



Le billet de A. Bourrillon

Vitamine D : pourquoi “fer” ?

**Quels diagnostics évoquer devant
une hypoglycémie non iatrogène ?**

**Signes cutanés chez l'enfant :
quand penser à une maladie auto-inflammatoire ?**

**Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins :
distinguer le vrai du faux**

Le programme scientifique
des 20^{es} JIRP est routé avec ce numéro.



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



Billet du mois

Performances



A. BOURRILLON

Le sens premier du mot performance est celui de la manière dont se comporte un cheval de course durant une épreuve.

Le dictionnaire Le Robert précise ensuite cette définition, en son pluriel, comme “les meilleurs résultats chiffrés” permis par cette épreuve... et les meilleurs outils pour les atteindre.

Toute action humaine implique des réponses à trois questions : qui ? En vue de quoi (l’objectif) ? Et comment (avec quels moyens) ?

Or, viser un objectif n’est pas forcément assurer *les meilleurs* résultats, ni même affirmer que leurs indicateurs sont *les meilleurs*.

Qui dit meilleure performance sous-tend comparaison.

Qui dit comparaison dit jugement.

Qui dit jugement dit “sanction”. Et donc rivalité ; et donc revanche ; et parfois culpabilité.

Or, l’esprit de performance, isolé de toute dimension humaniste et collective, ne pourrait être paradoxalement que voué à l’échec.

La plus belle des performances n’est-elle pas de vivre ses actions dans le don désintéressé de soi-même ? Et, ne devons-nous pas transmettre à nos enfants que la performance peut aussi échapper aux résultats, si elle peut contribuer à les rendre heureux ?

À l’heure ou tant d’appels au respect, à l’écoute, à la bienveillance se font entendre, il est sans doute bon de se rappeler, en ce début d’année, que notre médecine n’est pas seulement technique, soucieuse de découvrir et d’utiliser des moyens de plus en plus *performants*. Elle est aussi action d’un sujet sur un autre sujet, sans jamais oublier de prendre en compte la dimension morale de l’être sur lequel elle agit pour déterminer ses objectifs.

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. JousseIme, 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. Brama 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: 1^{er} trimestre 2019

Sommaire

Janvier 2019

n° 227

BILLET DU MOIS

- 3 Performances**
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 5 Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux**
R. Cohen, F. Vié Le Sage
- 13 Vitamine D : pourquoi “fer” ?**
J. Bacchetta
- 17 Signes cutanés chez l'enfant : quand penser à une maladie auto-inflammatoire ?**
N. Lachaume
- 24 Quels diagnostics évoquer devant une hypoglycémie non iatrogène ?**
J.-B. Arnoux



ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 29 L'administration précoce de caféine chez les prématurés a-t-elle un impact sur leur développement neurologique ?**
J. Lemale
- L'utilisation de la crème EMLA chez les nourrissons de moins de 3 mois est-elle utile et sans danger ?**

Le programme scientifique des 20^{es} JIRP est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

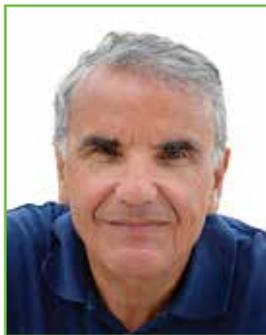
Image de couverture :
© aza_z@shutterstock.com

Revue générale

Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux

RÉSUMÉ : L'innocuité est un impératif majeur pour les vaccins car ils sont administrés à des personnes en bonne santé (souvent des enfants).

Ni complètement exempts de réactions secondaires, ni totalement efficaces, ils figurent parmi les traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices/risques. Le succès de la vaccination, en permettant une réduction importante de nombreuses maladies, voire une disparition de certaines, a induit par contrecoup une focalisation sur des manifestations cliniques post-vaccination (effets indésirables). Bien que certaines soient dues aux vaccins (réactions secondaires), elles sont pour la plupart, en raison du nombre considérable de vaccinations réalisées, le résultat de coïncidences (événements intercurrents).



R. COHEN¹, F. VIÉ LE SAGE²

¹ Pédiatre infectiologue, Hôpital intercommunal, CRÉTEIL,

² Pédiatre ambulatoire, AIX-LES-BAINS.

La vaccination représente aujourd'hui le moyen de prévention le plus efficace pour lutter contre des maladies infectieuses qui peuvent être graves, difficiles à traiter et/ou à risques de complications ou de séquelles.

Du fait de leur administration à des personnes généralement en bonne santé, majoritairement des enfants, l'innocuité des vaccins est un impératif majeur.

L'objectif de leur développement est donc d'obtenir un produit offrant le meilleur niveau de protection avec le plus faible taux de réactions secondaires. Leur surveillance bénéficie d'une attention particulière. Outre les systèmes classiques de surveillance assurés par les centres de pharmacovigilance et les laboratoires pharmaceutiques, plusieurs structures ont été mises en place dans le monde afin de renforcer l'efficacité de la vaccinovigilance et de pouvoir déterminer, si besoin en est, des liens de causalité entre des manifestations observées et des vaccins (**encadré 1**). Si aucun vaccin n'est ni complètement

Les systèmes de surveillance et d'évaluation des vaccins.

- La **Brighton Collaboration** a développé une standardisation des définitions des effets indésirables post-vaccinaux [1].
- Le **VAERS** (*Vaccine Adverse Effect Report System*) est un système de surveillance passive provenant de multiples sources et relevant les effets indésirables sévères [2].
- Le **Vaccine Data Link** (VSD) est un système de surveillance active du CDC qui effectue, en collaboration avec 8 organisations privées de soins américaines (*Managed Care Organizations*), la surveillance active et continue (actualisation hebdomadaire des données de surveillance par analyse cyclique rapide) des effets secondaires rares post-vaccinaux.
- Le **CISA** (*Clinical Immunization Safety Assessment*) a pour objectif de développer des protocoles d'évaluation et de prise en charge des effets indésirables [3].
- L'**Immunization Safety Review Committee de la National Academy of Medicine** (anciennement *Institute of Medicine*) est chargé d'établir les relations de causalité entre les effets indésirables et les vaccins [4].

Encadré 1.

I Revues générales

exempt de réactions secondaires ni totalement efficace, les vaccins figurent cependant parmi les traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices/risques.

Ainsi, dans les pays industrialisés, les maladies prévenues par les vaccins sont devenues très rares, dès lors qu’une stratégie permettant une couverture vaccinale élevée a été mise en place. En conséquence, la population générale (et aussi médicale) ignore aujourd’hui ce que sont les maladies ainsi prévenues comme le tétanos, la diphtérie, les infections systémiques à *Haemophilus influenzae* sérotype b, induisant par contrecoup une focalisation sur les manifestations cliniques rapportées après vaccination (effets indésirables) [5].

Si certaines de ces manifestations sont effectivement dues aux vaccins (réactions secondaires), d’autres ne sont que le résultat de coïncidences (événements intercurrents), et s’expliquent par le nombre considérable de vaccinations réalisées (plusieurs millions d’individus chaque année).

La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, myofasciite à macrophages, syndrome de Guillain-Barré, autisme...) a reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n’y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que les vaccins sont impliqués dans ces maladies.

Effets indésirables ou réactions secondaires : l’ambiguïté doit être levée [6-8]

Étant donné le nombre d’enfants vaccinés (à peu près égal au nombre d’enfants nés chaque année) et le nombre d’injections pratiquées (10 dans les deux premières années de vie, selon le calendrier vaccinal français), il est inévitable que des symptômes, ou des maladies caractérisées, surviennent au décours de vaccination, et qu’un lien causal soit évoqué par les parents ou par les médecins.

Toutes ces inquiétudes doivent être *a priori* considérées et expliquées.

La pharmacovigilance chargée de surveiller les médicaments définit comme **effets indésirables** des réactions nocives et non voulues suspectées d’être dues à un médicament, et **événements indésirables** des manifestations nocives et non recherchées, sans préjuger du lien avec le médicament. Dans un cas comme dans l’autre, aucune preuve n’est faite de l’implication du médicament dans l’expression de ces symptômes.

Parmi ces effets ou événements indésirables, une partie est uniquement due à des coïncidences temporelles (les symptômes ou la maladie seraient survenus même en l’absence de vaccination), il s’agit alors d’**événements intercurrents**, tandis que d’autres sont réellement provoqués par l’administration du vaccin, un lien de causalité ayant pu être établi avec le produit, on parle alors de **réactions (ou effets) secondaires** (fig. 1).

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, tous les **effets indésirables** (EI) sont rapportés. Sous ce terme sont rassemblées toutes les manifestations cliniques qui ont été rapportées après vaccination (lien chronologique), et ce sans

démonstration de l’existence d’un lien de cause à effet (lien de causalité). Ces manifestations ont été recueillies lors des essais cliniques précédant l’autorisation de mise sur le marché (AMM), puis par notification spontanée après mise sur le marché.

Les EI sont classés en fonction de leur nombre comme très fréquents ($\geq 10\%$), fréquents (≥ 1 à $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 0,1$ à $< 1\%$), rares ($\geq 0,01$ à $< 0,1\%$), très rares ($< 0,01\%$). Il faut savoir que la liste (trop longue...) de ces effets indésirables est généralement proposée par les firmes (et acceptée par les agences d’enregistrement), en partie pour se prémunir d’éventuels procès si ce type d’événement survenait au décours de la vaccination chez un patient donné.

Il est habituel de considérer que toute fièvre ou réaction cutanée survenant au décours d’une vaccination est à mettre à son passif. Dans les RCP des différents vaccins, ces manifestations sont classées dans la rubrique “effets indésirables” avec une fréquence attendue élevée. Or, durant leurs premières années (période au cours de laquelle ils reçoivent le plus de vaccins), les jeunes enfants présentent fréquemment ce type de symptômes, dus essentiellement aux multiples infections virales qu’ils contractent (**encadré 2**).

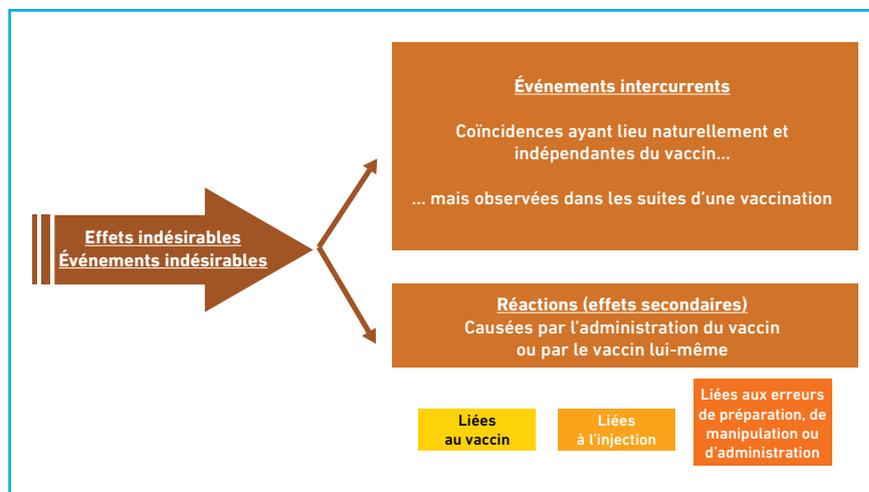


Fig. 1 : Effets indésirables, événements intercurrents, réactions secondaires.

Effets indésirables ou événements intercurrents ?

Une étude finlandaise [9] est venue répondre très élégamment à la question des manifestations fréquentes survenues au décours des vaccins ROR. La quasi-totalité des jumeaux nés en Finlande en 1981-1982 (581 paires) ont été inclus dans une étude en double insu (ni les parents ni les médecins ne connaissant le traitement reçu) : l'un des jumeaux recevait le vaccin, l'autre le solvant sans les virus. Puis, le mois suivant, celui qui avait reçu le vaccin recevait le solvant et son jumeau le vaccin.

La raison de réaliser cette étude avec des jumeaux est qu'ils vivent exactement dans les mêmes conditions et ont le même risque d'être exposés aux mêmes microbes. Les résultats sont édifiants : l'ensemble des manifestations indésirables, généralement attribuées aux vaccins, se retrouvait presque aussi souvent chez les jumeaux non vaccinés...

Ce tableau compare la fréquence des effets indésirables rapportés dans le RCP.

	Fréquence dans le RCP	Différence de % d'effets indésirables entre les vaccinés et les non vaccinés dans l'étude finlandaise
Fièvre	> 10 %	+ 6 %
Éruption	1 à 10 %	+ 1,6 %
Infections des voies respiratoires	1 à 10 %	- 1,5 %
Troubles digestifs	1/1 000 à 1 %	- 0,8 %

Il faut noter que les infections des voies respiratoires et les troubles digestifs sont plus fréquents chez les non vaccinés. L'hypothèse soulevée est que l'interféron sécrété à la suite de la vaccination protégerait en partie contre les infections virales intercurrentes.

Encadré 2.

