les uvéites de l'AJI avec l'anticorps anti-récepteur de l'IL-6 tocilizumab, par voie sous-cutanée, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

D'autres essais thérapeutiques avec des molécules récentes vont débiter fin 2018 et en 2019 dans la même indication.

3. AJI polyarticulaire

>>> Le CTLA-4Ig, abatacept, est un traitement qui dispose d'une AMM en perfusions intraveineuses dans l'AJI d'évolution polyarticulaire, en cas d'échec d'au moins un autre traitement biologique chez l'enfant âgé d'au moins 6 ans.

Un essai thérapeutique avec l'abatacept par voie sous-cutanée chez des enfants de 2 à 17 ans a permis de montrer des résultats pharmacocinétiques et une tolérance satisfaisants dans les 2 classes d'âge (22 enfants de 2 ans à moins de 6 ans et 137 patients âgés de 6 à 17 ans) et les 3 doses proposées en fonction du poids: 50 mg par semaine chez les patients de 10 à moins de 25 kg, 87,5 entre 25 et moins de 50 kg, 125 mg à partir de 50 kg [13].

De plus, l'objectif principal, une amélioration d'au moins 30 % du score composite ACR pédiatrique, a été obtenu à 4 mois de traitement chez 83 % des enfants de 6 ans et plus et chez 89 % des enfants de moins de 6 ans, avec une maladie inactive dès 4 mois chez 30 % et 50 % respectivement de ces patients. Au bout de 24 mois, 27 patients sur 137, chez les plus de 6 ans, étaient en rémission complète et 11/22 chez les moins de 6 ans. Des anticorps anti-abatacept ont été détectés chez 5 patients, sans conséquence clinique associée.

Ces résultats devraient permettre d'ici peu une AMM pour l'abatacept en injections sous-cutanées hebdomadaires dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire, en échec du méthotrexate, dès 2 ans. Le profil de tolérance de ce traitement le rend attractif.

>>> Pour l'anti-Janus Kinase (JAK) tofacitinib, un essai de phase 1 a permis, chez 26 enfants de 2 à 17 ans, de s'assurer de sa bonne tolérance en prise orale bi-quotidienne et de déterminer la dose optimale grâce à l'étude pharmacocinétique [14]. Le développement d'essais avec d'autres

L'année pédiatrique

anti-JAK pourrait permettre, à moyen terme, l'obtention de plusieurs AMM dans différentes formes d'AJI pour ces médicaments qui ont l'avantage d'une administration orale.

4. Classification des AJI, spondylarthropathies juvéniles, stratégies thérapeutiques

>>> Faisant suite à un effort initié par plusieurs collègues dont Alberto Martini, l'ancien président de la *Pediatric Rheumatology European Society* (PreS), cette société est en phase de valider de nouveaux critères de classification des AJI [15].

Les objectifs sont de mieux identifier des entités qui, tout en ayant un début pédiatrique, se rapprochent de maladies bien connues chez l'adulte : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, et maladie de Still, et une entité proprement pédiatrique, les AJI oligo et polyarticulaires avec anticorps anti-nucléaires débutant avant 6 ans, d'autres formes d'AJI restant ingroupables.

Dans cette logique, un travail sur les spondylarthropathies juvéniles a inclus des patients qui réunissaient les critères actuels d'enthésite en rapport avec une AJI et des patients qui avaient tous les critères de classification de spondylarthrites mais étaient selon l'ancienne classification considérés comme ayant une AJI ingroupable, le plus souvent de par la présence d'un psoriasis chez un apparenté proche.

Ce travail sur une cohorte de 114 patients suivis sur une période de 8 ans dans un centre de référence français a confirmé la présentation clinique essentiellement sous forme d'enthésites et d'arthrites périphériques à la phase initiale de la maladie, mais avec un taux élevé d'atteinte axiale au cours du suivi [16]. Une histoire familiale de spondylarthrite était le principal facteur de risque d'atteinte axiale, notamment de sacro-iliite et de maladie active au dernier suivi.

Une relecture des imageries par résonance magnétique (IRM) réalisées chez ces patients a montré également la difficulté de lecture pour des radiologues non experts, avec en particulier des IRM dites pathologiques sur des hypersignaux jugés physiologiques après relecture par radiologue expert.

>>> Un groupe d'experts internationaux a publié les résultats d'une concertation visant, à partir de données de la littérature et d'un processus de type pseudo-Delphi, à définir une stratégie thérapeutique de type "treat-to-target", visant des objectifs précis dans des délais déterminés en fonction du type d'AJI [17]. Ainsi est-il proposé par exemple dans la forme systémique d'AJI qu'un des premiers objectifs doit être de contrôler la fièvre et les signes systémiques en quelques jours afin de réduire la période à haut risque de mauvaise tolérance de la maladie et de complications graves, comme le syndrome d'activation macrophagique.

Ce type d'approche devrait guider les futures recommandations que pourraient mettre à jour les différentes sociétés savantes, sachant que le succès de ce type d'approche thérapeutique dépend étroitement de la possibilité d'un suivi rapproché du patient afin de réajuster les traitements en fonction de l'obtention ou non des objectifs.

Syndromes auto-inflammatoires

La publication la plus marquante de l'année sur le plan thérapeutique a été celle d'un essai collaboratif international de phase 3 testant l'anti-IL-1 canakinumab dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) en échec de la colchicine, le déficit partiel en mévalonate kinase avec syndrome auto-inflammatoire (également appelé "syndrome hyper-IgD" HIDS) et le syndrome périodique lié à des mutations du gène codant pour le récepteur du *tumor necrosis factor alpha* (syndrome TRAPS) [18].

180 patients âgés de 2 ans ou plus ont été inclus, un tiers pour chacune des 3 maladies monogéniques citées. Les patients étaient inclus au moment d'une poussée de la maladie. À 16 semaines, les taux de réponse pour l'objectif principal sur le contrôle de l'activité de la maladie auto-inflammatoire et l'absence de nouvelle poussée étaient significativement meilleurs sous traitement que sous placebo.

Cependant, les taux de réponse au canakinumab allaient de 61 % dans la FMF à 45 % dans le TRAPS et 35 % chez les patients avec HIDS. Lors d'une seconde phase, un espacement des injections de canakinumab de 4 mg/kg (maximum 150 mg), toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines chez les bons répondeurs, permettait de maintenir un bon contrôle de la maladie chez la majorité des patients avec FMF ou TRAPS mais seulement chez une minorité des patients avec HIDS.

Sur l'ensemble de l'étude, l'efficacité s'est maintenue sur la durée du suivi et la tolérance a été jugée satisfaisante [18, 19]. De ce fait, une AMM a été accordée pour le canakinumab dans les indications de l'étude chez des patients âgés de 2 ans ou plus.

Connectivites pédiatriques, manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires

>>> Dans le lupus pédiatrique, un essai de phase 2 avec le belimumab, biothérapie ayant déjà une AMM dans des lupus de l'adulte de sévérité modérée, a permis d'inclure 93 enfants âgés de 5 à 17 ans avec également des lupus actifs mais sans atteinte d'organe majeure notamment neurologique ou rénale. L'objectif était de tester la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité de ce traitement à la dose de 10 mg/kg en intraveineux toutes les 4 semaines contre placebo, en association au traitement en cours [20]. Les données de pharmacocinétique étaient en phase avec les valeurs attendues, la

L'année pédiatrique

tolérance du traitement était bonne mais l'efficacité ne pouvait pas sur l'effectif choisi être démontrée contre placebo. Néanmoins, sur l'ensemble des critères d'efficacité étudiés, le belumumab semblait faire un peu mieux que le placebo et surtout limiter le risque de poussée de la maladie à court et moyen terme.

>>> Illustrant la notion que toute atteinte auto-immune chez le jeune enfant doit faire rechercher un déficit immunitaire d'origine génétique, une maladie monogénique avec mutation de gènes comme *LRBA* et *CTLA-4* a été retrouvée chez 7 enfants parmi 18 ayant un syndrome d'Evans (anémie et thrombocytopénie auto-immunes) chez lesquels avait été exclu un syndrome lymphoprolifératif par défaut d'apoptose (mort cellulaire programmée) dans un centre de référence français pour les déficits immunitaires primitifs [21].

Les patients avec mutation retrouvée ne se distinguaient pas des autres sur le plan clinique ou biologique. Sur l'ensemble des 18 patients, 13 avaient une organomégalie (splénomégalie le plus souvent, parfois hépatomégalie ou adénomégalies), 5 une infiltration lymphocytaire d'organes non hématopoïétiques, 9 une hypogammaglobulinémie et 15 des anomalies du phénotypage lymphocytaire.

