

Le dossier :
NÉONATOLOGIE



Le billet de A. Bourrillon

Un germe et sa prévention : *Hæmophilus influenzae*

**Thérapie génique de la maladie de Crigler-Najjar :
un modèle à suivre**



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

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: 2^e trimestre 2019

Sommaire

Avril 2019

n° 230



BILLET DU MOIS

- 3** **Prise en charge et accompagnement**
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Néonatalogie

- 5** **Éditorial**
P. Boileau
- 7** **Clampage retardé du cordon**
O. Becquet
- 13** **Reflux gastro-œsophagien en néonatalogie: n'est-il pas trop souvent évoqué?**
A. Frérot
- 18** **Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante: quels sont les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité?**
P. Boileau
- 23** **En pratique, on retiendra**

UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 24** **Haemophilus influenzae**
P. Bégué

REVUES GÉNÉRALES

- 30** **Thérapie génique de la maladie de Crigler-Najjar: un modèle à suivre**
P. Labrune

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 34** **Infection à adénovirus et atteinte du système nerveux central chez l'enfant**
- Infections à Clostridium difficile chez l'enfant: incidence et facteurs de risque**
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture:
© Evok20@shutterstock.com

■ Billet du mois

Prise en charge et accompagnement



A. BOURRILLON

“Il est triste que la bonté n’accompagne pas toujours la force.”¹

Il est proposé à l’étudiant, parmi les objectifs des épreuves médicales classantes, de “connaître, planifier et orienter **la prise en charge** des enfants dans les situations d’urgence ou plus encore de suivis prolongés”.

Le terme même de “charge” peut induire, plus ou moins explicitement, un poids à porter, un effort à fournir, un objet lourd à soutenir.

Or, c’est le *sujet* qu’on accompagne.

C’est le *sujet* vers lequel se tournent nos inquiétudes.

C’est le *sujet* auquel, face aux entraves, nous offrons notre sollicitude.

Le *sujet* vulnérable, qui nous rend vulnérables aussi. Parce que responsables.

Accompagner, c’est aller quelque part avec quelqu’un. Et, tout au long d’un parcours partagé, parvenir à faire ensemble de toute *charge*, une légèreté.

Accompagner, ce n’est pas toujours montrer le chemin qu’il faut suivre à l’enfant entravé... mais aligner son pas sur le sien et lui montrer que le sien est plus grand que le nôtre.

Parvenir à le suivre.

Sans le porter.

¹ Vauvernargues. *Introduction à la connaissance de l’esprit humain*. 1746.

**NOUVEAU
LIEU!**

**En 2020, les JIRP
changent de lieu**

**21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES**

19 et 20 mars 2020

PALAIS DES CONGRÈS DE BORDEAUX



Le dossier – Néonatalogie

Éditorial

La néonatalogie est à l'honneur dans ce dossier de *Réalités Pédiatriques*, avec pas moins de trois articles qui lui sont consacrés. Ces trois articles ont été élaborés non seulement avec le bon sens médical mais également avec des données scientifiquement établies. Ces deux aspects, indissociables en pratique, sont indispensables à la croissance et la maturation d'une jeune discipline pédiatrique comme la néonatalogie.



P. BOILEAU
Médecine et Réanimation Néonatales,
CHI POISSY-SAINT-GERMAIN-EN-LAYE,
Université VERSAILLES
SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES.

La mise au point sur le clampage retardé du cordon ombilical, rédigée par **Odile Becquet**, rappelle les avantages de cette transfusion de sang "placentaire" au nouveau-né à cette période critique d'adaptation à la vie extra-utérine. La généralisation de la pratique du clampage retardé du cordon au sein des maternités est recommandée par les pédiatres. En effet, le clampage du cordon retardé d'au moins 30 s, et idéalement après l'instauration des premiers cycles respiratoires, prévient la carence en fer de la première année de vie chez le nouveau-né à terme. Chez les nouveau-nés prématurés, il améliore la stabilité hémodynamique, et il permet de réduire les besoins transfusionnels et possiblement l'incidence des hémorragies intra-ventriculaires.

Ainsi, le clampage retardé du cordon, thématique à la frontière de l'obstétrique et de la pédiatrie, est plus souvent prôné par les néonatalogistes que par les obstétriciens. Ceci peut sembler paradoxal si l'on considère que la transition de fœtus à nouveau-né est marquée par un changement de "médecin traitant", de l'obstétricien au néonatalogiste. Comme si ce retard au clampage du cordon, qui signe la fin de la vie aquatique du fœtus et le passage au statut de nouveau-né, devait rappeler à chacun qu'une prise en charge optimale du nouveau-né doit se concevoir dans un continuum entre la période anténatale et postnatale.