Même lorsque ces manifestations sont réellement dues aux vaccins, ce sont souvent des réactions mineures, passagères et sans conséquence à moyen et long termes : fièvre, enfant grognon, rougeur et douleur au point d'injection. Ces réactions secondaires bénignes témoignent le plus souvent de la mise en route de l'immunité induite par le vaccin et sont soulagées par la prise d'antalgiques.

Les **réactions secondaires** sont celles pour lesquelles un lien de causalité a été retrouvé. Pour établir un lien de causalité entre l'administration d'un vaccin (ou d'un médicament) et un événement, plusieurs types de considérations doivent être pris en compte :

- Des considérations biologiques et physiopathologiques : l'isolement d'une

souche vaccinale (pour les vaccins vivants) dans un lieu stérile de l'organisme ayant provoqué des symptômes cliniques peut suffire pour incriminer un vaccin, sans que l'on ait besoin pour autant d'avoir une augmentation de significative fréquence de la maladie observée. La survenue d'une réaction de type allergique dans les minutes ou les quelques heures suivant l'administration d'un vaccin est aussi déterminante.

- Des études statistiques montrant une incidence plus élevée d'un événement dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin : ceci permet de conclure souvent définitivement à un lien de causalité. Même en l'absence d'augmentation de l'incidence, un regroupement de cas sur une période donnée, mimant une courbe de Gauss, est un argument majeur en faveur d'une imputabilité.

L'*Immunization Safety Review Committee* de la *National Academy of Medicine* (anciennement *Institute of Medicine*) aux États-Unis, institution indépendante s'il en est, a publié ces dernières années un livre sur les effets indésirables de vaccins en classant ceux-ci en 5 catégories :

- aucun argument en faveur d'une relation causale ;
- les arguments sont insuffisants pour accepter ou rejeter une relation causale ;
- les évidences sont en faveur d'un rejet d'une réaction causale ;
- les arguments sont en faveur d'une acceptation de la relation causale ;
- les preuves sont suffisantes pour établir de façon formelle une réaction causale.

Effets indésirables et réactions secondaires des vaccins de la petite enfance

La plus grande fréquence des manifestations cliniques signalées après vaccination des enfants tient essentiellement à deux raisons :

- Le calendrier vaccinal concentre les administrations dans les deux premières années de vie pour protéger précocement les nourrissons.

- Les infections virales et bactériennes sont particulièrement fréquentes à cette période de la vie et donnent des signes cliniques qui peuvent, à tort, être attribués aux vaccins. Certains symptômes, comme la fièvre, une irritabilité inexplicquée, ou des convulsions, sont fréquents chez les jeunes enfants, qui sont, de fait, la population la plus vaccinée.

Les effets indésirables propres à tous les vaccins peuvent être classés en trois groupes :

- Les réactions locales, les plus fréquentes, les plus bénignes, dont l'imputabilité au vaccin laisse peu de doute.

- Les réactions générales, dont l'imputabilité peut-être plus difficile à affirmer

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.

I Revues générales

compte-tenu de leur caractère aspécifique et de leur fréquence de manifestation spontanée dans la population générale.

- Les exceptionnels accidents allergiques graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (**tableau I**).

1. Les réactions locales

Elles sont les plus fréquentes des réactions dues aux vaccins, pouvant survenir à des degrés divers, pour certains vaccins dans 50 % des cas : rougeur, gonflement, induration, sensibilité, chaleur, douleur au site d'injection. Elles apparaissent généralement dans les heures qui suivent l'administration, sont le plus souvent limitées et guérissent spontanément. Elles s'observent plus

fréquemment avec des vaccins inactivés contenant des adjuvants comme l'hydroxyde d'aluminium. Elles sont plus fréquentes et plus importantes avec les injections sous-cutanées qu'intramusculaires, d'où l'importance de l'utilisation d'aiguilles de longueur suffisante. Beaucoup plus rarement, ces réactions peuvent être importantes et faire parfois évoquer (le plus souvent à tort) une infection bactérienne. Trois mécanismes peuvent être impliqués :

- Le plus souvent, ces réactions sont attribuées à des phénomènes d'hypersensibilité type phénomène d'Arthus, en particulier avec les vaccins tétaniques et diphtériques, et pourraient être dues à une hyper-immunisation, comme en témoignent des taux très élevés d'anti-

corps, habituellement secondaires aux doses répétées de vaccins. La caractéristique ici est l'importance de la douleur.

- Parfois, elles sont dues à une intolérance à l'aluminium, adjuvant principal de nombreux vaccins non vivants. Elles se produisent après l'injection de chaque vaccin contenant de l'aluminium (pentavalent, tétravalent, hépatite B, vaccins conjugués...).

- Enfin, après la vaccination avec différents vaccins peut survenir une réaction locale étendue œdémateuse, non inflammatoire, non douloureuse, dont l'étiologie est inconnue [10]. Ces réactions locales importantes ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations ultérieures car la récurrence n'est pas systématique. Néanmoins, elles invitent à se poser la question du bénéfice individuel de la vaccination pour un enfant.

2. Les réactions générales

Il s'agit de **fièvre**, malaise, myalgies, céphalées, anorexie, asthénie... Dans le cas de vaccins inactivés, ces épisodes sont les témoins de la mise en route de la réponse immunitaire et surviennent toujours dans les 48 h suivant l'injection. Pour les vaccins vivants, ils surviennent généralement plusieurs jours après l'injection, au moment de la réplication virale maximale, et correspondent à une forme mineure de la maladie. Dans les deux cas, les enfants/parents doivent être avertis du risque de survenue de ces symptômes pour rassurer et éviter des consultations inutiles.

Un malaise vagal (plus rarement une syncope) peut survenir dans les minutes qui suivent une vaccination, en particulier chez les adolescents et les adultes jeunes. Il faut être attentif aux premiers signes vagues (sensation de vertige ou de faiblesse), et maintenir la personne qui vient d'être vaccinée en position assise ou allongée pour prévenir d'éventuels traumatismes ou plaies secondaires à une chute.

	Effets indésirables correspondant à des réactions secondaires		Effets indésirables rares sans lien de causalité établi
Tous les vaccins	Réactions allergiques Réactions inflammatoires locales et générales (fièvre) Convulsions fébriles		Sclérose en plaque Maladies auto-immunes autres Autisme Mort subite Myofasciite à macrophages
ROR	Purpura thrombopénique Encéphalite Arthralgies	0,2/1 million vacciné	Autisme
Rotavirus	Invagination intestinale aiguë	5-6/100 000 vaccinés	
Grippe AH1N1 adjuvé	Narcolépsie		
Grippe	Syndrome de Guillain-Barré	1,7/1 million vacciné vs 4 à 7/100 000 vaccinés dus à la grippe maladie	
Coqueluche	Pleurs persistants Épisode hypotonie-hyperactivité	Risque diminué par les vaccins acellulaires	
BCG	BCGite disséminée Abscess au site d'injection Ostéite	2 à 5/1 million vacciné 25/1 000 vaccinés	

Tableau I : Effets indésirables et réactions secondaires (effets plus sévères).

3. Les réactions allergiques sévères

Ce sont les réactions allergiques de type anaphylactiques. Elles sont médiées par les IgE et peuvent être provoquées par les antigènes vaccinaux, mais aussi d'autres composants du vaccin (conservateurs, traces d'antibiotiques...). Elles sont exceptionnelles (moins de 1/500 000 doses), mais leur gravité potentielle (risque vital) fait que tout professionnel de santé pratiquant une vaccination doit s'entourer des précautions habituelles (surveillance post-vaccinale et adrénaline injectable à disposition). Ces réactions surviennent dans un délai très court (minutes ou heures – en réalité moins d'une heure) après l'injection. Le spectre des manifestations cliniques va de l'urticaire généralisée (plus de 90 % des cas) au collapsus, en passant par l'œdème indolore du visage et de la bouche, l'éternuement, la toux, la gêne respiratoire, la respiration sifflante.

Outre les mesures symptomatiques, la base du traitement des manifestations anaphylactiques repose sur l'injection sous-cutanée ou intramusculaire d'adrénaline (0,01 mL/kg d'une solution aqueuse d'adrénaline à 1/1000, à renouveler une fois 20 min après si nécessaire, sans dépasser 0,5 mL). La surveillance du patient pendant quelques heures en milieu hospitalier est le plus souvent nécessaire.

Ce risque de réaction allergique peut être réduit par un interrogatoire rigoureux précédant le geste vaccinal : toute manifestation de ce type survenant après l'administration d'un vaccin ou d'un de ses composants est une contre-indication formelle à l'administration itérative de ce vaccin, jusqu'à ce qu'une exploration allergologique statue sur le lien éventuel de causalité. Cette exploration semble nécessaire car, même si le lien chronologique est évident, il s'avère que la survenue de manifestations de type anaphylactique dans l'heure qui suit un geste vaccinal est rare [11] et surtout rarement confirmée [12] (**encadré 3**).

POINTS FORTS

- La confusion entre effets indésirables (toutes manifestations cliniques rapportées après vaccination) et réactions secondaires (manifestations effectivement dues aux vaccins) est à l'origine de la plupart des polémiques vaccinales.
- Un grand nombre d'effets secondaires ne sont que le résultat de coïncidences (événements intercurrents).
- La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, myofasciite à macrophages, syndrome de Guillain-Barré, autisme...) a reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que les vaccins sont responsables de ces maladies.

Maladies auto-immunes et allergies graves.

Une des craintes majeures soulevées par les vaccins est qu'ils puissent provoquer ou déclencher une maladie allergique ou auto-immune. À la fin des années 1990, la campagne de vaccination contre l'hépatite B visant essentiellement de jeunes adultes a abouti à la suspicion d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes, notamment des scléroses en plaque. Depuis, plus d'une dizaine d'études n'a pas réussi à montrer le lien de causalité entre cette vaccination et ces maladies.

Avant la mise à disponibilité des vaccins contre les papillomavirus, une étude réalisée en Californie par le *Kaiser Permanente Institute* (une des principales "assurance maladie" dans cet état) a essayé d'évaluer le risque "de base" des maladies auto-immunes et des allergies graves [13]. Ils ont surveillé les diagnostics de ce type de maladie dans les suites d'une consultation systématique d'une adolescente (< 15 ans) ou d'un adulte jeune alors même que ces patients n'étaient pas vaccinés.

	Adolescentes (dans les 6 semaines après la consultation, pour 100 000 sujets)	Adultes jeunes (dans les 6 semaines après la consultation, pour 100 000 sujets)
Asthme	81,3	91,5
Allergie	45,8	75,3
Diabète	12,8	17
Thyroïdite	4	71,8
Maladies inflammatoires du tube digestif	4,5	8,2
Lupus	0,5	7,8
Maladie démyélinisante	1	3

Ces maladies surviennent donc bien en l'absence de toute vaccination et sont bien plus fréquentes chez les adultes jeunes que chez les adolescentes. Ceci explique la suspicion de lien qui a pu exister entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaque en France (les vaccinés étaient majoritairement des adultes jeunes).

Depuis, de très nombreuses études comparant les cohortes de sujets vaccinés et non vaccinés ont montré que ces maladies ne sont pas plus fréquentes après vaccination pour tous les vaccins : hépatite B, papillomavirus, grippe, vaccins dTPCa...

Encadré 3.

Revue générale

BIBLIOGRAPHIE

1. Brighton Collaboration: <http://www.brightoncollaboration.org>
2. VAERS: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>
3. CISA: www.partnersforimmunization.org/cisa.pdf
4. Immunization Safety Review Committee of Institute of Medicine: <http://www.iom.edu/iom/iomhome/nsf/pages/immunization+safety+review>
5. CHEN R, DAVIS R, SHEEDY K. Vaccines 6 ed. in PLOTKIN S, ORENSTEIN W ed. Safety of immunizations. *Saunders*, 2013;1557-1581.
6. STRATTON K, FORD A, RUSCH E *et al.* Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine. National Academies Press, 2011.
7. Protocole d'immunisation du Québec, santé et services sociaux, Édition 7, 2008.
8. American Academy of Pediatrics. Red Book 2018. Vaccine safety and contraindications. in PICKERING LK. Report of the committee on infectious diseases, 28th ed, elk grove village, il;37-49.
9. PELTOLA H, HEINONEN OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet*, 1986;1:939-942.
10. WOO E, BURWEN D, GATUMU S *et al.* Extensive limb swelling after immunization: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Clin Infect Dis*, 2003;37:351-358.
11. BOHLKE K, DAVIS RL, MARCY SM *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*, 2003;112:815-820.
12. SEITZ CS, BRÖCKER EB, TRAUTMANN A. Vaccination-associated anaphylaxis in adults: diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy. *Vaccine*, 2009;27:3885-3889.
13. SIEGRIST CA, LEWIS EM, ESKOLA J *et al.* Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;26:979-984.

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



réalités

PÉDIATRIQUES

- oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*
- Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €
- Étudiant/Interne : 1 an : 50 € 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)
- Étranger : 1 an : 80 € 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

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

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration : _____ Cryptogramme : _____

Signature : _____



Revue générale

Vitamine D : pourquoi “fer” ?