Une étude immunologique et génétique systématique est donc recommandée chez les enfants avec auto-immunité hématologique (mais également parfois d'organe) de début précoce, hors les cas les plus typiques de purpura thrombopénique immunologique isolé.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUNNER HI, RUPERTO N, LOVELL DJ *et al.* Identification of Optimal Subcutaneous Doses of Tocilizumab in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P *et al.* Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2012;367:2396-2406.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P *et al.* Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*, 2018.
- QUARTIER P, ALEXEEVA E, WOUTERS C *et al.* Canakinumab, on a Reduced Dose or a Prolonged Dose Interval without Concomitant Corticosteroids and Methotrexate, Maintains Efficacy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients in Clinical Remission. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- ARTHUR VL, SHULDINER E, REMMERS EF *et al.* IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70:1319-1330.
- M F SILVA J, LADOMENOU F, CARPENTER B *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*, 2018;2:777-786.
- CONSTANTIN T, FOELDVARI I, ANTON J *et al.* Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1107-1117.
- https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2801939/fr/arthritis-juvéniles-idiopathiques
- DIWO E, SEVE P, TRAD S *et al.* Therapeutic strategy for the treatment of non-infectious uveitis proposed by an expert panel. *Rev Med Interne*, 2018;39:687-698.
- RAMANAN AV, DICK AD, JONES AP *et al.* Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*, 2017;376:1637-1646
- QUARTIER P, BAPTISTE A, DESPERT V *et al.* ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1003-1011.
- JABS DA, NUSSENBLATT RB, ROSENBAUM JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, 2005;140:509-516.
- BRUNNER HI, TZARIBACHEV N, VEGA-CORNEJO G *et al.* Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70:1144-1154.
- RUPERTO N, BRUNNER HI, ZUBER Z *et al.* Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:86.
- MARTINI A, RAVELLI A, AVCIN T *et al.* Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*, 2018.
- GOIRAND M, BRETON S, CHEVALLIER F *et al.* Clinical features of children with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis / juvenile spondyloarthritis followed in a French tertiary care pediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:21.
- RAVELLI A, CONSOLARO A, HORNEFF G *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:819-828.
- DE BENEDETTI F, GATTORNO M, ANTON J *et al.* Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*, 2018;378:1908-1919.
- DE BENEDETTI F, FRENKEL J, SIMON A *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Colchicine-Resistant FMF (crFMF), Hids/Mkd and TRAPS: Results from the Pivotal Phase 3 Cluster Trial. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DI *et al.* Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2018;70.
- BESNARD C, LEVY E, ALADJIDI N *et al.* Pediatric-onset Evans syndrome: Heterogeneous presentation and high frequency of monogenic disorders including *LRBA* and *CTLA4* mutations. *Clin Immunol*, 2018;188:52-57.

L'auteur a déclaré coordonner et participer à des essais cliniques promus par les laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et Sanofi; intervenir lors de symposiums pour les laboratoires Abbvie, BMS, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Swedish Orphan Biovitrum. De plus, il a déclaré avoir assisté à des congrès avec le soutien financier des laboratoires Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et Swedish Orphan Biovitrum.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?

À la question “quoi de neuf mamie?”, ma grand-mère répondait une phrase qui me faisait toujours sourire, “rien de neuf, que du vieux”. C'est probablement sévère de débiter cet article ainsi, car même si nous avons dans notre pratique quotidienne de pneumopédiatre peu d'importantes modifications récentes, on pressent un tournant dans notre prise en charge des maladies respiratoires, avec l'utilisation des biothérapies, de l'intelligence artificielle, une médecine personnalisée, et l'envie d'apporter un bien-être global à l'enfant. Le choix des articles et des sujets abordés m'a été inspiré par le congrès de la *European Respiratory Society* que nous avons eu la chance d'accueillir en septembre en France.

L'asthme personnalisé

L'objectif de la prise en charge ne consiste plus seulement dans le contrôle de la maladie, mais dans la modification de son histoire naturelle et la prévention des effets à long terme chez l'enfant. Szefler *et al.* [1] proposent des outils pour y parvenir : déterminer une trajectoire de la fonction respiratoire, un score de sévérité *Composite Asthma Severity Score* (CASI), un panel de biomarqueurs, un index prédictif d'exacerbation saisonnière ou *Seasonal Asthma Exacerbation Prediction Index* (SAEPI), et un *monitoring* électronique de l'observance.

En effet, l'asthme peut entraîner une perte de la fonction respiratoire persistante et irréversible. Une étude de suivi de 1 000 enfants asthmatiques persistant léger à modéré pendant 20 ans par

McGeachie *et al.* [2], inclus entre l'âge de 5 à 12 ans, avec une dernière épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) en moyenne à l'âge de 26 ans, a permis de les classer selon quatre types de trajectoires de la fonction respiratoire.

Deux de ces trajectoires montrent une croissance pulmonaire réduite dès l'enfance, et deux trajectoires montrent un déclin précoce de la fonction respiratoire à partir de l'âge de 20 ans. Une fonction respiratoire anormale à l'inclusion et le sexe masculin étaient des facteurs prédictifs forts de croissance pulmonaire altérée et déclin précoce de la fonction respiratoire. À peu près 11 % des patients montraient des critères de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les jeunes adultes.

Cette étude renforce le fait que les enfants ayant un asthme persistant doivent avoir des EFR répétées pour déterminer une trajectoire et l'utiliser pour le choix du traitement, pour prévenir les facteurs déclenchants, surveiller l'adhérence, empêcher le tabagisme passif ou actif, conseiller dans le choix de la profession. Ces patients doivent encore plus être sensibilisés aux effets néfastes des cigarettes électroniques, des expositions aux produits chimiques et aux changements climatiques.

Une autre étude [3] publiée dans le *Lancet* en 2018 décrivait cette fois six trajectoires de 7 à 53 ans (*fig. 1*) : la plupart des adultes atteints de BPCO suivent trois trajectoires ayant toutes une fonction respiratoire altérée dans l'enfance, avec déclin normal ou accéléré.



J. PAUTRAT
Centre de Pneumologie de l'enfant,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Ils montrent que des facteurs précoces dans la vie tels que les allergies, les infections respiratoires, l'asthme parental, et le tabagisme maternel influencent ces trajectoires défavorables.

Il existe des scores tel que le CASI [4], corrélé au degré de sévérité de l'asthme et utilisable à partir de l'âge de 6 ans ; ce score a une approche plus multidimensionnelle de l'asthme que le score ACT (*Asthma Control Test*) classiquement utilisé. Il prend en compte cinq domaines : les symptômes diurnes et l'utilisation de salbutamol, les symptômes nocturnes et le recours au salbutamol, le traitement de fond, la fonction respiratoire, et les exacerbations. Un score de 0 à 3 indique un asthme peu sévère, un score de plus de 3 indique un asthme modéré à sévère. Il est disponible en anglais sur www.asthmaseverity.org.

Un grand intérêt se porte aussi sur les biomarqueurs associés aux différents endotypes de l'asthme, qui permettraient de guider le diagnostic, de mieux cibler

L'année pédiatrique

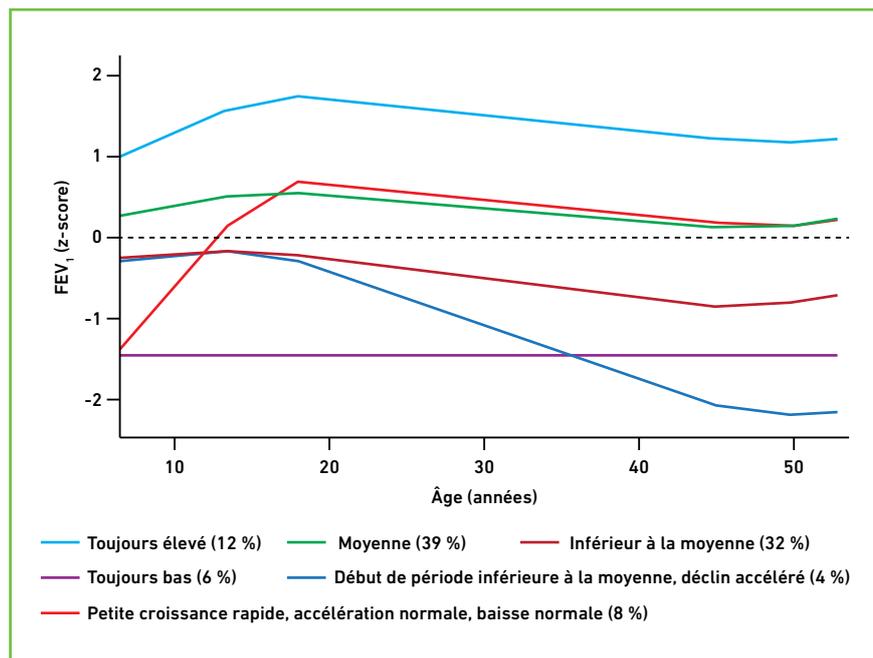


Fig. 1 : Trajectoires de la fonction respiratoire de 7 à 53 ans. D'après [3].

les thérapies et prédire leur réponse pour identifier les profils répondeurs ou non.

La question n'est donc plus "docteur, est ce que j'ai de l'asthme?", mais de quel type d'asthme le patient est atteint. Cette maladie présente une hétérogénéité importante, caractérisée par des phénotypes associés à différentes voies physiopathologiques ou endotypes, qui évoluent pendant la vie.

La revue sur les différents phénotypes de l'asthme durant l'enfance par J. Just *et al.* [5] les décrit selon l'âge de début, le genre, les facteurs déclenchants infectieux ou allergiques, les comorbidités comme l'obésité, la sévérité, mais aussi selon les cellules inflammatoires (éosinophiles et neutrophiles) ou paucicellulaires (peu inflammatoires) impliquées dans la physiopathologie, pour identifier des biomarqueurs.