Le clampage du cordon ombilical marque également la fin de l'apport nutritionnel continu par voie parentérale au fœtus des nutriments d'origine maternelle, et le passage à une alimentation entérale et discontinue par allaitement maternel ou pas. Cette transition brutale impose au nouveau-né d'adapter son système digestif à cette nouvelle fonction, tout aussi nécessaire à la vie extra-utérine que l'adaptation cardio-respiratoire à la naissance. Parmi les manifestations qui témoignent de la difficulté de s'adapter pleinement à ce nouveau statut, le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquemment rencontré pendant la période néonatale et les premiers mois de vie. Alors que ce RGO est le plus souvent physiologique, il fait régulièrement l'objet de traitements médicamenteux dont la pertinence et l'efficacité devraient être soigneusement évaluées par le pédiatre, et en particulier le néonatalogiste.

Alice Frérot nous rappelle les bonnes pratiques de sa prise en charge, notamment en néonatalogie. Bien sûr, les patients des services de néonatalogie sont largement prédisposés à développer un RGO pathologique, comme par exemple les nouveau-nés prématurés avec une dysplasie broncho-pulmonaire, les nouveau-nés avec malformation digestive (atrésie de l'œsophage) ou ceux avec une pathologie congénitale neurologique ou ORL (hypotonie, laryngomalacie). Le RGO, très fréquent dans cette population, est le responsable tout désigné de la mauvaise prise pondérale, des complications respiratoires et de la survenue de malaises.

■ Le dossier – Néonatalogie

Dans un premier temps, il convient de démontrer que le RGO est bien la cause de ces symptômes. Si la prescription judicieuse des examens complémentaires permettra d'affirmer sa réalité, cette prescription doit être limitée aux formes compliquées de reflux. Dans un second temps, la prise en charge adaptée limitera une prescription médicamenteuse, souvent abusive, en se concentrant sur les mesures hygiéno-diététiques au détriment des prokinétiques et des antisécrétoires. Ces derniers, représentés dans la pharmacopée par les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 et les inhibiteurs de la pompe à protons, sont encore trop largement prescrits malgré les observations rapportées d'effets secondaires sévères (notamment l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les prématurés). La place du traitement d'épreuve est clairement définie ainsi que les modalités de son arrêt en l'absence d'amélioration des symptômes.

Enfin, la **revue des traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité pour prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante clôture ce tour d'horizon de la néonatalogie**. La prévention de cette urgence digestive redoutable constitue l'un des enjeux de la néonatalogie moderne. Comment prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante dont la physiopathologie multifactorielle reste encore largement inconnue ? Cette prévention doit reposer sur un arsenal de mesures qui tient compte de la composante multifactorielle de son étiologie et ne pas se limiter à un seul aspect étiopathogénique. Parmi ces mesures préventives figurent la composition et les modalités de l'alimentation entérale, la supplémentation par la lactoferrine et l'administration prophylactique de probiotiques. La publication récente d'essais cliniques randomisés correctement menés, visant à réduire l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, suggère l'urgence à prendre le temps de la réflexion dans l'élaboration d'une stratégie de prévention fondée sur des preuves scientifiques et non sur des croyances, comme c'est encore trop souvent le cas en néonatalogie.

Le dossier – Néonatalogie

Clampage retardé du cordon

RÉSUMÉ : Le clampage retardé du cordon ombilical est une des méthodes permettant le passage du sang résiduel placentaire au nouveau-né. Outre ses bénéfiques hématologiques certains à court et moyen terme, cette transfusion de sang oxygéné améliore la stabilité hémodynamique du nouveau-né lors de cette période d'adaptation à la vie extra-utérine.

Il semble indispensable d'attendre l'instauration des premiers cycles respiratoires pour couper le cordon afin de respecter la physiologie du nouveau-né. Des méthodes alternatives comme la traite du cordon en cas d'urgence obstétricale ou de besoin de réanimation néonatale immédiate ont montré des effets bénéfiques similaires au clampage retardé.



O. BECQUET

Service de Réanimation néonatale,
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Dans la plupart des maternités, le clampage du cordon est réalisé rapidement après la naissance. La fréquence des accouchements en milieu hospitalier, une prise en charge active du nouveau-né et la volonté de réduire la 3^e phase de l'accouchement, c'est-à-dire la délivrance du placenta et le risque d'hémorragie *post-partum* associé, ont largement contribué à ce clampage plus précoce. Autrefois pourtant, le cordon ombilical n'était clampé qu'une fois que les battements des artères ombilicales avaient cessés.

La définition du clampage retardé du cordon n'est pas très stricte. Elle varie selon les études entre 30 s et 3 min après la naissance. Les travaux de ces dernières décennies montrent que le clampage retardé du cordon apporte de nombreux bénéfices aux nouveau-nés. Sa pratique doit donc être reconsidérée au sein de nos unités.

Clampage du cordon et physiologie néonatale

Le clampage retardé du cordon ombilical permet une transfusion de sang du placenta au nouveau-né d'autant plus importante que le délai de clampage est tardif. Chez le nouveau-né à terme,

le volume transfusé par le placenta peut atteindre 20 % du volume sanguin néonatal après un clampage retardé de 3 min [1, 2].

D'autres facteurs physiologiques interviennent dans la qualité de cette transfusion placentaire (*fig. 1*). Les contractions utérines sont un déterminant majeur du volume de sang transfusé à l'enfant. Elles permettent une augmentation de la pression dans la veine ombilicale, provoquant un gradient de pression qui favorise le flux sanguin du placenta à l'oreillette droite du nouveau-né.