RÉSUMÉ : La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive. Et pourtant, cette interaction, démontrée tant dans les modèles cellulaires qu'*in vivo*, semble de la plus haute importance en pédiatrie. Tout d'abord, parce que la carence martiale et la carence en vitamine D sont fréquentes en population générale pédiatrique. Ensuite, parce que nous avons à disposition des moyens de les prévenir. Enfin, parce que nous pouvons imaginer un bénéfice clair et probablement synergique en termes de santé globale et de médecine préventive à corriger ces deux carences.

Des études randomisées évaluant l'intérêt combiné d'une supplémentation en fer et en vitamine D en pédiatrie générale seraient très intéressantes pour évaluer le bénéfice potentiel sur l'anémie et les infections, mais également sur des critères plus globaux, tels le développement psychomoteur. En attendant ces hypothétiques études qui seraient extrêmement difficiles à mettre en œuvre en pratique, essayons déjà de respecter les recommandations de supplémentation en vitamine D et d'apports en fer !



J. BACCHETTA

Centre de Référence
des Maladies Rénales Rares,
Centre de Référence
des Maladies Rares du Calcium
et du Phosphore,
Faculté de Médecine Lyon Est,
Université Lyon 1, INSERM 1033,
Prévention des Maladies Osseuses,
Hôpital Femme Mère Enfant, BRON.

La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive. Et pourtant, cette interaction, démontrée tant dans les modèles cellulaires qu'*in vivo*, semble de la plus haute importance en pédiatrie. Tout d'abord, parce que la carence martiale et la carence en vitamine D sont malheureusement fréquentes en population générale. Ensuite, parce que nous avons à disposition des moyens de les prévenir. Enfin, parce que nous pouvons imaginer un bénéfice clair et probablement synergique en termes de santé globale et de médecine préventive à corriger ces deux carences. L'objectif de cette mise au point est de rappeler (rapidement) les éléments scientifiques tangibles associant la vitamine D au métabolisme du fer, avant de discuter leurs conséquences en pratique quotidienne.

Hormone synthétisée dans l'organisme humain sous l'action de certains rayonnements ultraviolets et peu retrouvée dans l'alimentation (à l'exception des poissons gras), la vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la

qualité osseuse. C'est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1, après plusieurs étapes successives.

La vitamine D existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D3 ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH2 vitamine D3 ou calcitriol). La 1-25 OH2 vitamine D3 est une hormone stéroïde et, à ce titre, elle agit donc comme telle au niveau cellulaire, avec une liaison initiale cytoplasmique au récepteur de la vitamine D (VDR) qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, et qui va ensuite transloquer dans le noyau de la cellule et se fixer sur une séquence RXR. L'hétérodimère ainsi formé va se fixer sur le VDRE (*Vitamin D responsive element*), et déclencher l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [1, 2].

Le rôle “historique” et classiquement décrit de la vitamine D est son rôle dans

I Revues générales

l'homéostasie phosphocalcique, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore (permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate), la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant.

Dans un contexte de "pandémie" de déficit en vitamine D dans la population générale, la connaissance de la physiologie de cette hormone a progressé de manière considérable ces dernières années, faisant passer sa conception d'une hormone purement phosphocalcique et osseuse à une hormone ayant un rôle sur la santé globale (rôle anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire), et possiblement également sur le psychisme et le développement neuronal [1, 3].

Jusqu'à une époque récente, la réplétion en 25 OH vitamine D était définie comme la concentration minimale qui permettait de prévenir la survenue des rachitismes carenciels chez l'enfant et des ostéomalacies chez l'adulte, soit environ 8 ng/mL (20 nmol/L). Même si la réalité des effets globaux de la vitamine D n'est pas encore prouvée de manière indiscutable, de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré la très grande fréquence du déficit en vitamine D dans la population générale.

Même s'il n'existe aucun consensus (ni à l'échelon national, ni à l'échelon international) sur le seuil de vitamine D reconnu comme étant associé à un déficit, la plupart des experts s'accordent néanmoins sur un seuil entre 50 et 75 nmol/L, soit un seuil entre 20 et 30 ng/mL pour la limite inférieure [4]. Pour la limite supérieure, il y a encore moins de consensus, mais l'existence d'études montrant une courbe en U entre 25 OH vitamine D circulante et mortalité suggère une limite supérieure entre 120 et 150 nmol/L [5].

La carence en vitamine D concerne 45 à 60 % des enfants européens [6], et elle est multifactorielle : pauvreté relative de nos alimentations occidentales en vitamine D, défaut de supplémentation (malgré les recommandations), surpoids et obésité, vie à l'intérieur, utilisation d'écrans totaux en prévention du mélanome, etc. Le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie a publié début 2012 des recommandations de supplémentation chez l'enfant en fonction de l'âge et de la présence ou non de certains facteurs de risque bien identifiés, et notamment l'obésité (**tableau I**) [7].

L'interruption de supplémentation proposée entre 5 et 10 ans chez les enfants sans facteurs de risque paraît néanmoins discutable : si le rationnel à cette pause est physiologique et compréhensible (période de croissance plus lente dans

cette tranche d'âge, augmentation théorique du risque d'hypercalciurie), d'un point de vue didactique et pratique en revanche, l'expérience montre qu'une fois la supplémentation arrêtée, elle est exceptionnellement reprise après 10 ans. En effet, dans une thèse de médecine générale (Florian Gilibert, Lyon-Sud, 2016), si 97 % des enfants de 0-18 mois recevaient bien leur supplémentation en vitamine D, cette proportion baissait à 42 % chez les 18 mois-5 ans, et à 25 % chez les 10-18 ans.

La carence en fer, pour sa part, est un peu moins fréquente chez les enfants européens, variant de 29 % chez les 6-24 mois à 14 % chez les 2-6 ans [8]. Elle est également d'origine multifactorielle : stock martial insuffisant chez le fœtus, apports insuffisants, pertes excessives ou besoins accrus [9]. Indépendamment de ses effets bien connus sur l'érythropoïèse et du

	En l'absence de facteur de risque	En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque*
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80 000 à 100 000 unités au début du 7 ^e mois de grossesse	
Nourrisson allaité	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10 ans	Pas de supplémentation	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**
Adolescent de 10 à 18 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle

* Sont considérés comme facteurs de risque les facteurs suivants : forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil estival, affection dermatologique empêchant l'exposition solaire, port de vêtements très couvrants en période estivale, malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, certains traitements (et notamment rifampicine, phénobarbital, phénytoïne), obésité, régime aberrant (végétalisme).
** ou une ampoule de 200 000 unités.

Tableau I : Les recommandations 2012 de la Société Française de Pédiatrie pour la supplémentation en vitamine D chez l'enfant de 0 à 18 ans.

risque accru d'anémie en cas de carence martiale, le fer, comme la vitamine D, a des effets systémiques plus larges. Il est en effet essentiel pour assurer un bon fonctionnement des cellules du système immunitaire, tout en contribuant néanmoins à la croissance et à la virulence des micro-organismes : si la carence en fer favorise la survenue de certaines infections, l'excès de fer peut quant à lui altérer la réponse des cellules du système immunitaire [10].

Le fer joue également un rôle fondamental sur le développement cérébral, de la période anténatale à la fin de l'adolescence : une carence en fer a des conséquences délétères sur la myélinogenèse et la synaptogenèse, induisant ainsi des modifications des fonctions psychomotrices et cognitives [11]. La carence martiale a ainsi des conséquences cliniques nombreuses et variées : anémie, diminution des capacités mnésiques et d'apprentissage, difficultés de concentration, fatigabilité musculaire, susceptibilité accrue à certaines infections, troubles des phanères, asthénie, troubles de la thermorégulation, etc. Avec ces données en tête, le groupe de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie a émis en 2017 des recommandations sur les besoins recommandés en fer, avec l'accent sur le "fer absorbé" et non pas le "fer ingéré", puisqu'en fonction de l'aliment, l'absorption intestinale du fer sera totalement différente [12].

Près d'un siècle après le prix Nobel de Niels Finsen pour ses travaux sur le traitement de la tuberculose par l'exposition solaire (1903), deux propriétés de la vitamine D au niveau du système immunitaire sont essentielles et connues depuis plus de deux décennies : l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D d'une part, et la capacité des macrophages à synthétiser de la vitamine D d'autre part. La 1-25 OH₂ vitamine D₃, produite au niveau local, va activer le macrophage en entraînant la synthèse d'un peptide antimicrobien cationique, la cathélicidine,

qui est notamment impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la tuberculose [13]. Des macrophages en culture dans un milieu pauvre en vitamine D sont incapables de synthétiser la cathélicidine et de se défendre contre *Mycobacterium tuberculosis*. Après supplémentation orale en vitamine D, des macrophages péritonéaux issus de patients pédiatriques en dialyse péritonéale augmentent leur synthèse de cathélicidine [14].

L'hepcidine fait partie de la même famille que la cathélicidine. Initialement considérée comme un peptide antimicrobien, son rôle dans le métabolisme du fer a finalement pris la première place. C'est une petite protéine de 25 acides aminés, synthétisée essentiellement dans le foie, mais également dans les cellules monocytaires et les cellules intestinales. L'hepcidine est un inhibiteur de la ferroportine, qui est le seul récepteur capable d'exporter le fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire. Des concentrations élevées d'hepcidine, classiquement observées dans les états inflammatoires, les situations d'excès en fer et dans certaines pathologies chroniques (comme l'insuffisance rénale chronique), vont séquestrer le fer en intra-cellulaire, et donc augmenter le risque d'anémie [15].

Nous avons montré que la transcription de l'hepcidine est inhibée sous l'effet de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ (**fig. 1**), permettant le maintien à la membrane de la ferroportine, l'export du fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire, et donc son utilisation, notamment pour l'érythropoïèse. Ce mécanisme est dépendant de l'espèce, puisque la présence du VDRE dans le promoteur de l'hepcidine est retrouvée chez l'homme, mais pas dans les modèles murins. Par ailleurs, ce modèle est valide à la fois dans l'hépatocyte et dans le macrophage. La preuve de l'intérêt de ce concept en pratique a été

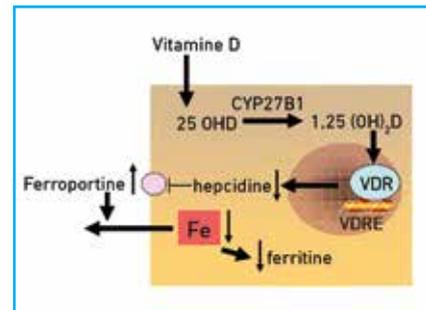


Fig. 1 : Les effets de la vitamine D sur le monocyte et la cellule hépatocytaire. Au niveau du monocyte et de la cellule hépatocytaire, la vitamine D "native", 25 OHD, est transformée localement en vitamine "active", 1,25 (OH)₂D. La 1,25 (OH)₂D va activer le récepteur de la vitamine D, VDR (Vitamin D receptor), qui va transloquer dans le noyau pour aller activer les séquences de réponse spécifiques, VDRE (Vitamin D responsive element), situées sur les promoteurs des gènes cibles. Dans l'exemple ci-dessus, la transcription de l'hepcidine va être diminuée sous l'effet de la 1,25 (OH)₂D, induisant donc une diminution de la synthèse de la protéine. Comme l'hepcidine est un inhibiteur de la ferroportine, qui est le seul récepteur capable d'exporter le fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire, la 1,25 (OH)₂D va permettre l'export de fer vers le compartiment extra-cellulaire, et donc son utilisation, notamment pour l'érythropoïèse.

apportée par une étude clinique pilote chez des volontaires sains démontrant la baisse significative de l'hepcidine circulante après une dose orale de 100 000 unités de vitamine D₂ (**fig. 2**) [16]. Cette étude avait été initialement réalisée pour ouvrir des pistes thérapeutiques simples pour l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, mais ses conclusions sont bien plus larges que la population néphrologique.

En conclusion, nous avons montré à travers l'exemple de la cellule monocytaire et de la cellule hépatocytaire le lien fort existant entre vitamine D et métabolisme du fer. La carence en vitamine D est associée à une augmentation de l'hepcidine, et donc une diminution du fer circulant. Ceci peut avoir des conséquences à la fois sur l'érythropoïèse et le système immunitaire. Nous n'abordons pas ici le lien entre la troisième hormone du métabolisme phosphocalcique (c'est-à-dire le FGF23, *Fibroblast Growth Factor 23*) et le métabolisme du fer [17], car cela complexifierait trop le message sans pouvoir

Revue générale

POINTS FORTS

- La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive.
- En population pédiatrique générale, 14-30 % des enfants environ sont carencés en fer et 45-60 % en vitamine D.
- Des recommandations émises par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie existent, tant pour la supplémentation en vitamine D que pour les apports en fer.
- La carence en vitamine D augmente la séquestration du fer intracellulaire ; pour être synergique, il faut probablement compenser les deux carences en même temps, et donc pour cela respecter les recommandations.