Finalement les phénotypes décrits les plus sévères sont ceux à début précoce avec multiples allergies ou neutrophilique à fonction respiratoire altérée. Des phénotypes plus rares sont aussi

décrits, à début tardif à la puberté comme l'asthme non atopique hyperéosinophilique avec polypose nasal ou l'asthme neutrophilique d'adolescentes obèses.

Dans leur état des lieux des biothérapies de l'enfant asthmatique, Abrams *et al.* [6] décrivent les différentes études sur les thérapies ciblant surtout la voie THelper 2 ou voie "allergique"; cette voie implique la production d'IgE, et la participation de cytokines telles que les interleukines IL4, IL5 et IL13. Quelques biomarqueurs spécifiques de cette voie sont l'éosinophilie dans les expectorations, dans le sang, dans le lavage broncho alvéolaire (LBA), la fraction exhalée du NO (FeNO) et le taux de périostine sérique.

Il existe 3 molécules anti-IL5 : mépolizumab, reslizumab et benralizumab, toutes étudiées chez l'enfant de plus de 12 ans. Une étude est en cours chez les enfants de 6 à 17 ans pour le mépolizumab.

Il y a une étude sur l'utilisation d'un anticorps anti récepteur d'IL4 (dupilumab) chez l'adolescent et l'adulte, et une étude

en cours chez l'enfant de 6 à 12 ans asthmatique persistant non contrôlé; des biomarqueurs pouvant prédire la réponse ne sont pas encore bien identifiés, même si l'on note que IL5 est plus spécifique de l'éosinophilie que IL4, qui pourrait plutôt bénéficier du suivi du FeNO ou périostine sérique. Il n'y a pas encore d'étude chez l'enfant ou l'adolescent concernant l'effet des deux anti IL13 (tralokinumab et lebrikizumab).

L'article décrit aussi la seule biothérapie approuvée chez l'enfant de 6 ans et plus atopique, l'omalizumab ou anticorps monoclonal humanisé anti-IgE. Il reste encore à déterminer la durée optimale du traitement et si son effet est maintenu à long terme; et déterminer les meilleurs biomarqueurs pour le suivi et l'évaluation de son efficacité afin de sélectionner au mieux les patients potentiels répondeurs et pouvoir arrêter le traitement chez ceux moins répondeurs. Des études sont en cours pour déterminer si un traitement de 2 ans chez l'enfant de 2-3 ans pourrait prévenir la progression vers un asthme persistant.

De nombreuses recommandations préconisent donc maintenant l'utilisation de ces biothérapies, dont le GINA 2017 qui recommande un traitement additionnel guidé par le phénotype avec omalizumab chez l'enfant de 6 ans et plus asthmatique allergique sévère, et mépolizumab chez les patients de 12 ans ou plus avec un asthme éosinophilique, en traitement de stade 4.

Le suivi personnalisé des patients asthmatiques peut aussi utiliser des scores pour prédire le risque d'exacerbations, tel que le SAEPI (*Seasonal Asthma Exacerbation Prediction Index*) [7].

Cet index prend en compte l'âge, le taux d'IgE total, les pricks tests, l'éosinophilie, les exacerbations à la saison précédente, les stades de traitement par corticoïde inhalé, le rapport VEMS/CV et le taux de FeNO. Selon cette étude, ce score a une valeur prédictive négative

tive élevée, efficace pour prédire quels enfants seront moins à risque d'exacerbation à l'automne, afin de mettre en place des stratégies de prévention.

L'observance est le problème numéro un dans l'asthme. Pour l'améliorer, il existe des dispositifs inhalés connectés à des smartphones, ou des objets connectés ludiques, pour transmettre au patient et à son médecin les données sur la fréquence d'utilisation.

Une équipe américaine [8] a suivi des enfants âgés de 2 à 13 ans à leur sortie des urgences ou d'une hospitalisation pour un asthme persistant, pendant 1 mois, en leur fournissant des textos quotidiens et en leur fournissant un dispositif électronique intégré à leur traitement de fond, dans le but de tester la faisabilité et l'adhérence de la famille à ces appareils : la faisabilité était bonne, mais l'analyse secondaire des données a également montré que même après une exacerbation sévère, l'observance n'était que de 40 %.

Cela renforce le fait qu'il faut trouver des outils adaptés en fonction de l'âge de l'enfant et du type de population, et faire passer ces nouvelles technologies de la recherche à la vie pratique. Il en existe pour les systèmes de poudre comme pour les sprays (par exemple Hailie du néozélandais Adherium sur turbuhaler, ou l'américain Propeller sur spray et diskus) et des systèmes ludiques en voie de commercialisation (Meyko, exemple français).

De plus, l'explication et la vérification de la technique d'inhalation, qui prend beaucoup de temps lors d'une consultation, peuvent être facilitées grâce à des vidéos en ligne (sur le site de la SPLF ou Améli) pour la formation au bon usage des inhalateurs.

Tous les enfants asthmatiques ne répondent pas de la même façon aux traitements traditionnels. On s'y intéresse chez l'enfant d'âge préscolaire, sachant que 40 % des enfants vont présenter des sifflements respiratoires la 1^{re} année de

vie, et qu'un tiers d'entre eux deviendront des enfants asthmatiques.

L'effet des corticoïdes inhalés est discuté. Dans leur revue sur la prise en charge des enfants d'âge pré scolaires avec sifflements récurrents, Burbank *et al.* [9] discutent des traitements et de la façon d'évaluer l'évolution vers un asthme. Les corticoïdes inhalés en traitement de fond ne modifient pas la progression vers l'asthme ou l'altération de la fonction respiratoire, mais diminuent le nombre d'exacerbations, surtout chez les enfants avec taux sanguin d'éosinophiles élevé ou sensibilisés pour un pneumallergène.

Cet article discute aussi de l'intérêt de chercher un traitement de prévention primaire de l'asthme chez ces jeunes enfants, comme la désensibilisation sublinguale ou les biothérapies.

L'effet du montélukast est aussi discuté : une revue chez les enfants sifflants d'âge préscolaire l'étudie [10], montrant que ce ne serait pas efficace pour diminuer les exacerbations sifflantes viro induites, ni le recours aux corticoïdes oraux. Cette revue conclut qu'il faudrait étudier l'existence de profils répondeurs ou non au montélukast.

Par ailleurs, il est souvent tentant de doubler voire tripler la dose de corticoïdes inhalés lors des exacerbations ; une équipe [11] a suivi pendant un an 254 enfants âgés de 5 à 11 ans ayant un asthme persistant léger à modéré traité par faible dose de corticothérapie inhalée au long cours. Un groupe avait sa dose quintuplée dès le début d'une exacerbation, durant sept jours, tandis que le groupe contrôle gardait sa posologie habituelle.

L'étude montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes par rapport au nombre d'exacerbation, à la fréquence d'utilisation de la ventoline, et au recours aux corticoïdes systémiques. En revanche, l'exposition aux corticoïdes était 16 % supérieure dans le groupe à la

dose quintuplée, et une diminution en taille de 0,23 cm, donc un effet potentiel sur la croissance.

Le dernier article choisi à propos de l'asthme étudie les conséquences des infections virales sur la sévérité de l'exacerbation et sur l'efficacité du traitement de la crise. Une équipe canadienne [12] a suivi 1 000 enfants âgés de 1 à 17 ans se présentant aux urgences pour une crise d'asthme modérée à sévère, avec prélèvement nasopharyngé détectant 27 virus. 61 % avaient au moins un pathogène retrouvé, le plus souvent rhinovirus, ce qui n'était pas associé à une plus grande sévérité clinique à l'arrivée ; mais cela était associé à une augmentation de l'échec du traitement (défini comme une hospitalisation ou réadmission aux urgences 72 heures plus tard ou prise en charge de plus de 8 heures aux urgences) surtout lors d'une infection à virus respiratoire syncytial *VRS*, *influenza* et *parainfluenza*. Cela renforce la nécessité de prévention de la grippe en vaccinant l'enfant asthmatique.

■ Et à part l'asthme ?

Une prise en charge personnalisée de l'enfant est aussi discutée dans la bronchite bactérienne persistante ou PBB (*Protracted bacterial bronchitis*) : elle se caractérise par une toux productive isolée sans signe d'une autre cause, et répondant à une antibiothérapie de 2 semaines.

On parle de PBB récurrente à partir de 3 épisodes par an, ce qui nécessite un bilan complémentaire à la recherche d'une autre cause de toux productive (mucoviscidose, déficit immunitaire, dyskinésie ciliaire primitive). L'indication de la kinésithérapie respiratoire n'est pas démontrée.

Sa prévalence n'est pas encore bien déterminée, mais représenterait de 11 à 40 % des causes de consultations chez un pneumopédiatre. On la retrouve surtout

L'année pédiatrique

chez de jeunes enfants, avec 3 germes retrouvés (*H Influenzae*, *S pneumoniae* et *M catarrhalis*), 8 % des enfants atteints développeraient des dilatations des bronches, et des PBB récurrentes et *H influenzae* sont associés au risque de bronchectasies [13].