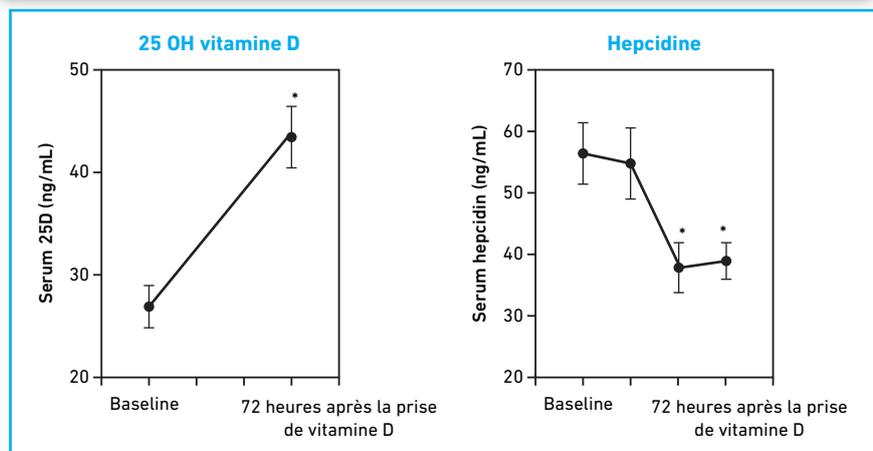


Fig. 2 : Les effets de la supplémentation orale en ergocalciférol sur les concentrations circulantes d'hepcidine chez le volontaire sain : évolution 72 h après la prise d'une ampoule de 100 000 unités de vitamine D2 (ergocalciférol) par 7 volontaires sains (4 hommes, âge médian 42 ans, min-max 27-63 ans) de la 25 OH vitamine D et de l'hepcidine circulantes. $P < 0,05$ entre baseline et 72 h. Figure adaptée d'après [16].

en tirer de conséquences directes pour la pratique clinique. Néanmoins, c'est un champ d'étude en cours fascinant qui modifiera peut-être encore notre perception du lien entre vitamine D et fer dans le futur.

Des études randomisées évaluant l'intérêt combiné d'une supplémentation en fer et en vitamine D en pédiatrie générale seraient très intéressantes pour évaluer le bénéfice potentiel sur l'anémie et les infections, mais également sur des critères plus globaux, tels le développement psychomoteur. En attendant ces hypothétiques études qui seraient extrêmement difficiles à mettre en œuvre en

pratique, essayons déjà de respecter les recommandations de supplémentation en vitamine D et d'apports en fer en fonction de l'âge!

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS JS, HEWISON M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:471-478.
- BACCHETTA J, RANCHIN B, DUBOURG L *et al*. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pediatr*, 2010;17:1687-1695.
- SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B *et al*. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*, 2015;98:240-245.
- SHROFF R, WAN M, NAGLER EV *et al*. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017;32:1098-1113.
- SEMPOS CT, DURAZO-ARVIZU RA, DAWSON-HUGHES B *et al*. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:3001-3009.
- SAGGESE G, VIERUCCI F, BOOT AM *et al*. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*, 2015;174:565-576.
- VIDALHET M, MALLET E, BOCQUET A *et al*. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*, 2012;19:316-328.
- DUPONT C. [Prevalence of iron deficiency]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S45-45S48.
- OLIVES JP. [Causes of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S2-5S5.
- DU PONTUAL L. [Iron and susceptibility to infections]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S14-15S17.
- VALLÉE L. [Iron and Neurodevelopment]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S18-15S22.
- TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. [Iron in nutrition]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S23-25S31.
- ADAMS JS, REN S, LIU PT *et al*. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*, 2009;182:4289-4295.
- BACCHETTA J, CHUN RF, GALES B *et al*. Antibacterial Responses by Peritoneal Macrophages Are Enhanced Following Vitamin D Supplementation. *PLoS ONE*, 2014;9:e116530.
- GANZ T, NEMETH E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2012;1823:1434-1443.
- BACCHETTA J, ZARITSKY JJ, SEA JL *et al*. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*, 2014;25:564-572.
- IMEL EA, PEACOCK M, GRAY AK *et al*. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:3541-3549.

L'auteure a reçu une aide du laboratoire Crinex pour l'étude Vitatol (tolérance et efficacité du cholestérol en néphrologie pédiatrique).

I Revues générales

Signes cutanés chez l'enfant : quand penser à une maladie auto-inflammatoire ?

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont rares et se caractérisent historiquement par des accès inflammatoires responsables de fièvres récurrentes inexplicées avec une atteinte d'organe et une inflammation biologique. Le spectre des MAI est en constant remaniement, et le concept initial réducteur des fièvres récurrentes héréditaires ne suffit plus avec l'apparition de chevauchement entre auto-inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire.

Les signes cutanés ont une place primordiale pour aider au diagnostic d'une MAI car ils sont souvent présents mais néanmoins très variés. Nous décrivons donc les principales MAI en fonction de leur présentation dermatologique : éruption maculo-papuleuse, urticaire, dyskératose, vascularite, dermatose neutrophilique et panniculite.



N. LACHAUME

Service de Pédiatrie Générale,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) se caractérisent cliniquement par des accès inflammatoires responsables de fièvre récurrente inexplicée, mais aussi continue voire absente, associée à des atteintes d'organes (atteinte de la peau, des séreuses, du système nerveux central ou des yeux). Un syndrome inflammatoire biologique récurrent ou persistant est fréquent mais néanmoins non systématique. Les MAI sont rares et à début le plus souvent précoce [1-3].

Physiopathologiquement, elles sont dues à une dysrégulation de l'immunité innée, 1^{ère} ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes, qui entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires en excès avec peu ou pas de stigmates d'auto-immunité. Cependant, la découverte de nouvelles MAI est croissante et en constant remaniement avec des chevauchements entre auto-inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire. Les

MAI ne se réduisent donc plus seulement au concept initial des fièvres récurrentes héréditaires. L'amélioration des connaissances des voies de signalisation cellulaire permet une classification physiopathologique des MAI avec en particulier (*fig. 1*) [4]:

- **les inflammasomopathies** dont les mutations pathogènes impliquées dans la voie de signalisation de l'inflammasome, complexe protéique intracellulaire, conduisent à la synthèse en excès ou à une dysrégulation de l'interleukine 1 (IL-1). L'IL-1 entraîne le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes/macrophages;
- **les interféronopathies** avec production de l'interféron de type 1 α et β , molécule immunomodulatrice permettant d'acquérir à partir de l'immunité innée une immunité adaptative et expliquant le lien entre auto-inflammation et auto-immunité [5];
- **l'activation de la voie NF κ B** qui conduit également à une production de cytokines pro-inflammatoires.

Revue générale

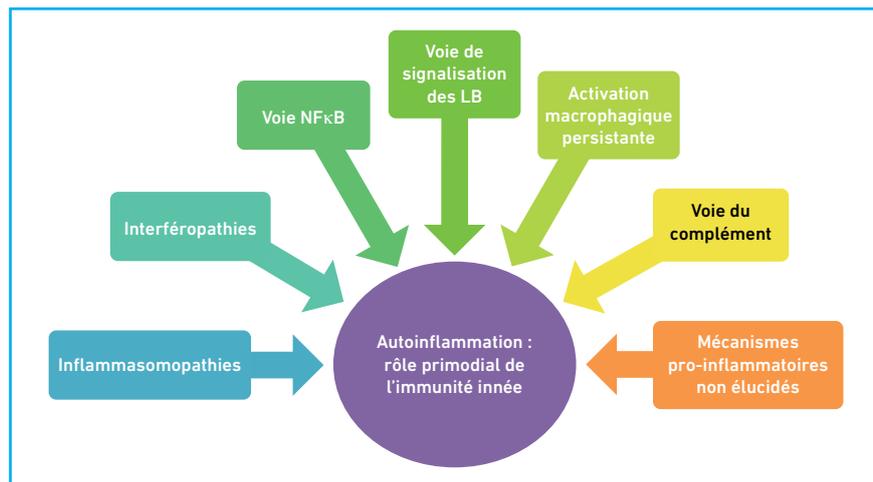


Fig. 1 : Classification physiopathologique des maladies auto-inflammatoires.

L'importance d'un diagnostic précoce est capitale devant l'amélioration des possibilités thérapeutiques directement liées à la connaissance des mécanismes physiopathologiques, pour limiter l'apparition de complications liées à l'inflammation chronique (amylose AA).

L'atteinte dermatologique est présente dans la quasi-totalité des MAI, c'est pourquoi il faudra savoir repérer devant une dermatose "banale" les signes devant

faire évoquer une MAI en s'appuyant sur l'anamnèse familiale et les autres signes cliniques, mais également connaître les dermatoses rares particulièrement évocatrices de MAI [6].

Éruption maculo-papuleuse

Les éruptions maculo-papuleuses sont des dermatoses fréquentes et aspécifiques. Elles sont retrouvées majoritairement

dans les inflammasomopathies : fièvre méditerranéenne familiale (FMF), déficit en mévalonate kinase (MKD), syndrome *Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic fever syndrome* (TRAPS) et les cryopyrinopathies (CAPS) (**tableau I**).

La FMF est la plus fréquente des fièvres héréditaires familiales. Une poussée typique se caractérise par une fièvre élevée et courte accompagnée de sérites (douleur abdominale, articulaire, thoracique, testiculaire). Les signes cutanés comportent principalement un pseudo-érysipèle (5-30 %) : plaque érythémateuse inflammatoire plus ou moins bien limitée localisée sur le pied ou à la face antérieure de la jambe (**fig. 2**). D'autres signes cutanés sont décrits (œdèmes, urticaires, érythèmes non pseudo-érysipéloïdes, purpura, érythèmes nouveaux, dermatoses neutrophiliques et aphtoses). L'association entre FMF et vascularite est prouvée avec entre 2,7 à 7,2 % de purpura rhumatoïde et 0,8 à 1 % de périartérite noueuse [7].

Les éruptions maculo-papuleuses sont également présentes dans le syndrome de Blau ou sarcoïdose à début précoce

	FMF	MKD	TRAPS	CAPS	PFAPA
Ethnie	Bassin méditerranéen ; Sépharades	Caucasien	Caucasien	Non spécifique	Non spécifique
Âge de début	Enfance (> 4 ans)	Précoce (< 6 mois)	Variable	Néonatal	Enfance (< 5 ans)
Fièvre	< 3 jours	3-7 jours	7-21 jours	Inconstante	3-5 jours
Signes cutanés	Plaque érysipéloïde Œdème Purpura	Rash MP Urticaire Œdème périorbitaire	Rash MP Urticaire Érythème centrifuge en regard de myalgie Œdème périorbitaire	Urticaire Rash MP	Rash MP
Aphose buccale	Oui (< 10 %)	Oui (50 %)	Oui (< 10 %)	Oui (< 10 %)	Oui (50 %)
Autres symptômes	Sérites (douleur abdominale, arthralgie, arthrite, myalgie)	Signes digestifs Signes articulaires Céphalées Adp	Douleur abdominale Signes articulaires Myalgies	Conjonctivite Céphalées Méningite aseptique HTIC Surdité	Pharyngite Adp
Génétique (gène)	AR MEFV	AR MVK	AD TNFRSF1A	AD NLRP3	Inconnu

Tableau I : Fièvre récurrente et éruption maculo-papuleuse. Adp : adénopathies ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; Rash MP : rash maculo-papuleux.



Fig. 2 : Pseudo-érysipèle et fièvre méditerranéenne familiale [6].

de transmission autosomique dominante (mutation du gène NOD2/CARD15). Cette maladie faisant intervenir la voie NFκB est rare et comprend une triade diagnostique : l'atteinte cutanée est souvent la première manifestation de la maladie (< 1 an), caractérisée par une éruption micropapuleuse érythémateuse, localisée sur les membres et le tronc évoluant vers des maculo-papules brunâtres. L'histologie cutanée retrouve des granulomes dermiques non caséux non nécrosants avec un infiltrat de cellules épithélioïdes et géantocellulaires ressemblant à celui de la sarcoïdose. L'atteinte articulaire (arthrites des grosses articulations, ténosynovites, campyloactylie) et l'atteinte ophthalmologique (uvéite granulomateuse) apparaissent secondairement (< 5 ans) [8].

Le syndrome PFAPA (*periodic fever adenitis pharyngitis and aphthosis*) est la fièvre récurrente la plus fréquente de l'enfant. Son étiologie est inconnue sans aucune cause génétique retrouvée bien qu'il existe des cas familiaux décrits. Les éruptions maculo-papuleuses ne font pas parties des critères diagnostiques du PFAPA et sont rarement présentes (< 15 %). Les critères diagnostiques sont aspécifiques :

- apparition de fièvres périodiques avant l'âge de 5 ans ;
- présence d'au moins un critère parmi la pharyngite, les adénopathies cervicales ou l'aphtose buccale ;

- intervalles sains entre les poussées ;
- sans retentissement sur la croissance staturo-pondérale ;
- élimination des diagnostics différentiels comme les infections ou la neutropénie cyclique.

L'évolution du PFAPA est favorable avec une disparition ou une diminution du nombre de poussées avec l'âge [9].

■ Urticaire

L'urticaire, motif fréquent de consultation dont les étiologies sont multiples, est une lésion papuleuse œdémateuse, de couleur rosée, migratrice, fugace et souvent prurigineuse. L'urticaire aiguë est majoritairement virale chez l'enfant ou secondaire à la prise d'un médicament ou d'aliment modifiant le seuil de dégranulation mastocytaire avec histamino-libération non spécifique. Les urticaires chroniques (> 6 semaines) ont de nombreuses causes : idiopathique ou secondaire à une infection, une parasitose, une pathologie immunitaire, endocrinienne ou une intolérance alimentaire ou médicamenteuse.

En période néonatale ou associée à des fièvres récurrentes, elle doit faire évoquer une MAI et en premier lieu une



Fig. 3 : Urticaire de début néonatal, diffuse, fixe et peu prurigineuse chez un nourrisson atteint d'un syndrome de Muckle-Wells (© Dr E. Bourrat).

cryopyrinopathie (CAPS). Les urticaires du CAPS sont souvent moins œdémateuses, peu migratrices ou fixes et non prurigineuses (**fig. 3**). L'histologie retrouve un infiltrat dermique dense de polynucléaires neutrophiles et peu d'œdèmes dermiques. Le spectre des cryopyrinopathies est un continuum entre différentes formes cliniques : l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle-Wells (MWS) et le syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire (CINCA) (**tableau II**). Le MWS et le CINCA ont un début néonatal avec un pronostic

FCAS	MWS	CINCA
Crises déclenchées par le froid	Évolution chronique	Évolution chronique
Fièvre	Fièvre inconstante	Fièvre inconstante
Urticaire	Urticaire	Urticaire
Conjonctivite	Conjonctivite, uvéite Céphalée, méningite aseptique, HTIC	Conjonctivite, uvéite Céphalée, méningite aseptique, HTIC, retard mental
Arthralgie, myalgie	Arthralgie, arthrite, myalgie	Arthralgie, arthrite, myalgie Arthropathie hypertrophique déformante
0	Surdité de perception	Surdité de perception Dysmorphie faciale

Tableau II : spectre clinique des cryopyrinopathies. FCAS : urticaire familiale au froid ; MWS : syndrome de Muckle-Wells ; CINCA : syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire ; HTIC : hypertension intracrânienne.

I Revues générales

plus sévère (30 % amylose AA) alors que le FCAS débute dans l'enfance. Les cryopyrinopathies sont des inflammosomopathies avec efficacité thérapeutique des anti-IL1.

Les rashes urticariens dans les MAI sont également retrouvés dans la FMF, le MKD, le TRAPS, le FCAS2, le NRLC-4 *associated auto-inflammatory disease*, le PFAPA et la maladie de Still. Le diagnostic moléculaire est indispensable pour différencier les CAPS, le FCAS2 et le NRLC-4 *associated auto-inflammatory disease* car leurs présentations cliniques sont proches avec un début précoce, une fièvre, une urticaire au froid, des artho-myalgies et également une surdité pour le FCAS2 [6].

■ Dyskératose

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire avec prolifération kératinocytaire anormale qui débute dans l'enfance dans 30 à 50 % des cas. Toutes les formes de psoriasis peuvent être retrouvées chez l'enfant (en plaque, en goutte, inversé, unguéal, érythrodermique et pustuleux). Le psoriasis vulgaire est une plaque squameuse, épaisse, bien limitée qui touche les zones bastions. Un psoriasis pustuleux (pustulose aseptique au sein de lésions érythémato-squameuses) chez l'enfant, d'autant plus s'il est diffus, doit faire évoquer deux MAI : le DITRA (déficit du récepteur antagoniste de l'IL-36) et le DIRA (déficit du récepteur antagoniste de l'IL-1). D'autres formes de psoriasis familial sont également des MAI comme le CARD-14 *mediated psoriasis* (CAMPS).

Le DITRA (mutation du gène IL-36 RN, transmission autosomique récessive) débute à un âge variable avec au sein d'une même famille des phénotypes différents. Les poussées souvent fébriles, sans périodicité, comportent un psoriasis pustuleux généralisé, parfois érythrodermique. Des



Fig. 4 : Psoriasis pustuleux diffus chez un enfant de 9 ans atteint d'un DITRA en poussée (© Dr E. Bourrat).



Fig. 5 : Pustulose diffuse chez un nouveau-né atteint d'un DIRA [11].

atteintes palmo-plantaires peuvent être associées. En dehors des poussées, il peut exister des lésions de psoriasis vulgaire. La présence d'une langue géographique doit être recherchée. Un retard de croissance staturo-pondérale est souvent présent [10] (**fig. 4**).

Le DIRA (mutation du gène IL-1RN, transmission autosomique récessive) est de début néonatal. Une pustulose ou un psoriasis pustuleux diffus s'accompagne d'ostéomyélite chronique multifocale et de périostite. La fièvre reste occasionnelle. L'altération de l'état général est marquée. En l'absence de traitement (anti-IL-1), cette maladie est mortelle [11] (**fig. 5**).

■ Vascularite

Les interféronopathies monogéniques avec production excessive d'IFN de type 1, entraînant la présence d'une signature interféron, sont décrites dans le **tableau III** [5]. Ces maladies peuvent être associées à des manifestations

auto-immunes. L'atteinte cutanée est évocatrice avec des lésions de vascularite de début précoce et s'associe à d'autres atteintes d'organes comme le système nerveux central avec des calcifications intracrâniennes.

Les vascularites sont dues à un infiltrat et une nécrose des parois vasculaires. Cliniquement, les vascularites des petits et moyens vaisseaux se traduisent par du livedo, des engelures, des téléangiectasies, du purpura, des nodules ou des ulcérations. Les vascularites des moyens vaisseaux entraînent des lésions infiltrées. Les particularités des engelures (**fig. 6**) devant faire évoquer une interféronopathie sont : leur début dans l'enfance, des localisations atypiques (oreilles, nez, tronc et membres), leur sévérité conduisant à des cicatrices atrophiques et des nécroses et leur association à d'autres signes de vascularite sus-cités.

Le déficit en adénoside déaminase 2 (DADA-2 ; transmission autosomique récessive avec mutation CECR1) n'est pas une interféronopathie mais se manifeste comme une péri-artérite noueuse (PAN) avec des poussées fébriles. En plus des lésions cutanées de PAN (nodules, livedo, purpura, ulcération, syndrome de Raynaud), les manifestations comportent entre autres des accidents vasculaires cérébraux précoces, une neuropathie périphérique, une hypertension artérielle et une hépatosplénomégalie [12].



Fig. 6 : Engelures avec cicatrices atrophiques dans le cadre d'une interféronopathie (© Dr E. Bourrat).

	AGS	SAVI	SPENCDI	PRAAS
Âge de début	Enfance	Précoce/Néonatal	Enfance/Adolescence	Néonatal/Précoce
Signes cutanés	Engelures Livedo Panniculite	Engelures Livedo Purpura Ulcérations et nécrose mutilante Pustulose	Engelures Signes cutanés en lien avec auto-immunité associée	Érythème annulaire violacé Engelures Purpura Œdème violacé palpébral et labial EN Panniculite DN
Signes extra-cutanés	Signes neurologiques : pauci-symptomatique, tétraplégie spastique à encéphalopathie sévère Auto-immunité	Pneumopathie interstitielle diffuse Auto-immunité	Dysplasie osseuse Enchondromes Auto-immunité	Lipodystrophie Arthropathie déformante Amyotrophie Auto-immunité
Transmission/Gène	AR > AD RNASEH2A/B/C TREX1 SAMHD1 IFIH1	AD TMEM173	AR ACP5	AR PSMB8

Tableau III : Interféronopathies monogéniques. AD : autosomique dominant ; AGS : syndrome d'Aicardi-Goutières ; AR : autosomique récessive ; DN : dermatose neutrophilique ; EN : érythème noueux ; PRAAS : syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome ; SAVI : STING associated vasculopathy with onset in infancy ; SPENCDI : spondyloenchondrodysplasie.

Dermatoses neutrophiliques et panniculites

Les dermatoses neutrophiliques (DN) sont un spectre de maladie cutanée avec un infiltrat abondant de PNN sans infection associée. Leur classification dépend de la localisation de l'infiltrat : épidermique, dermique ou dermo-hypodermique [13].

Les DN épidermiques comprennent les pustuloses aseptiques et sont retrouvées dans le DITRA, le DIRA,

l'ostéomyélite chronique multifocale récidivante (OCMR), qui est la forme pédiatrique du syndrome SAPHO (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*), et le syndrome de Majeed. Le syndrome de Majeed est une inflammasomopathie (transmission autosomique récessive, mutation du gène LPIN2) de début précoce qui se traduit par des fièvres récurrentes, une OCMR, une anémie dysérythropoïétique congénitale et des dermatoses neutrophiliques (pustulose, syndrome de Sweet (**fig. 7**)).

Plusieurs dermatoses constituent le groupe des DN dermo-hypodermiques, avec le *pyoderma gangrenosum* (PG), l'hidradénite suppurée (HS) (**fig. 8**) et les panniculites neutrophiliques (**fig. 9**). Le PG se présente comme une pustule qui évolue vers une ulcération violacée, à bords surélevés et d'extension centrifuge. Le PG en association avec une acné



Fig. 7 : Papule inflammatoire infiltrée annulaire dans le cadre d'un syndrome de Sweet (© Dr E. Bourrat).



Fig. 8 : Hidradénite suppurée de localisation axillaire chez une adolescente atteinte d'un PASH (© Dr E. Bourrat).

Revue générale

POINTS FORTS

- Penser à une maladie auto-inflammatoire devant une dermatose, qu'elle soit non spécifique ou rare, quand elle s'associe à :
 - Une histoire familiale
 - Un début précoce des symptômes
 - Des accès inflammatoires récurrents et stéréotypés
 - Un syndrome inflammatoire biologique



Fig. 9 : Nodules infiltrés de coloration violacée correspondant à une panniculite à l'histologie (© Dr E. Bourrat).

sévère, manifestation cutanée à médiation neutrophilique, doit faire évoquer un spectre de maladies de transmission autosomique dominante par mutation du gène PSTPIP1 : PAPA, PASH, PAPASH et PAC [14]. Ces maladies sont des inflammosomopathies avec des associations de DN (fig. 10).

Les panniculites neutrophiliques de diagnostic histologique sont cliniquement des plaques ou des nodules infiltrés, érythémato-violacés ou ecchymotiques.

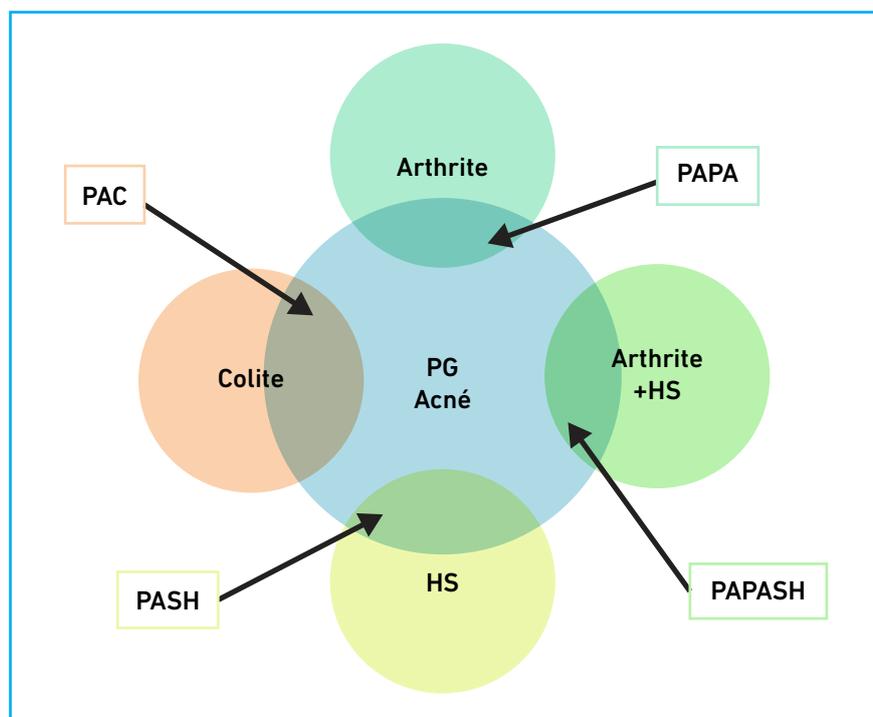


Fig. 10 : MAI associées à un pyoderma gangrenosum et une acné. HS : hidradénite suppurée; PAPA : pyoderma gangrenosum, acné, arthrite aseptique; PAPASH : pyoderma gangrenosum, acné, arthrite aseptique et hidradénite suppurée; PASH : pyoderma gangrenosum, acné et hidradénite suppurée; PAC : pyoderma gangrenosum, acné et colite ulcérée; PG : pyoderma gangrenosum.