Le rapport de l'ERS [14] décrit les besoins futurs de cette maladie, afin d'identifier les patients à risque de développer des bronchectasies ou de récurrences ; savoir si le microbiote respiratoire influence la progression de la maladie ; identifier les classes d'antibiotiques (beta lactamine *versus* triméthoprime-sulfaméthoxazole *vs* macrolide), durée (8 semaines *vs* 4 semaines *vs* 2 semaines) et doses optimales (forte dose *vs* dose standard) qui réduiraient le risque de récurrence et la résistance aux antibiotiques ; déterminer pour les enfants récurrents l'effet de l'azithromycine ou d'antibiothérapie inhalée au long cours.

Un protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) dans la dyskinésie ciliaire primitive (DCP) a été émis en

décembre 2017 [15] et dans lequel les caractéristiques de la maladie et sa prise en charge sont décrites. Plus d'une trentaine de gènes ont été identifiés, expliquant la pathologie chez 60 à 70 % des patients.

La prévalence dans la population générale est estimée à 1/16 000. Plus de 350 patients sont inclus dans la base e-RespiRare du centre de référence des maladies rares créée en 2008 et environ 50 nouveaux patients sont identifiés chaque année en France. Le nombre réel de patients atteints est donc très probablement sous-estimé du fait d'un sous-diagnostic.

On sait que le diagnostic est complexe, et ne s'appuie plus uniquement sur la microscopie électronique (ME) (**fig. 2**) : ce sont les critères cliniques qui priment, associés à un panel d'examen complémentaires que sont la mesure du NO nasal, la vidéo microscopie à haute vitesse, la ME et le génotype. La ME détecte à peu près 70 % des cas de DCP : par exemple les patients porteurs

de mutations bialléliques *DNAH11* présentent un phénotype classique, un NO nasal bas, une ME normale ; ceux porteurs d'une mutation biallélique *RSPH1* vont présenter des symptômes tardifs, des défauts légers à la ME, des taux de NO nasal à la limite de la normale. Plus le nombre d'examen est positif, plus le diagnostic est probable [16].

Respire la vie!

L'air que nous respirons est aussi au cœur des préoccupations : environ 91 % des habitants de la planète respirent un air pollué, ce qui entraîne 7 millions de décès chaque année.

Dans la plupart des villes, la qualité de l'air ambiant est inférieure aux normes préconisées par l'OMS, avec des niveaux jusqu'à 10 fois supérieurs aux recommandations. La pollution de l'air intérieur est aussi une cause importante de mortalité.

On estime qu'un tiers des décès imputables aux principales maladies non transmissibles (accident vasculaire cérébral, cancer du poumon, infarctus du myocarde et BPCO) sont dus à la pollution de l'air (**fig. 3**). Les conséquences sur la santé sont sans surprise plus graves chez les femmes enceintes et les enfants : on sait que l'exposition de la femme enceinte à un air pollué peut avoir des conséquences sur le développement du fœtus, mais aussi que l'exposition prolongée dans l'enfance a des conséquences tout au long de la vie.

Concrètement, il faut rappeler aux familles d'éviter une activité physique en extérieur les jours de forte pollution, et d'essayer de contourner les lieux très pollués lors des trajets quotidiens pour l'école [17]. Pour convaincre un maximum de pays à déclarer la guerre à ce "tueur invisible", l'OMS organise à Genève les 30 octobre et 1^{er} novembre 2018 la 1^{re} conférence mondiale sur la pollution de l'air et la santé.

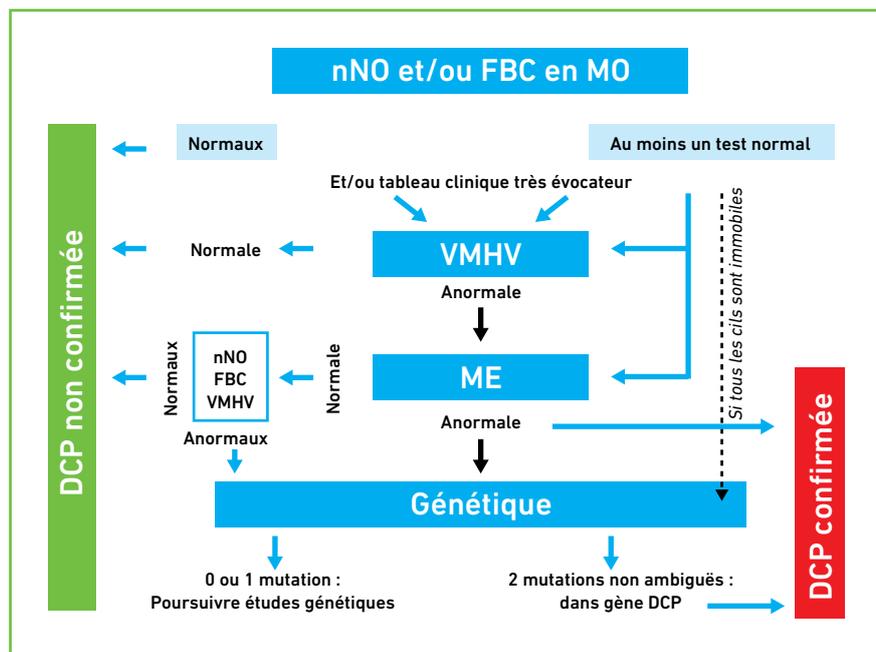


Fig. 2 : Algorithme diagnostique des DCP. **nNO :** Monoxyde d'azote nasal. **FBC :** Fréquence du battement ciliaire. **MO :** Microscopie optique. **VMHV :** Vidéo microscopie à haute vitesse. **ME :** Microscopie électronique, **PNDS DCP** 2017.

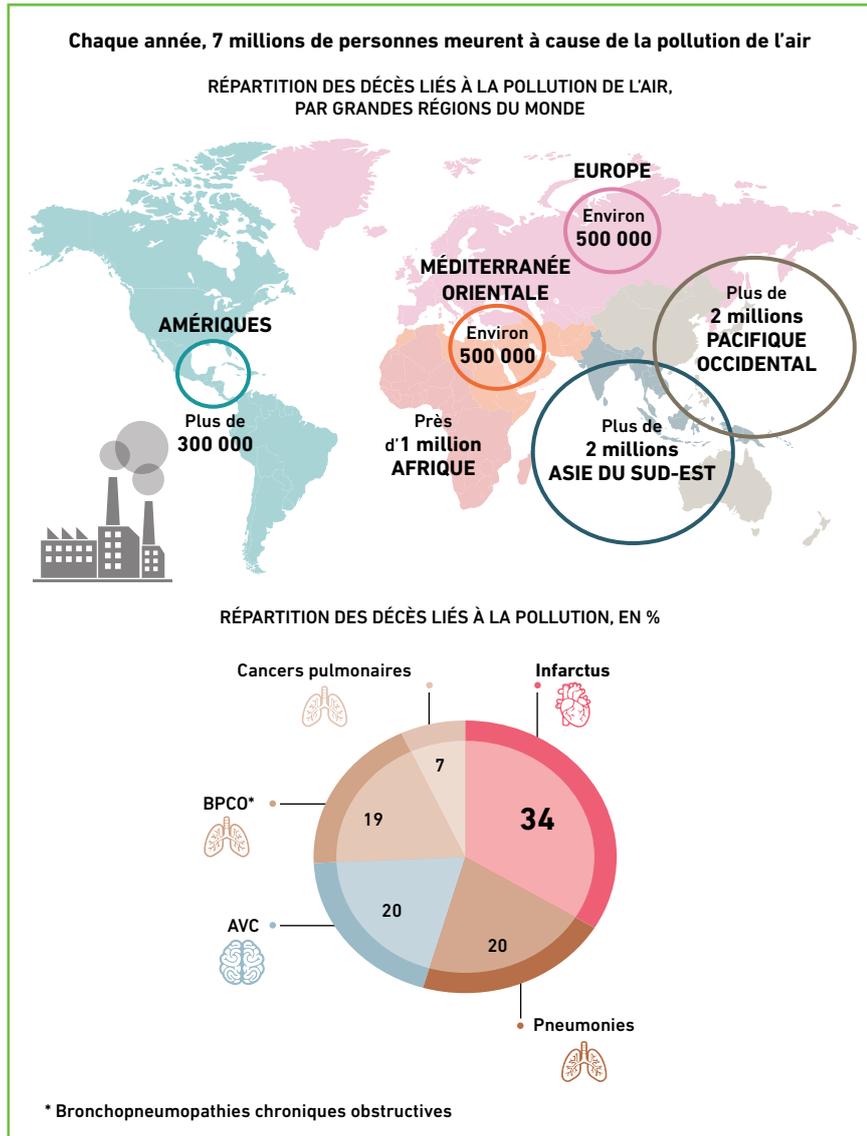


Fig. 3 : Répartition des décès liés à la pollution de l'air, par grandes régions du monde, et en pourcentage. Source OMS infographie Le Monde.

Les e-cigarettes aussi sont personnalisées. On ne connaît pas leurs conséquences à long terme, et elles attirent de plus en plus les adolescents. Afin d'étudier leur impact et de prévenir leur danger, encore faut-il connaître les différents produits qui existent. Une équipe américaine a publié dans *Pediatrics* en octobre [18] une étude longitudinale sur deux groupes, l'un de 13651 adolescents de septembre 2013 à décembre 2014 et le 2^e groupe de 12 172 adolescents d'oc-

tobre 2014 à octobre 2015, en demandant à ceux ayant fumé une cigarette électronique de façon régulière sur les 30 derniers jours les caractéristiques de celle-ci.