Une panniculite de début précoce doit faire évoquer une MAI et en particulier les PRAAS (syndromes auto-inflammatoires liés au protéasome), qui sont des interféronopathies comprenant un spectre de maladie avec le même substratum génétique (mutation du gène PMSB8) [15] : le syndrome de CANDLE (*syndrome chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*), le NNS (syndrome de Nakajo-Nishimura), le JMP (*joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induce lipodystrophy*) et le JASL (*Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy*).

Les PRAAS débutent dans l'enfance par poussées fébriles associées à des lésions érythémato-violacées ou ecchymotiques infiltrées, souvent annulaires, évoluant vers une lipodystrophie, un œdème violacé péri-orbitaire et des lésions de vascularites. D'autres atteintes d'organes sont retrouvées : articulaire avec arthropathie déformante, hépatosplénomégalie, pneumopathie interstitielle, conjonctivite et épisclérite. Un retard de croissance staturo-pondéral est systématique.

Conclusion

Les signes dermatologiques sont retrouvés dans la plupart des MAI. Ces manifestations sont variées et se déclinent autour du PNN. Il faut savoir évoquer une MAI devant une dermatose banales (éruption maculo-papuleuse, urticaire) ou spécifiques (engelures, psoriasis pustuleux, pyoderma gangrenosum, panniculites) en association avec une histoire familiale, un début précoce, une récurrence de poussée parfois stéréotypées avec une inflammation systémique. L'atteinte cutanée peut donc être une aide précieuse pour orienter secondairement les recherches génétiques pour une confirmation moléculaire. Néanmoins, les MAI sont rares, avec une classification physiopathologique qui n'est pas

superposable à la classification sémiologique, avec des recouvrements phénotypiques au sein de MAI différentes, ce qui impose de savoir y penser pour adresser l'enfant au centre de référence.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALMEIDA DE JESUS A, GOLDBACH-MANSKY R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol Orlando Fla*, 2013;147:155-174.
2. MASTERS SL, SIMON A, AKSENTIJEVICH I *et al*. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol*, 2009;27:621-668.
3. TOUITOU I, GALEOTTI C, ROSSI-SEMERANO L *et al*. The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 2013;8:162.
4. MANTHIRAM K, ZHOU Q, AKSENTIJEVICH I *et al*. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*, 2017;18:832-842.
5. PICARD C, BELOT A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2018;39:271-278.
6. SHWIN KW, LEE CR, GOLDBACH-MANSKY R. Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases. *Dermatol Clin*, 2017;35:21-38.
7. KONÉ PAUT I, DUBUC M, SPORTOUCH J *et al*. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous mucocutaneous features. *Rheumatol Oxf Engl*, 2000;39:1275-1279.
8. ROSÉ CD, PANS S, CASTEELS I *et al*. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatol Oxf Engl*, 2015;54:1008-1016.
9. HOFER M, PILLET P, COCHARD MM *et al*. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatol Oxf Engl*, 2014;53:1125-1129.
10. MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR *et al*. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
11. AKSENTIJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al*. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.
12. FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al*. [Multiple facets of ADA2 deficiency: Vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: A literature review of 135 cases from literature]. *Rev Med Interne*, 2018;39:297-306.
13. NAVARINI AA, SATOH TK, FRENCH LE. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement-innate immune disorders. *Semin Immunopathol*, 2016;38:45-56.
14. VINKEL C, THOMSEN SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol*, 2017;56:811-818.
15. MCDERMOTT A, JACKS J, KESSLER M *et al*. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol*, 2015;54:121-129.

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

réalités
PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES CAS CLINIQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE CONTACT

Editorial
Par G. Delais de Parseval

DOSSIER : QUESTIONS DE BIOÉTHIQUE

DOSSIER : QUESTIONS DE BIOÉTHIQUE

Quel recours en rhumatologie pédiatrique ?

La coqueluche

www.realites-pediatriques.com

I Revues générales

Quels diagnostics évoquer devant une hypoglycémie non iatrogène ?

RÉSUMÉ : L'hypoglycémie non iatrogène est un symptôme banal en pédiatrie. Certains contextes, comme la période néonatale, ou certaines étiologies sont cependant à risque de séquelles neurologiques (hyperinsulinisme congénital, glycogénose...).

Par ailleurs, une hypoglycémie peut également être le premier symptôme d'une maladie plus générale et dont le diagnostic à cette occasion permettra d'éviter des complications et des décompensations plus sérieuses, dans l'insuffisance surrénalienne ou les déficits de la β -oxydation des acides gras par exemple. Des questions simples (jeûne court/jeûne long? Hépatomégalie? Contexte et autres défaillances d'organes associées? Présence d'une cétose?) permettent d'orienter le diagnostic rapidement.



J.-B. ARNOUX

Centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

■ L'homéostasie glycémique

Elle se définit par un équilibre entre :

>>> Des facteurs hypoglycémiantes : l'insuline, qui intervient en postprandial, permet aux tissus d'absorber le sucre délivré par les aliments de l'intestin. À noter que le plus gros consommateur de sucre de l'organisme, le cerveau, n'est pas sensible à l'insuline.

>>> Des facteurs augmentant la glycémie : les apports alimentaires, le degré de résistance périphérique à l'insuline, l'efficacité des mécanismes intra-hépatiques de production du glucose qui est sous l'influence des hormones hyperglycémiantes (GH, glucagon, cortisol, catécholamines). Au jeûne court, la glycogénolyse va permettre de remettre en circulation le glucose, qui avait été stocké sous forme de glycogène. Au jeûne long, ce stock étant épuisé, la néoglucogenèse dans le foie va produire du glucose à partir du lactate et de certains acides aminés. Cette néoglucogenèse requiert de l'énergie : celle-ci est fournie par la β -oxydation des acides gras qui, en parallèle, produit également les corps cétoniques.

Ces corps cétoniques servent de substrats énergétiques alternatifs au glucose dans certains tissus (cerveau, cœur...).

Tout dysfonctionnement de ces mécanismes peut conduire à une hypoglycémie.

Glycogénolyse et néoglucogenèse permettent une production hépatique de glucose stable au cours du jeûne : jusqu'à 8 mg/kg/min chez le nouveau-né, 10 chez le nourrisson, 6 chez l'enfant et 3 à 4 chez l'adolescent et l'adulte [1]. Ces débits doivent être connus, puisque ce sont les débits de glucose à perfuser dans les suites d'une hypoglycémie (une fois que celle-ci a été traitée par resucrage), afin d'éviter une récurrence d'hypoglycémie et éviter l'aggravation d'une potentielle maladie métabolique ou endocrinienne sous-jacente.

■ Définition de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie repose traditionnellement sur la triade Whipple, à savoir une glycémie au diagnostic < 0,5 g/L (2,8 mmol/L) associée à des signes neuroglucopéniques, et la normalisation des

symptômes avec la normalisation de la glycémie.

Il est clair que cette triade n'est pas adaptée à la pédiatrie :

– le seuil d'hypoglycémie est de 0,4 g/L (2,2 mmol/L) pendant les 48 h suivant la naissance puis de 0,5 g/L (2,8 mmol/L) le reste de la vie ;

– les symptômes neuroglucopéniques apparaissent à des seuils habituellement < 0,4 g/L, et les nouveau-nés et jeunes enfants ne pourront exprimer que les symptômes les plus sévères (perte de conscience, convulsions, léthargie). À noter également que les symptômes adrénergiques (sueurs, pâleurs, palpitations) sont absents chez les patients présentant des hypoglycémies pluri-quotidiennes.

Une hypoglycémie apparemment asymptomatique devra donc être contrôlée immédiatement avant resucrage, et sera explorée selon les mêmes modalités que les hypoglycémies symptomatiques.

Risque de séquelles neurologiques liées à l'hypoglycémie

Il dépend de trois facteurs [2] :

>>> La présence, au moment de l'hypoglycémie, de substrats énergétiques accessoires (cétonémie > 2,5 mmol/L) protège le cerveau de l'hypoglycémie. Certaines maladies sont ainsi plus à risque de séquelles neurologiques puisqu'elles empêchent la formation de corps cétoniques (hyperinsulinisme, déficit de la β -oxydation des acides gras), quand d'autres entraînent des hypoglycémies à un jeûne trop court pour permettre l'apparition d'une cétose suffisante (glycogénose sous traitement). La présence d'une cétose (cétonémie, cétonurie à la bandelette) sera donc systématiquement recherchée.

>>> L'âge du patient, puisque le cerveau du nouveau-né est particulièrement

fragile face aux hypoglycémies : le cerveau consomme à lui seul 90 % des apports glucidiques du nouveau-né bien portant. En période néonatale, le dépistage de l'hypoglycémie est donc indispensable chez tous les nouveau-nés... sauf les nouveau-nés eutrophes, en bonne santé et ayant bon appétit.

>>> Le risque de séquelles neurologiques en période néonatale sera d'autant plus grand qu'il existe un contexte d'augmentation des besoins énergétiques : sepsis, crise convulsive, souffrance fœtale. Le traitement devra être intensif pour normaliser au plus vite la glycémie et éviter les récurrences.

■ Fréquence de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est fréquente : à la naissance, 8 % des macrosomes et des prématurés et 14 % des nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) feront une hypoglycémie. Plus tard dans la vie, en dehors de toute pathologie, 80 % des enfants de moins de 2 ans soumis à un jeûne de 24 h feront une hypoglycémie au cours de l'épreuve, cette proportion tombe à 50 % entre 2 et 6 ans et à 10 % entre 7 et 8 ans : il s'agit le plus souvent d'hypoglycémie hypercétotique idiopathique de l'enfant, banale et sans conséquence, au cours du jeûne lié aux vomissements d'une gastro-entérite par exemple [3].

Si les hypoglycémies de l'enfant sont fréquentes, toutes ne sont pas à explorer.

■ Les hypoglycémies à explorer

Ce sont celles sortant de l'ordinaire [4].

>>> À la naissance :

– les hypoglycémies cliniquement sévères : très profondes, symptomatiques (léthargie, convulsion) ou associées à des défaillances d'autres organes (cardiaque, hépatique, rhabdomyolyse...);
– en cas d'impossibilité à maintenir la glycémie dans les valeurs normales ;

– en cas d'antécédents familiaux d'hypoglycémie de cause génétique ;
– en cas d'anomalies congénitales à l'examen clinique associées à des hypoglycémies (par exemple anomalie de la ligne médiane et panhypopituitarisme, omphalocèle et syndrome de Beckwith-Wiedemann).

>>> Le reste de la vie, les points précédents mais également :

– la présence d'une hépatomégalie ;
– l'absence de cétose associée ;
– l'apparition des hypoglycémies pour un jeûne pas assez long pour l'âge (< 6 h à la naissance, < 12 h à 1-5 ans et < 24 h à 5-10 ans. Après 10 ans, il ne devrait plus y avoir d'hypoglycémie de jeûne).

■ Diagnostics à évoquer chez un nouveau-né (fig. 1) [5]

>>> Dans un contexte pathologique connu ou évident (3 causes) :

– une alimentation insuffisante, surtout en cas de prématurité et de RCIU (peu de réserve pour alimenter la néoglucogénèse) ;
– un excès de consommation de glucose : sepsis, hypothermie, détresse respiratoire... ;
– une insuffisance hépatique quelle qu'en soit la cause.