Il en existe deux types : des systèmes ouverts composés d'un embout, d'un atomiseur et d'une batterie réutilisables rechargeables de e-liquide, et les systèmes fermés (cartouche avec embout intégré vissée directement sur la batte-

rie) qui peuvent être rechargées mais jetées une fois le réservoir de liquide terminé. Les industries "établies" du tabac produisent surtout des systèmes fermés dont le réservoir de nicotine ne peut être modifié, alors que les magasins de vapote vendent des e-cigarettes à système ouvert, produits par de plus petites sociétés. Ils proposent alors aux jeunes une "expérience produit" personnalisée en ajustant le débit de l'aérosol, le goût, la quantité de nicotine.

Cette étude montre qu'environ 2 % des adolescents avaient une utilisation régulière de e-cigarette, surtout à systèmes ouverts, ce qui est peu. Mais elle montre aussi que ceux ayant utilisé des systèmes fermés évoluent vers des systèmes ouverts qui peuvent délivrer de plus fortes doses de nicotine : ce qui suggère que l'utilisation de ces e-cigarettes peut devenir un "déclencheur" vers l'utilisation de produits plus dangereux dont la qualité n'est pas contrôlée.

Il faut donc limiter l'accès aux produits contenant de la nicotine ainsi que des arômes additifs dans les e-cigarettes utilisées par la jeunesse.

■ À méditer

La pneumologie pédiatrique travaille donc pour devenir préventive, personnalisée et connectée. Et le bien-être de l'enfant ? C'est finalement notre premier objectif, et nous y sommes aidés grâce à l'intérêt croissant que les malades portent aux thérapies complémentaires qui font le lien entre le corps et l'esprit.

Ces pratiques, souvent considérées par les médecins comme ésotériques, sont pourtant de plus en plus étudiées dans les articles scientifiques. La médecine adulte l'a déjà compris en faisant entrer la yogathérapie [19] à l'hôpital en consultation dédiée à Eaubonne depuis 4 ans, en cancérologie à Cochin à partir de novembre 2018, ou la méditation de pleine conscience [20] depuis 10 ans

L'année pédiatrique

grâce au psychiatre Christophe André à l'hôpital Sainte-Anne. Étant donné qu'on estime 2 à 8 fois plus d'anxiété chez les asthmatiques par rapport à la population générale, ces pratiques ne peuvent qu'être bénéfiques chez nos petits patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. SZEFLER SJ. Choosing the Right Controller Therapy in Pediatric Patients with Asthma. *Pediatric Pulmonology*, 2018;53:171-173.
2. MCGEACHIE MJ, YATES KP, ZHOU X *et al.* Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med*, 2016;374:1842-1852.
3. BUI DS, LODGE CJ, BURGESS JA *et al.* Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*, 2018;6:535-544.
4. KROUSE RZ, SORKNESS CA, WILDFIRE JJ *et al.* Minimally important differences and risk levels for the Composite Asthma Severity Index. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139:1052-1055.
5. JUST J, BOURGOIN-HECK M, AMAT F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy*, 2017;47:848-855.
6. Current State and Future of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma in Children. Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2018, 10.1089/ped.2018.0901.
7. HOCH HE, CALATRONI A, WEST JB *et al.* Can we predict fall asthma exacerbations? Validation of the seasonal asthma exacerbation index. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140.
8. KENYON CC, SIOBHAN M. GRUSCHOW SM *et al.* Controller adherence following hospital discharge in high risk children: A pilot randomized trial of text message reminders. *Journal of Asthma*, 2018, 10.1080/02770903.2018.1424195.
9. BURBANK AJ, SZEFLER SJ. Current and Future Management of the Young Child with Early Onset Wheezing. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017;146-152.
10. HUSSEIN HR, GUPTA A, BROUGHTON S *et al.* A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr*, 2017;176:963-969.
11. JACKSON DJ, BACHARIER LB, MAUGER DT *et al.* Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*, 2018;378:8891-901.
12. MERCKX J, DUCHARME FM, MARTINEAU C *et al.* Respiratory Viruses and Treatment Failure in Children With Asthma Exacerbation. *Pediatrics*, 2018, 142:e20174105.
13. WURZEL DF, MARCHANT JM, YERKOVICH ST *et al.* Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*, 2016;150:1101-1108.
14. KANTAR A, CHANG AB, SHIELDS MD *et al.* ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*, 2017;50:1602139.
15. RespiRare®, Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dyskinésies ciliaires primitives. HAS, 2017.
16. SHAPIRO AJ, MAIMOONA A, FERKOL T *et al.* for the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*, 2016;51:115-132.
17. <https://www.blf.org.uk/support-for-you/air-pollution/what-can-i-do> Accessed March, [éd.].
18. McMILLEN R, TANSKI S, KAREN WILSON K *et al.* Adolescent Use of Different E-cigarette Products. *Pediatrics*, 2018;142.
19. WISE B, JACQUI V. Yoga may improve asthma symptoms, Cochrane review finds. *BMJ*, 2016;353:2462.
20. PAUDYAL P, CHRISTINA JONES C, CAROLINE GRINDEY C *et al.* Meditation for asthma: Systematic review and meta-analysis. Altmetric Reviews Meditation for asthma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*, 2017.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

Ce “quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?” est une sélection des articles parus en 2016 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique qui m'ont paru les plus importants.

■ Dermatite atopique

1. Deux vieux mythes ?

Deux études remettant en cause notre façon de faire dans le domaine de la dermatite atopique (DA) m'ont paru particulièrement intéressantes.

Classiquement, lors des consultations et des démonstrations de soins pour les enfants atteints de DA, nous expliquons à nos jeunes patients et à leurs parents qu'il est préférable d'appliquer le traitement sur peau humide après le bain afin de favoriser la pénétration de la crème et, pour la même raison, qu'il faut appliquer le dermocorticoïde (DC) avant l'émollient. Ces préconisations reposent davantage sur des recommandations d'experts et des séries de cas que sur des études randomisées.

Une étude contrôlée portant sur 45 enfants montre que l'application de crème sur peau humide n'est pas supérieure à l'application de crème sur peau sèche en termes d'EASI (*Eczema area and severity index*) à J14 [1]. Cette étude porte cependant sur un faible effectif de patients et sur une durée brève.

Une étude randomisée portant également sur un faible effectif (46 enfants) a comparé deux schémas de traitement : – groupe A : application du DC puis de l'émollient 15 minutes après ;

– groupe B : application de l'émollient puis du DC 15 minutes après.

Il n'y avait pas non plus de différence significative en termes d'efficacité à 15 jours [2].

2. Le Crisaborole

En 2016, le Crisaborole a été largement médiatisé. Il s'agit d'un nouveau traitement topique : un inhibiteur de phosphodiesterase 4. La synthèse de deux essais de phase III a été publiée dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* (JAAD) : études randomisées *versus* véhicule dans la DA légère à modérée de l'enfant à partir de 2 ans, 2 applications par jour quotidiennement pendant 1 mois. La première étude retrouve une amélioration significative du score ISGA (*Investigator's static global assessment*) chez 32,8 % des enfants *versus* 25,4 %, la seconde étude 31,4 % *versus* 18 %. Les auteurs soulignent la sécurité d'utilisation de ce traitement “sans cortisone”. Ces résultats semblent néanmoins décevants [3].

3. Mauvaise nouvelle pour le Protopic ?

Une revue de la littérature a été réalisée à partir des études comparant l'efficacité du Protopic et des DC chez l'enfant et l'adulte ; 12 études randomisées ont été retenues. Les conclusions de cette revue sont les suivantes :

– le Protopic n'est pas supérieur aux DC en termes d'efficacité ;
– il est plus coûteux (même si peu d'études évaluent ce point) et moins bien toléré (brûlures, prurit).



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Il n'y a pas de différence en matière d'effets secondaires infectieux [4]. Malgré ces résultats, il faut souligner que le Protopic reste très utile dans la prise en charge de la dermatite atopique dans certaines indications, notamment en proactif.

4. Un nouveau traitement topique prometteur ?

En 2016, un essai thérapeutique de phase II étudiant le tofacitinib topique dans la DA est paru. Le tofacitinib est un inhibiteur de Janus kinase (JAK) déjà utilisé par voie orale, notamment dans le psoriasis et dans d'autres pathologies inflammatoires. Des essais de phase III ont été réalisés dans le psoriasis avec le tofacitinib topique. Il a été montré que cet inhibiteur de JAK inhibait l'interleukine 4 (IL4), qui joue un rôle important dans la dermatite atopique. Dans cet essai portant sur des patients adultes, une diminution de 81,7 % de l'EASI était constatée à la semaine 4 *versus* 29,9 % pour le véhicule, avec

L'année pédiatrique

également une amélioration rapide du prurit [5]. Il n'y a pas encore d'essai chez l'enfant.

Une nouveauté dans la dermatomyosite juvénile

Dans le *Lancet*, Ruperto et ses collègues du groupe PRINTO (*Paediatric rheumatology international trials organisation*) rapportent les résultats d'une étude ouverte randomisée dans la dermatomyosite juvénile (DMJ) comparant 3 bras de traitements menés sur 139 enfants : corticothérapie seule, corticothérapie et méthotrexate, et corticothérapie et ciclosporine. Les critères de jugement principaux étaient :

- la réduction de 20 % de trois domaines d'évaluation de la DMJ (score PRINTO à 6 mois) ;
- la durée nécessaire pour obtenir la rémission complète ;
- la durée nécessaire pour arrêter la corticothérapie orale.

En termes d'efficacité, les bras corticothérapie et méthotrexate et corticothérapie et ciclosporine étaient supérieurs au bras corticothérapie seule. En effet, l'association de traitements permettait une amélioration clinique plus précoce et une rémission clinique plus rapide. Le profil de tolérance étant meilleur dans le bras corticothérapie et méthotrexate, les auteurs recommandent ce schéma de traitement dans la DMJ de l'enfant [6].

Psoriasis de l'enfant

Une large étude rétrospective française portant sur 154 enfants atteints de psoriasis traités par systémiques a été publiée cette année. Dans cette étude, il apparaît que l'acitrétine, le méthotrexate et la ciclosporine peuvent être prescrits comme traitement de première intention pour le psoriasis de l'enfant avec une bonne efficacité et un bon profil de tolérance. Il est difficile

de donner des taux d'efficacité dans une étude rétrospective, cependant l'acitrétine semble plus efficace pour les formes cliniques de psoriasis en plaques, palmoplantaire et pustuleux, tandis que le méthotrexate semble plus efficace pour les formes en plaques et en gouttes. La ciclosporine semble, quant à elle, efficace pour la forme érythrodermique [7].

L'étanercept a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le psoriasis de l'enfant à partir de 6 ans. Cette étude rapporte les données de tolérance à 5 ans de suivi de 181 enfants âgés de 4 à 17 ans. Seuls 69 enfants ont poursuivi le traitement pendant 5 ans. 89 % ont rapporté pendant cette période un effet indésirable, essentiellement des infections des voies aériennes supérieures (37,6 %), des céphalées (21,5 %), des rhinopharyngites (26 %) ; 8 effets indésirables sévères ont été rapportés, dont 1 dû au traitement (cellulite) ; aucun cas d'infection opportuniste ni de cancer n'a été rapporté. Parmi les sorties d'études, 42 l'étaient pour retrait de consentement (une partie pour manque d'efficacité mais tous les patients n'ont pas mentionné la raison), 17 pour non-compliance et 19 étaient perdus de vue [8].

Un nouveau profil de repigmentation dans le vitiligo de l'enfant

Classiquement, quatre profils de repigmentation sont rapportés dans le vitiligo de l'enfant : pérfolliculaire, marginal, diffus et combiné. Dans une étude à propos de 109 enfants, l'équipe du Centre de référence de Bordeaux rapporte un 5^e profil de repigmentation dans les zones non ou peu folliculaires (paupières, poignets ou encore chevilles) à type de repigmentation par "taches moyennes" (*medium spotted repigmentation pattern*) correspondant à de larges macules pigmentées de plus de 5 mm de diamètre [9].

Les antiseptiques pour les soins de cordon sont-ils nécessaires ?

Dans les pays développés, les omphalites sont rares. Dans ces pays où les conditions d'hygiène sont favorables, l'intérêt d'utiliser des antiseptiques systématiquement pour les soins de cordon chez le nouveau-né n'est pas démontré. Cette étude prospective de non-infériorité a été réalisée dans six maternités de CHU en France. Chaque centre réalisait deux périodes de 4 mois : 4 mois pendant lesquels tous les nouveau-nés avaient des soins avec l'antiseptique habituel et 4 mois avec des soins de cordon à l'eau et au savon. 8 698 nouveau-nés étaient inclus. Trois omphalites (0,07 %) ont été observées dans le groupe soins à l'eau et au savon et aucune dans le groupe antiseptique, cette différence n'étant pas significative (IC 95 % : 0,03-0,21). Il n'y avait pas de différence sur le temps nécessaire à la chute du cordon entre les deux groupes. Cette étude montre que les soins de cordon à l'eau et au savon font aussi bien que les antiseptiques qui ne semblent donc plus justifiés en pratique quotidienne [10].

Un cas de pigmentation néonatale révélant une infection néonatale par le virus du chikungunya

Un cas intéressant a été rapporté par une équipe indienne. Un nouveau-né présentait une pigmentation du nez médio-faciale, des macules hyperpigmentées du dos des mains et une hyperpigmentation flagellée du tronc. Cet aspect a motivé la recherche d'une infection récente par le chikungunya qui s'est révélée positive. Ce cas intéressant rappelle l'aspect particulier de cette infection virale avec un aspect de pigmentation post-inflammatoire à connaître [11] : "chik sign", pigmentation du nez, macules pigmentées, pigmentation flagellée, pigmentation des cicatrices, pigmentation mimant des

taches de rousseur. Un cas similaire avait déjà été rapporté.

■ La neurofibromatose de type 1

Du nouveau dans la neurofibromatose en mosaïque

Une étude française menée par l'équipe de Nice a cherché à savoir si les patients atteints de neurofibromatose (NF) segmentaire présentaient également des troubles de l'apprentissage. Dans cette étude portant sur 28 patients, 25 % avaient des troubles de l'apprentissage et 39 % des difficultés d'apprentissage. Cette complication est donc moins fréquente que pour la neurofibromatose par mutation germinale, mais il faut tout de même savoir la rechercher [12].

Ces données sont corroborées par la revue de la littérature réalisée par García-Romero *et al.* [13]. Les auteurs de cette revue ayant inclus 320 cas de NF en mosaïque retrouvent des complications de la NF1 dans 28 % des cas : hypertension artérielle (HTA), troubles de l'apprentissage, scoliose ou autres anomalies squelettiques, tumeurs malignes des gaines nerveuses et descendance atteinte de NF1, nodules de Lisch. Ces données sont en faveur d'une surveillance de ces patients. Par ailleurs, les auteurs proposent d'abandonner les termes de NF segmentaire ou NF5 et de n'utiliser que le terme, plus juste, de NF en mosaïque.

Enfin, une étude prometteuse de phase I à propos du selumetinib, un inhibiteur de MEK pour le traitement des neurofibromes plexiformes, a été publiée récemment dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) [14]. 24 enfants ont été inclus. Le profil de tolérance était bon : rash acnéiforme, troubles gastro-intestinaux et élévation asymptomatique de CPK (créatine phosphokinase) étaient les effets indésirables les plus fréquents. Une réponse partielle (diminution du volume ≥ 20 %) était observée chez 71 % des enfants.

■ Candidose cutanéomuqueuse chronique

L'anomalie génétique associée à la candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) est une mutation gain de fonction du gène *STAT1* qui se transmet de manière autosomique dominante.

Dans cette étude, les auteurs ont rassemblé 264 cas de patients atteints de cette mutation et montrent que le spectre clinique associé à cette mutation est plus large que les infections candidosiques. En effet, les patients atteints d'une mutation gain de fonction de *STAT1* présentent une CCMC dans 98 % des cas, mais aussi des infections bactériennes (74 %) essentiellement à staphylocoque doré, des infections virales (38 %) – notamment à HSV –, des maladies auto-immunes (37 %), des anévrismes cérébraux (6 %) et des cancers (6 %) [15]. Cette étude va permettre de mieux définir le spectre clinique lié à cette mutation et certainement modifier la surveillance et la prise en charge de ces patients.

■ Le syndrome de Buschke-Ollendorff

Le syndrome de Buschke-Ollendorff (SBO) est une affection bénigne caractérisée par l'association de lésions d'ostéopoiikilose ("os ponctués") au niveau du squelette et d'hamartomes conjonctifs au niveau cutané. Ce syndrome est lié à une mutation perte de fonction hétérozygote du gène *LEMD3*. Dans cette étude, une équipe de Toronto rapporte une nouvelle série de cas associée à une revue de la littérature [16]. Au total, 48 cas ont été retenus, ce qui en fait la plus large série à ce jour. Les 128 cas d'hamartomes conjonctifs étaient asymptomatiques ; 68 % étaient des hamartomes élastiques et 83 % étaient localisés aux extrémités. Alors que les hamartomes conjonctifs étaient présents à la naissance, l'ostéopoiikilose était d'apparition plus tardive (50 % entre 0 et 9 ans et 100 % entre 20 et 29 ans). Les auteurs rapportent une petite

taille retrouvée chez 4 % des patients avec atteinte osseuse, et un retard des acquisitions chez 3 de leurs 6 patients, ce qui n'a pas été retrouvé dans les autres cas de la littérature. Ces associations restent donc des hypothèses.

■ La cimétidine dans la protoporphyrie érythropoïétique de l'enfant

À ce jour, il n'y a pas de traitement efficace rapporté dans la protoporphyrie érythropoïétique (PPE). La cimétidine inhibe la biosynthèse de l'hème et une efficacité de ce traitement a été rapportée dans la porphyrie cutanée tardive et dans la porphyrie aiguë intermittente. Les auteurs rapportent les cas de 3 enfants atteints de PPE et traités par cimétidine : une diminution de la photosensibilité et une réduction des lésions photo-induites étaient observées dans les 3 cas, associées à une diminution du taux de protoporphyrie érythrocytaire et à une amélioration de la fonction hépatique [17].