>>> Si hypoglycémies répétées, plusieurs par jour (3 causes) :

– un panhypopituitarisme ;
– une glycogénose : à la naissance, l'hépatomégalie caractéristique de la maladie n'a pas eu le temps de se constituer. Sont habituellement associées aux hypoglycémies une hyperlactatémie, une cytolysse hépatique, une hyperuricémie et une hypertriglycéridémie (glycogénose Ia), avec en plus une neutropénie pour la glycogénose Ib ou une rhabdomyolyse modérée pour la glycogénose de type III ;
– un hyperinsulinisme (HI) quelle qu'en soit la cause (mère diabétique, souffrance périnatale, génétique isolé ou lié à un syndromique). Un débit de glucose nécessaire à la normalisation de la glycémie supérieur au débit de production

Revue générale

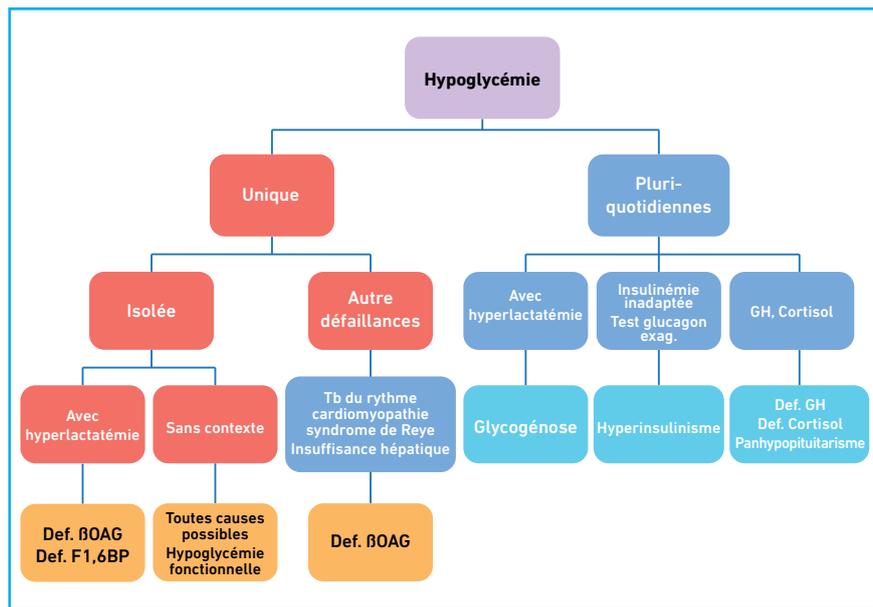


Fig. 1 : Arbre diagnostique devant une hypoglycémie chez le nouveau-né (F1,6BP : fuctose 1,6 biphosphatase ; βOAG : β-oxydation des acides gras).

hépatique de glucose, est inconstant mais pathognomonique de l’HI. Ainsi, si le débit de glucose nécessaire est > 8 mg/kg/min, le diagnostic d’HI est assuré. En moyenne, les patients avec HI nécessitent 16 mg/kg/min (soit 2 à 4 fois les besoins normaux) [6].

Les examens biologiques à visée diagnostique seront réalisés uniquement une fois l’hypoglycémie initiale traitée et la situation stabilisée. Deux hypoglycémies modérées seront provoquées en baissant prudemment les apports en glucose : glycémie, lactate, GH, cortisol, insuline, peptide-c, suivi d’un test au glucagon (0,3 mg/kg, maximum 1 mg) en sous-cutanée ou en IV, dextro à m0, m5, m10, m15, m30. En cas d’hyperinsulinisme, la glycémie devrait bondir de plus de 30 mg/dL (1,6 mmol/L), tandis qu’en cas de glycogénose, le test sera habituellement arrêté avant la fin puisque la glycémie continuera à chuter et nécessitera rapidement un resucrage.

>>> Si hypoglycémie unique (3 causes) : – un déficit de la β-oxydation des acides gras, l’hypoglycémie est associée à des défaillances d’organes : troubles du

rythme cardiaque, cardiomégalie, insuffisance hépatique, syndrome de Reye... La prise en charge en urgence requiert l’appel d’un centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme. Le diagnostic se fait sur un profil des acylcarnitines plasmatiques (1 mL de sang sur tube hépariné) ; – un déficit primaire de la néoglucogénèse (associée à une hyperlactémie uniquement au moment de l’hypoglycémie) ; – toute les causes listées ci-dessus.

Le déficit de la β-oxydation des acides gras est une urgence thérapeutique absolue. Le traitement est simple et non toxique : toute situation suspecte doit être traitée comme telle. Après normalisation urgente de la glycémie, l’enfant doit être perfusé avec un débit glucidique de 8 mg/kg/min (ce qui nécessite un glucosé au moins à 10 % avec ions), associé à de la L-carnitine 50 mg/kg/j en intraveineuse continue. Par exemple, pour un nouveau-né de 3 kg, les besoins en glucides sont de 8 x 3 x 60 soit 1 440 mg de glucose/h soit 14,4 mL/h d’un glucosé à 10 % avec ions. Ce traitement sera poursuivi ou non en fonction du résultat du

profil des acylcarnitines plasmatiques qui sera obtenu sous 48 h [5].

À noter que ce débit de perfusion (8 mg/kg/min chez le nouveau-né) est recommandé dans le traitement de toutes les maladies héréditaires du métabolisme sujettes à hypoglycémies, avec deux exceptions : les hyperinsulinismes congénitaux qui nécessitent en moyenne le double d’apport glucidique à la naissance, et les rares cytopathies mitochondriales avec hypoglycémies pour lesquelles il est conseillé de baisser de moitié ce débit, l’état général du patient pouvant se dégrader en cas d’apports glucidiques importants.

Diagnostiques à évoquer chez un enfant

Ces diagnostics sont déterminés par 4 questions (**fig 2**) : durée du jeûne (court ou long) ? Hépatomégalie ? Cétose (urinaire et/ou sanguine) ? Hyperlactémie ?

L’obtention d’un prélèvement sanguin per-critique – au moment même de l’hypoglycémie, si l’état du patient l’autorise – permet d’affiner les orientations diagnostiques obtenues à l’interrogatoire et à l’examen clinique. Ce bilan sanguin en hypoglycémie comprend : glycémie veineuse, insuline, peptide-c, GH, cortisol, lactate, cétonémie. Le profil des acylcarnitines plasmatiques, indispensable également, ne nécessite pas obligatoirement d’être prélevé en per-critique [7].

>>> Hypoglycémie de jeûne court sans hépatomégalie : probable hypoglycémie par hyperinsulinisme, à confirmer par un dosage d’insuline et de peptide-c au moment d’une hypoglycémie, avec une cétose insuffisante, et par une réponse exagérée au glucagon au moment d’une hypoglycémie (détail du test plus haut). L’hyperinsulinisme peut être lié à une anomalie génétique (hyperinsulinisme congénital isolé le plus souvent, ou dans le cadre d’un syndrome comme Beckwith-Wiedemann ou Kabuki)

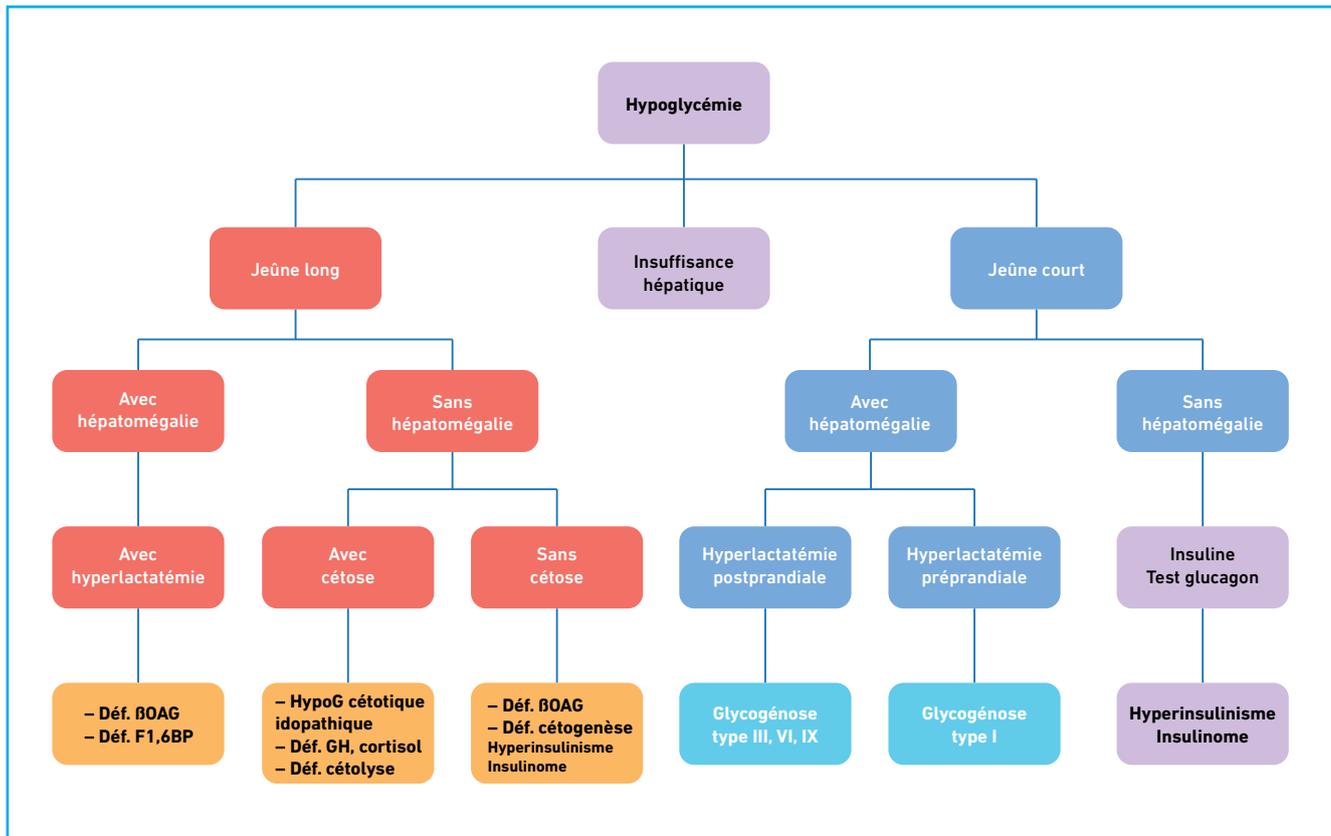


Fig. 2 : Arbre diagnostique devant une hypoglycémie chez l'enfant (F1,6BP : fuctose 1,6 biphosphatase ; βOAG : β-oxydation des acides gras).

ou, après l'âge de 4 ans, à un insulino-
me [6, 8]. À noter que certaines gly-
cogénoses rares ne s'accompagnent pas
constamment d'une hépatomégalie : gly-
cogénose de type VI et de type IX. Quant
au type 0, l'hépatomégalie est toujours
absente [9].

**>>> Hypoglycémie de jeûne court avec
une hépatomégalie :** une glycogénose
est probable. Le type précis de glyco-
génose pourra être approché par une
mesure de la glycémie et des lactates
avant et après les repas. Le lactate étant
un substrat de la néoglucogénèse, la
lactatémie sera donc basse en hypogly-
cémie lorsque la néoglucogénèse est
fonctionnelle : glycogénose de type III,
VI et IX. Tandis que dans les glyco-
génoses de type Ia et Ib, il y a une hyper-
lactatémie en hypoglycémie, puisque
la néoglucogénèse y est autant bloquée
que la glycogénolyse [5].

**>>> Hypoglycémie de jeûne long avec
cétose :** il s'agit du cas le plus fréquent
puisque, dans la majorité des cas, il
s'agit d'une variante de la normale chez
les moins de 10 ans – l'hypoglycémie
hypercétotique idiopathique de l'en-
fant, survenant après un jeûne < 24 h
ou après une période de quelques jours
où l'alimentation était fortement dimi-
nuée. La cétonémie est alors importante
(> 2,5 mmol/L), et la lactatémie normale
ou basse [3].

Cependant, l'hypoglycémie hypercétotique
de jeûne long peut également être
le premier signe d'une insuffisance sur-
rénalienne ou d'un déficit en hormone
de croissance. Enfin, les déficits de la
cétolyse (déficit en enzyme SCOT ou
MAT, ou en transporteur MCT1) pro-
voquent, au jeûne prolongé, une acidose
cétose sévère en lien avec la non utiliza-
tion des corps cétoniques normalement

produits, parfois accompagnée d'une
hypoglycémie [5].

**>>> Hypoglycémie de jeûne long sans
cétose (ou cétose insuffisante) :** cette
situation anormale signe le plus souvent,
chez l'enfant, un déficit de la β-oxydation
des acides gras (βOAG). Les déficits de la
βOAG sont un groupe de maladies pou-
vant être sévères, voire fatales, au cours
desquelles l'hypoglycémie peut être iso-
lée (MCAD) ou survenir dans un tableau
plus riche avec rhabdomyolyse et/ou
insuffisance hépatique et/ou trouble
du rythme cardiaque et/ou hyperlacta-
témie modérée (LCHAD, VLCAD, AG2,
CPT2, etc.) [5].

Il est important de dépister les déficits de
la βOAG devant un tel tableau clinique,
et au moindre doute par un profil des
acylcarnitines plasmatiques (1 mL de
sang sur tube hépariné), avec d'autant

I Revues générales

POINTS FORTS

- 4 questions orientent le diagnostic : durée de jeûne (court ou long), hépatomégalie, cétose, défaillances d'organes associées.
- 2 maladies particulièrement à risque vital (jeûne long) à dépister : le déficit de la β -oxydation des acides gras et l'insuffisance surrénalienne.
- 2 maladies à risque neurologique (jeûne court) : hyperinsulinisme congénital chez le nouveau-né et glycogénose.
- Après normalisation de la glycémie, des apports glucidiques correspondant au débit de production hépatique de glucose, apportés par perfusion intraveineuse, permettent de stopper la cétose et d'éviter l'aggravation immédiate de la quasi-totalité des maladies héréditaires du métabolisme.
- Chez l'enfant, une hypoglycémie apparemment asymptomatique devra être contrôlée immédiatement avant resucrage, et sera explorée selon les mêmes modalités que les hypoglycémies symptomatiques.

moins de scrupules que depuis 2011 la Haute Autorité de Santé a reconnu la nécessité de réaliser le dépistage néonatal du déficit en MCAD, ce qui n'est toujours pas effectif en 2018 [10]. Enfin, beaucoup plus rarement chez l'enfant, une hypoglycémie de jeûne long sans cétose est parfois révélatrice d'un insulinome ou d'un exceptionnel déficit de la cétogénèse.