■ Mélanome survenant sur un nævus congénital du scalp de taille moyenne chez un enfant de 8 ans

Ce cas clinique rapporte la survenue d'un mélanome sur un nævus de taille moyenne du cuir chevelu chez un enfant de 8 ans [18]. Cette observation soulève deux questions :

>>> La première est la surveillance des nævus congénitaux de taille moyenne. Classiquement, le risque faible de survenue d'un mélanome se situe plutôt après la puberté, mais cette observation est un contre-exemple. Faut-il surveiller les nævus congénitaux de taille moyenne régulièrement pendant toute l'enfance ? Cette attitude n'est pas adoptée par tous les dermatologues actuellement.

>>> La seconde question est celle des nævus du cuir chevelu qui ont tendance

L'année pédiatrique

à pâlir avec le temps, parfois jusqu'à devenir difficilement distinguables du reste du cuir chevelu. Nous ne connaissons pas à ce jour l'évolution sur le plan histologique de ces lésions qui pâlissent ni leur évolution sur le plan génétique. Cette observation suggère que, même s'ils pâlissent, l'attitude de surveillance doit rester la même.

L'intérêt du sirolimus dans le traitement des angiomes en touffes ou hémangioendothéliomes kaposiformes compliqués du phénomène de Kasabach-Merritt

Jusqu'à récemment, le traitement du syndrome de Kasabach-Merritt (PKM) reposait sur les antiagrégants plaquetaires (association aspirine et Ticlid), la corticothérapie et la vincristine, avec des taux de réponse aléatoires et des thrombopénies prolongées [19].

En 2016, de nombreuses observations et séries de cas mentionnant l'efficacité de la rapamycine (ou sirolimus, un inhibiteur de mTOR) dans le traitement du PKM ont été rapportées avec des résultats très prometteurs [20, 21] et un bon profil de tolérance.

Des cas montrant l'efficacité du sirolimus sur des angiomes en touffes ou hémangioendothéliomes kaposiformes (HEK) non compliqués de PKM ont également été mentionnés avec de bons résultats [22] (fig. 1 et 2).

Boccaro *et al.* ont néanmoins rapporté le cas d'un HEK de la jambe traité par sirolimus qui a développé un lymphœdème de la jambe [23]. Cet effet indésirable rare a été décrit avec la rapamycine dans le traitement des transplantés d'organe. Des études *in vitro* ont montré que les inhibiteurs de mTOR pouvaient inhiber la lymphangiogenèse. Cet effet indésirable doit donc être connu et recherché. Le sirolimus se discute en première ligne

de traitement dans le traitement des PKM chez l'enfant.

Des études rapportant l'efficacité du sirolimus dans d'autres anomalies vasculaires complexes ont été publiées. Ces études mettent en évidence une bonne efficacité du traitement dans les malformations vasculaires à flux lent (malformation veineuse, lymphatique) mais une efficacité dans les malformations artério-veineuses a également été mise en évidence [21] ainsi que dans les malformations vasculaires complexes du spectre PROS (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*) liées à des mutations *PIK3CA* en mosaïque [24].

Le timolol dans le traitement des hémangiomes infantiles

Le timolol est un bêtabloquant sous forme topique utilisé en ophtalmologie. De manière instinctive, de nombreux dermatologues l'ont utilisé pour le traitement des hémangiomes infantiles avec l'idée que cette forme topique n'aurait pas d'effet secondaire. Une large série américaine rétrospective portant sur 731 cas a été publiée en 2016 [25]. Dans

cette série, le timolol était efficace sur les hémangiomes peu épais de moins de 1 mm ; 3,4 % d'effets indésirables étaient rapportés, dont 3 bronchospasmes. Cependant, il semble que cette idée soit une fausse bonne idée car, en réalité, le passage et les effets systémiques du timolol utilisé en topique sont loin d'être négligeables.

Le timolol est un bêtabloquant 6 fois plus puissant que le propranolol. Des effets systémiques ont été rapportés. Dans une série rétrospective de 22 cas, des auteurs signalent la survenue d'une bradycardie chez 4 enfants, dont 2 pesant moins de 2500 g [26]. Dans une étude à propos de 40 cas d'hémangiomes infantiles (HI) traités par propranolol, les auteurs ont mesuré l'excrétion urinaire du timolol qui était positive dans 83 % des cas et, pour 3 enfants, les taux sériques ont été mesurés et sont tous positifs [27]. Il est probable que, sur des hémangiomes infantiles ulcérés, le passage systémique soit plus important.

En pratique, en France, les experts recommandent l'utilisation du propranolol en sirop lorsqu'il y a une indication à traiter.



Fig. 1 : Phénomène de Kasabach-Merritt avec thrombopénie à 3000 compliquant un angiome en touffes chez un garçon de 9 mois.



Fig. 2 : Évolution clinique sous rapamycine à 7 semaines de traitement et normalisation des plaquettes à 6 semaines.

Concernant le risque de rebond à l'arrêt du traitement, une large cohorte encore une fois américaine, portant sur 997 patients, montre que ce phénomène concerne 25 % des enfants traités. Les facteurs de risque de rebond sont un arrêt avant 9 mois, le sexe féminin, une localisation profonde ou mixte. Dans ces cas, les auteurs recommandent de prolonger le traitement afin de diminuer le risque de rebond à l'arrêt du traitement [28].

Le propranolol passant la barrière hémato-encéphalique, il a été suggéré que ce traitement pouvait impacter le développement neurologique de l'enfant. Une étude cas-témoins à propos de 82 enfants de 4 ans ayant été traités par propranolol au moins 6 mois ne trouve aucune différence en termes de développement psychomoteur et staturo-pondéral par rapport aux enfants témoins [29].

Enfin, il est parfois difficile de prévoir l'évolution d'un hémangiome et les séquelles occasionnées. Des facteurs prédictifs permettraient de mieux orienter les décisions d'introduction d'un traitement par propranolol. Une étude s'intéressant aux facteurs prédictifs de séquelles (pour les hémangiomes non traités) a été réalisée en Belgique. Il s'agissait d'une série rétrospective de 184 enfants. Le taux de séquelles était de 54,9 %, les séquelles les plus fréquentes étant les télangiectasies (84,3 %), l'anéto-dermie (32,6 %) et le reliquat fibroadipeux (47,1 %). Les HI mixtes, avec des bords abrupts ou une surface pavimenteuse, laissaient significativement plus de séquelles que les HI avec une composante profonde ou superficielle unique, les bords émoussés ou une surface lisse [30].

Enfin, dans la famille des hémangiomes congénitaux, on distingue le NICH (*Non-involuting congenital hemangioma*) et le RICH (*Rapidly involuting congenital hemangioma*). Alors que le NICH se présente sous la forme d'une lésion souvent peu volumineuse fixe, le RICH se pré-

sente souvent à la naissance sous une forme pseudo-tumorale avec involution rapide. Il a été mis en évidence que des mutations en mosaïque *GNA11* et *GNAQ* étaient présentes aussi bien dans le NICH que dans le RICH, confirmant l'impression d'un spectre RICH/NICH (NICH: involution *in utero* d'un RICH?) mais cela ne permet pas d'expliquer leur comportement différent après la naissance [31].

BIBLIOGRAPHIE

1. KOHN LL, KANG Y, ANTAYA RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:306-311.
2. NG SY, BEGUM S, CHONG SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol*, 2016;33:160-164.
3. PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al*. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.e4.
4. BROEDERS JA, AHMED ALI U, FISCHER G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:410-419.e3.
5. BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al*. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
6. RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S *et al*. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016;387:671-678.
7. CHARBIT L, MAHÉ E, PHAN A *et al*. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol*, 2016; 174:1118-1121.
8. PALLER AS, SIEGFRIED EC, PARISER DM *et al*. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:280-287.e1-3.
9. GAN EY, GAHAT T, CARIO-ANDRÉ M *et al*. Clinical repigmentation patterns in paediatric vitiligo. *Br J Dermatol*, 2016;175:555-560.
10. GRAS-LE GUEN C, CAILLE A, LAUNAY E *et al*. Dry Care Versus Antiseptics for Umbilical Cord Care: A Cluster Randomized Trial. *Pediatrics*, 2017;139.
11. VASANI R, KANHERE S, CHAUDHARI K *et al*. Congenital Chikungunya--A Cause of Neonatal Hyperpigmentation. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:209-212.
12. MARMOTTANT-DEBLEE E, CHIAVERINI C, FOSSOUD C *et al*. Evaluation of learning disabilities in segmental neurofibromatosis. *Br J Dermatol*, 2016;174: 1404-1406.
13. GARCÍA-ROMERO MT, PARKIN P, LARA-CORRALES I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:9-17.
14. DOMBI E, BALDWIN A, MARCUS LJ *et al*. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2016;375:2550-2560.
15. TOUBIANA J, OKADA S, HILLER J *et al*. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*, 2016;127:3154-3164.
16. POPE V, DUPUIS L, KANNU P *et al*. Buschke-Ollendorff syndrome: a novel case series and systematic review. *Br J Dermatol*, 2016;174:723-729.
17. TUJH, SHEU SL, TENG JM. Novel Treatment Using Cimetidine for Erythropoietic Protoporphyrin in Children. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1258-1261.
18. LALOR L, BUSAM K, SHAH K. Prepubertal Melanoma Arising within a Medium-Sized Congenital Melanocytic Nevus. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e372-e374.
19. BOCCARA O, FRAITAG S, LASNE D *et al*. Kaposiform Haemangioendothelioma-spectrum Lesions with Kasabach-Merritt Phenomenon: Retrospective Analysis and Long-term Outcome. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:77-81.
20. ALAQEEL AM, ALFURAYH NA, ALHEDYANI AA *et al*. Sirolimus for treatment of kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *JAAD Case Rep*, 2016;2:457-461.
21. ADAMS DM, TRENOR CC, HAMMILL AM *et al*. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 2016; 137:e20153257.
22. OZA VS, MAMLOUK MD, HESS CP *et al*. Role of Sirolimus in Advanced

Analyse bibliographique

Persistence de lésions séquellaires un an après un traumatisme crânien modéré

EWING-COBBS L *et al.* Persistent postconcussion symptoms after injury. *Pediatrics*, 2018;142:in press.