>>> Hypoglycémie de jeûne long avec hyperlactatémie : dans les rares cas où il existe une hyperlactatémie > 5 mmol/L au moment d'une hypoglycémie de jeûne long, un déficit primaire d'une enzyme de la néoglucogénèse est envisagé (déficit en fructose 1,6 biphosphatase, déficit en pyruvate carboxylase).

Après resucrage et normalisation de la glycémie > 60 mg/dL (3,3 mmol/L), l'enfant devra, le plus souvent, être perfusé avec des apports glucidiques correspondant au débit de la production hépatique de glucose : 10 mg/kg/min chez le nourrisson, 6 chez l'enfant et 3-4 chez l'adolescent. Ce débit glucidique permet, dans le cas le plus fréquent d'un

enfant en hypoglycémie cétotique en lien avec des vomissements de gastro-entérite, de faire disparaître la cétose et de permettre de restaurer un état d'anabolisme. Ce débit glucidique permet aussi d'éviter la récurrence d'hypoglycémie et l'aggravation clinique des patients avec maladie héréditaire du métabolisme (glycogénoses, déficits de la BOAG, de la néoglucogénèse, de la cétolyse et de la cétogénèse) [5].

La découverte d'une hypoglycémie ne doit jamais être banalisée : si le plus souvent il s'agit d'une hypoglycémie cétotique idiopathique de jeûne prolongé chez un jeune enfant, variante de la normale, l'objectif du pédiatre sera de dépister une maladie sous-jacente, ces dernières pouvant être à risque vital (insuffisance surrénalienne, déficit de la BOAG) ou à risque neurologique (hyperinsulinisme congénital, glycogénose), et de mettre à l'abri le patient en assurant un resucrage efficace et des apports glucidiques suffisant afin d'éviter une récurrence d'hypoglycémie et dans l'attente des premiers résultats biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIER DM, LEAKE RD, HAYMOND MW *et al.* Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*, 1977;26:1016-1023.
2. GATAULLINA S, DELLATOLAS G, PERDRY H *et al.* Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol*, 2012;54:1012-1017.
3. VAN VEEN MR, VAN HASSELT PM, DE SAIN-VAN DER VELDEN MG *et al.* Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*, 2011;127:1021-1027.
4. THORNTON PS, STANLEY CA, DE LEON DD *et al.* Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*, 2015;167:238-245.
5. DELONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Hypoglycémie, dans Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. *Springer*, 2013:379-389.
6. ARNOUX JB, VERKARRE V, SAINT-MARTIN C *et al.* Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*, 2011;6:63.
7. ARNOUX JB. Hypoglycémie chez l'enfant, dans BOURILLON A, BENOIST G, DELACOUR C. Pédiatrie, 6^e édition. Édition Elsevier Masson, 2014:777-786.
8. FERRARA C, PATEL P, BECKER S *et al.* Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *J Pediatr*, 2016;168:212-219.
9. BROWN LM, CORRADO MM, VAN DER ENDE RM *et al.* Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis*, 2015;38:489-493.
10. HAMERS FF. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France - 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD. HAS, 2011.

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

Analyse bibliographique

L'administration précoce de caféine chez les prématurés a-t-elle un impact sur leur développement neurologique ?

LODHA A, ENTZ R, SYNNEs A *et al.* Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterms infants. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

La caféine est couramment utilisée pour la prévention des apnées du prématuré. Des travaux initiaux ont montré que son administration entre le 3^e et le 10^e jour de vie diminuait la durée de la ventilation mécanique d'une semaine, le risque de survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et augmentait la survie sans atteinte neurologique à 18-21 mois d'âge corrigé. Par la suite, des méta-analyses ont montré que son administration plus précoce améliorait le pronostic des prématurés en termes de réduction de la mortalité, de diminution de la DBP et des morbidités, mais aucun rapport n'a évalué son impact sur le développement neurologique à long terme.

Bien que quelques études aient montré des bénéfices minimes sur l'état cognitif des nourrissons ayant eu une administration précoce de caféine, l'action pharmacologique du médicament entraîne une réduction du débit sanguin cérébral et de possibles convulsions.

Le but de ce travail était d'évaluer le développement neurologique à 18-24 mois de grands prématurés ayant reçu précocement de la caféine.

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte d'enfants nés à moins de 29 SA, entre avril 2009 et septembre 2011, dans une des 26 unités canadiennes de réanimation néonatale. Les enfants nés avec des anomalies congénitales étaient exclus, ceux ayant reçu de la caféine dans les premières 48 h étaient classés dans le groupe "administration précoce". L'objectif principal était d'évaluer la survenue d'une anomalie du développement neurologique : encéphalopathie, déficit des fonctions motrices, cognitives, auditives ou visuelles et du langage. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le développement respiratoire, cardiaque et digestif des prématurés.

Sur les 3993 prématurés éligibles nés avant 29 SA, 2 108 ont été inclus, 1 545 dans le groupe "administration précoce" de caféine et 563 dans le groupe "administration tardive". Les caractéristiques maternelles ne différaient pas entre les groupes, en revanche, les prématurés du groupe "administration précoce" étaient moins souvent nés avant 24 SA, et avaient significativement des scores d'Apgar plus élevés et un poids de naissance médian plus important par rapport à l'autre groupe. La durée du traitement par caféine était, comme attendu, plus longue dans le groupe "administration précoce".

Après ajustement sur les facteurs confondants, le risque de survenue d'une anomalie du développement neurologique était plus faible dans le groupe "administration précoce" par rapport au groupe "administration tardive" en régression logistique (OR ajusté 0,68 ; IC 95 % : 0,50-0,94), et l'incidence du taux d'encéphalopathie était plus faible dans le premier groupe (3,9 % *versus* 7,9 %, $p < 0,1$), sans modification cependant dans la sévérité de l'atteinte.

De plus, les scores cognitifs < 85 étaient plus faibles dans le groupe "administration précoce" *versus* "administration tardive" avec un ORa de 0,67 (IC 95 % : 0,47-0,95). L'analyse par score de propension ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes, mais les risques de survenue d'une encéphalopathie et d'une surdité étaient plus faibles chez les prématurés recevant précocement de la caféine.

Les taux de patients présentant une DBP, un canal artériel persistant et une atteinte neurologique initiale sévère étaient plus faibles dans le groupe recevant de la caféine précocement par rapport à l'autre groupe.

Ce travail montre que, chez les prématurés nés avant 29 SA, l'administration de caféine dans les premières 48 h de vie entraîne un risque moins important d'atteinte neurologique à 2 ans d'âge corrigé par rapport à ceux recevant de la caféine plus tardivement.

L'utilisation de la crème EMLA chez les nourrissons de moins de 3 mois est-elle utile et sans danger ?

SHAHID S, FLOREZ ID, MBUAGBAW L. Efficacy and safety of EMLA Cream for pain control due to venipuncture in infants: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

Chez les nourrissons hospitalisés, la réalisation de prélèvements sanguins est fréquente. La douleur engendrée par ceux-ci entraîne des changements physiologiques, biochimiques et comportementaux chez le jeune enfant. Ces expériences douloureuses précoces sont susceptibles d'altérer ultérieurement la perception et la réponse émotionnelle à des stimuli douloureux.

La crème EMLA contient un mélange de lidocaïne et de prilocaïne qui, en diffusant à travers la peau, va bloquer la transmission neuronale au départ des récepteurs du derme. Si cette crème est efficace chez l'enfant de plus de 3 mois, son utilisation chez l'enfant plus jeune reste plus débattue, liée notamment au risque de survenue d'une méthémoglobinémie.

■ Analyse bibliographique

Le but de cette revue systématique avec méta-analyse était de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la crème EMLA chez les prématurés et les enfants nés à terme de moins de 3 mois.

Tous les essais randomisés contrôlés (ERC), retrouvés dans les bases de données jusqu'en août 2017, étudiant les effets de la crème EMLA chez des enfants prématurés (25-36 SA) et des enfants nés à terme (37-42 SA), ayant des prélèvements sanguins avant l'âge de 3 mois, ont été inclus. L'utilisation de l'EMLA était comparée à un placebo, à l'administration de saccharose ou à une tétée en cas d'allaitement maternel.

Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'effet du traitement sur la douleur (échelles spécifiques validées) et la survenue d'une méthémoglobinémie (> 5 %). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la durée des pleurs, la fréquence cardiaque, la saturation en O₂ et le blanchiment de la peau dû à la vasoconstriction. Deux *reviewers* indépendants ont analysé les articles.

Sur les 2 988 études initiales, 10 ERC ont été inclus avec un nombre total de 907 nourrissons.

Dans 6 études (n = 742), en comparaison de l'administration d'un placebo, du saccharose ou d'une tétée pendant le prélèvement sanguin, l'EMLA avait un bénéfice nul ou minime sur la douleur avec une différence moyenne standardisée (DMS) de 0,14 (IC 95 % : -0,17 à 0,45). Dans 4 études (n = 226), l'administration d'EMLA en comparaison d'un autre traitement entraînait un bénéfice minime à modéré sur la douleur à la fin du prélèvement sanguin (DMS : -0,26 ; IC 95 % : -0,59 à 0,07).

Concernant la méthémoglobinémie, aucune étude n'a retrouvé des taux > 5 % ou des signes cliniques spécifiques, mais dans 2 ERC (n = 134), l'administration d'EMLA par rapport à un placebo avait un effet faible à modéré pour augmenter les taux de méthémoglobine avec une DMS de 0,35 (IC 95 % : 0,04 à 0,66).

La durée totale des pleurs des nourrissons évaluée dans 6 ERC (n = 624) était comparable chez les nourrissons recevant l'EMLA ou le placebo, de même que la fréquence cardiaque et la saturation. En revanche, dans 2 ERC (n = 1 23), un blanchiment de la peau était observé après l'application d'EMLA avec une différence significative par rapport au placebo et un RR de blanchiment de 2,63 (IC 95 % : 1,58 à 4,38).

En analyse de sous-groupe, il existait dans 2 ERC (n = 149) un effet faible à modéré de l'EMLA dans la réduction de la douleur par rapport à un placebo (DMS -0,34 ; IC 95 % : -0,67 à -0,00), mais pas d'effet de l'EMLA par rapport au saccharose et à l'allaitement maternel dans 5 ERC (n = 593) chez les enfants prématurés et nés à terme (DMS 0,28 ; IC 95 % : -0,02 à 0,58), voire un effet inférieur dans le sous-groupe des enfants nés à terme (DMS 0,44 ; IC 95 % : 0,22 à 0,58).

Cette méta-analyse met en évidence que l'EMLA par rapport au placebo pourrait réduire la douleur chez les nouveau-nés pendant et après un prélèvement veineux. Cependant, l'EMLA a une efficacité inférieure à l'allaitement et au saccharose pour contrôler la douleur chez l'enfant à terme. Bien que minime, il existe de plus une élévation des taux de méthémoglobinémie et un blanchiment de la peau après son emploi. Ainsi, son utilisation a peu d'intérêt chez les nourrissons de moins de 3 mois par rapport aux techniques non pharmacologiques alternatives.



J. LEMALE

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

20^{es} JIRP - Déjeuners-débats

Retransmission
EN DIRECT
par internet

Jeudi 28 mars 2019 — 12h45 – 14h00

Prise en charge et prévention des infections respiratoires jusqu'à l'âge de 1 an (programme en cours d'élaboration)

Salle Lulli (niveau -1)

Avec le soutien institutionnel de  Nutrition

Jeudi 28 mars 2019 — 12h45 – 14h00

20 ans, 20 temps forts... de la flore intestinale au microbiote 2.0

Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

Modérateur: Pr Patrick Tounian (Paris)

- **De l'évolution historique** — Dr Alexis Mosca (Paris)
- **À la pratique clinique** — Dr Marc Bellaïche (Paris)

Avec le soutien institutionnel de 

Vendredi 29 mars 2019 — 12h45 – 14h00

Actualités en nutrition pédiatrique

Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

- **Enrichissement des laits en lactoferrine: effet bénéfique ou effet marketing?**
Dr Marc Bellaïche (Paris)
- **Pourquoi doit-on enrichir en graisses l'alimentation des nourrissons?**
Pr Patrick Tounian (Paris)

Avec le soutien institutionnel de 

Vendredi 29 mars 2019 — 12 h 45 – 14 h 00

Vaccinologie (programme en cours d'élaboration)

Salle Lulli (niveau -1)

Avec le soutien institutionnel de 

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.