Des difficultés de concentration, des céphalées, une irritabilité sont des symptômes fréquemment observés après un traumatisme crânien (TC) modéré puisqu'environ 30 % des enfants seraient concernés. Bien que ces symptômes régressent dans la majorité des cas dans le mois suivant le TC, quelques enfants gardent des troubles de façon prolongée affectant leur vie familiale et scolaire. Pour prédire la survenue de ces complications, les études de la littérature sont surtout basées sur l'imagerie mais prennent rarement en compte les caractéristiques du patient avant le TC.

Le but de ce travail prospectif était d'étudier les caractéristiques des patients et de leur famille au sein d'une cohorte longitudinale d'enfants ayant eu un TC modéré en comparaison d'un groupe de patients ayant eu un traumatisme orthopédique des membres.

Les enfants de 4 à 15 ans ayant été pris en charge dans un centre de traumatologie dans 2 États nord-américains entre janvier 2013 et septembre 2015 étaient inclus. Les enfants étaient classés par âge, par type de lésion et par sévérité du TC. Les enfants avec des troubles psychiatriques ou un retard mental étaient exclus. La sévérité du TC était définie selon le score de Glasgow, l'existence d'une perte de connaissance de plus ou moins 30 minutes, la présence d'une désorientation, d'une amnésie de plus ou moins de 24 heures et l'existence ou non d'une fracture du crâne. La présence d'une lésion de contusion ou hémorragique sur le scanner cérébral correspondait à un TC compliqué (TCc). Les enfants étaient suivis régulièrement pendant 12 mois avec évaluation de leur état par des scores prenant en compte le comportement, l'attention, les émotions, la fatigue et par des échelles de suivi post-TC remplies par les parents. Plus les scores étaient élevés, plus les troubles étaient importants. L'environnement familial était évalué par le *Social Capital Index*.

Sur les 414 enfants inclus initialement, 347 ont complété au moins une visite de suivi, 119 avec un TC modéré, 110 avec un TCc modéré et 118 avec une atteinte orthopédique. Après appariement sur les caractéristiques de l'enfant et sur le type de TC, les troubles somatiques et la fatigue évoluaient différemment selon l'âge de l'enfant. Les enfants entre 4 et 8 ans avaient des scores d'évaluation bas à 3 mois par rapport aux enfants plus âgés et cela changeait peu jusqu'à 12 mois. Les enfants plus grands et surtout les adolescents avaient des scores plus élevés initialement mais ceux-ci diminuaient au cours du temps. Même après ajustement, les filles avaient des

scores plus élevés de 3-4 points par rapport aux garçons tout au long du suivi. En analyse multivariée, les troubles affectifs, l'adolescence, des désaccords familiaux et un faible niveau socio-économique avant le traumatisme étaient associés à des scores plus élevés. Des troubles émotionnels et cognitifs persistaient plus d'un an chez 25 % des enfants avec un TC, 31 % avec un TCc *versus* chez 21 % des patients avec une atteinte orthopédique. L'*odds ratio* pour avoir des troubles persistants après un TC était de 1,94 (IC 95 % : 1,05-3,59) chez les filles et de 7,01 (IC 95 % : 2,10-23,4) après un TCc chez les enfants de 4 à 8 ans.

Ce travail met en évidence que la persistance de troubles cognitifs ou émotionnels surviendrait chez 20 à 30 % des enfants ayant un TC modéré, de façon plus importante chez les filles adolescentes mais également en cas de contexte psychosocial familial précaire avant le traumatisme.

Atteinte intestinale révélant une maladie de Kawasaki

COLOMBA C *et al.* Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2018;202:186-193.

La maladie de Kawasaki est une vascularite touchant les vaisseaux de petits et moyens calibres dont l'étiologie est inconnue. Une atteinte des artères coronaires survient chez 25 % des patients non traités. Elle touche surtout les enfants de moins de 5 ans avec un *ratio* garçon/fille de 1,7/1. Dans les pays développés, il s'agit de la principale cause de cardiopathie acquise de l'enfant. Le diagnostic repose sur l'existence d'une fièvre depuis plus de 5 jours avec 4 des 5 critères suivants : une atteinte oropharyngée, une hyperhémie conjonctivale bilatérale, une éruption cutanée, des modifications des extrémités, des adénopathies cervicales > 1,5 cm. Cependant, le diagnostic peut être posé devant des formes incomplètes.

Peu de choses sont connues sur les complications digestives de la maladie. Le but de ce travail était de faire une analyse de la littérature concernant l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques des patients ayant une atteinte digestive dans le cadre d'une maladie de Kawasaki.

Une recherche a été réalisée à partir des bases de données Pubmed et SCOPUS, les articles traitant d'une atteinte intestinale en cas de maladie de Kawasaki étaient inclus.

Trente-trois articles publiés entre 1979 et 2017 reprenant 48 cas de maladie de Kawasaki avec une atteinte intestinale ont été inclus. La plupart des articles étaient des rapports de cas, il existait 2 séries de 310 et 219 patients dans lesquelles une atteinte intestinale était observée dans 7 et 10 cas.

■ Analyse bibliographique

L'âge moyen des enfants au diagnostic était de 39,5 mois (+/- 31,1) et l'âge médian de 36 mois (3-54 mois). La fièvre, les douleurs abdominales, les vomissements étaient les signes prédominants au début de la maladie, respectivement dans 82 %, 69 % et 49 % des cas. Une diarrhée était observée dans 29 % des cas et un ictère dans 2 %. Les signes classiques de la maladie de Kawasaki apparaissaient tous après les signes digestifs mais dans 29 % des cas les critères diagnostiques étaient incomplets. Sur les imageries (échographie et/ou scanner abdominal), des signes de pseudo-obstruction (rétrécissement concentrique de la paroi intestinale avec multiples anses dilatées) étaient visualisés dans 77 % des cas. Dans 20 % des cas, une atteinte appendiculaire était présente. On notait également 2 cas d'hémorragie duodénale, 1 cas de colite ischémique, 1 cas d'ischémie mésentérique et 1 cas d'hydrocholécyste. 51 % des enfants ont eu une chirurgie, 10 % ont eu une laparotomie exploratrice, 16 % une résection d'une anse intestinale.

Avec un délai plus ou moins long, tous les patients sauf 3 ont eu un traitement médical, des immunoglobulines seules ou associées à de l'aspirine à fortes doses. L'évolution était favorable dans 57 % des cas, 14 % ont développé des anévrysmes des coronaires. Trois enfants sont décédés, un d'une nécrose hépatique massive, un autre après une laparotomie et le dernier d'un choc septique. Un enfant a présenté une récurrence de la vascularite 3 ans plus tard. Parmi les survivants, aucune séquelle digestive n'était observée.

Ce travail met en évidence que l'atteinte digestive est rare dans la maladie de Kawasaki puisqu'elle est estimée de 2 à 4 % des cas. Les douleurs abdominales et les vomissements lorsqu'ils sont au premier plan retardent le diagnostic et la prise en charge spécifique. Il faut savoir évoquer une maladie de Kawasaki devant ces tableaux fébriles avec des signes de pseudo-obstructions intestinales même si les critères diagnostiques de la maladie sont incomplets afin d'éviter des chirurgies inutiles et la survenue d'anévrysmes des coronaires dus à un retard diagnostique.



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.



capri care

Le plaisir de se nourrir

Capricare® 2^{ème} âge en relais de l'allaitement dès 6 mois.

Résultat de plus de 25 ans de recherche en nutrition infantile et développé à partir des qualités naturelles du lait de chèvre, le lait de suite Capricare® 2^{ème} âge est enrichi pour apporter les vitamines, minéraux et autres nutriments requis, pour être un substitut ou un complément à l'allaitement maternel dans le cadre d'une alimentation diversifiée*.

* Conformément à la réglementation
Capricare® peut contenir des traces de protéines de lait de vache.



PediAct 

www.pediact.com

Avis important : le lait maternel est l'aliment idéal et naturel du nourrisson.