Idéalement, le cordon n'est clampé qu'après installation des premiers cycles respiratoires, particulièrement lors des césariennes pendant lesquelles les contractions utérines ne peuvent pas jouer leur rôle facilitateur. En effet, la respiration spontanée et les pleurs créent une pression intrathoracique négative augmentant le gradient de pression entre les vaisseaux placentaires et l'oreillette droite du nouveau-né, facilitant ainsi la transfusion placentaire (*fig. 2*).

Enfin, la gravité semble également influencer la transfusion placentaire, au moins dans la première minute. En 2012, la Cochrane n'avait pas pu répondre à cette question en raison de l'absence

Le dossier – Néonatalogie

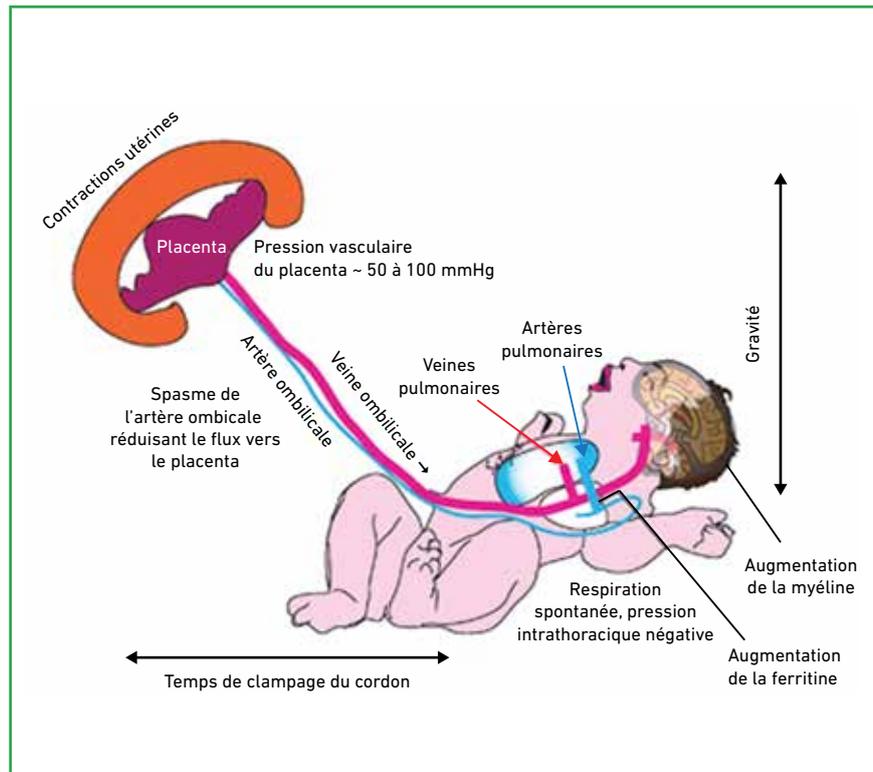


Fig. 1 : Facteurs associés au clampage tardif influençant la transfusion placentaire (d'après [3]).

d'essais cliniques randomisés à ce sujet. Cependant, en 1969, Yao *et al.* avaient montré que le volume transfusé pouvait atteindre 35 mL/kg en 30 s si l'enfant était placé 40 cm en dessous du placenta, 35 mL/kg en 2 à 3 min si l'enfant était placé au niveau du placenta. Ce volume n'était plus que de 20 à 25 mL/kg en 3 à 5 min si l'enfant était placé 20 cm au-dessus du niveau placentaire. Aucune transfusion placentaire n'avait été observée lorsque l'enfant était placé à 40 cm au-dessus du niveau placentaire. Et même si Vain *et al.* en 2014 [5] montrent qu'il n'y a pas d'effet de la gravité au bout de 2 min chez un enfant à terme né par voie basse, on peut penser qu'au moins durant la première minute, la position de l'enfant influence le volume transfusé.

Les bénéfices du clampage retardé du cordon

1. Bénéfices hématologiques

Le clampage retardé permettant une transfusion initiale de 10 à 30 mL/kg de sang diminue les besoins transfusionnels, et augmente de manière significative le taux d'hémoglobine et l'hématocrite à la naissance [6]. Si ce bénéfice transfusionnel est d'un très grand intérêt chez le nouveau-né prématuré et le nouveau-né malade hospitalisé, l'amélioration du statut en fer que procure également le clampage retardé concerne l'ensemble des nouveau-nés. En effet, l'anémie par déficit en fer est un problème majeur de santé publique. Si elle touche en moyenne 73 % des enfants de 6 à 9 mois dans les pays en voie de développement, elle atteint également à 6 mois 18 % des enfants de poids de naissance inférieur à 2 500 g allaités exclusivement.

Outre les effets connus de la carence martiale sur la croissance et la sensibilité aux infections, on sait que les enfants ayant une anémie précoce par carence martiale ont un développement

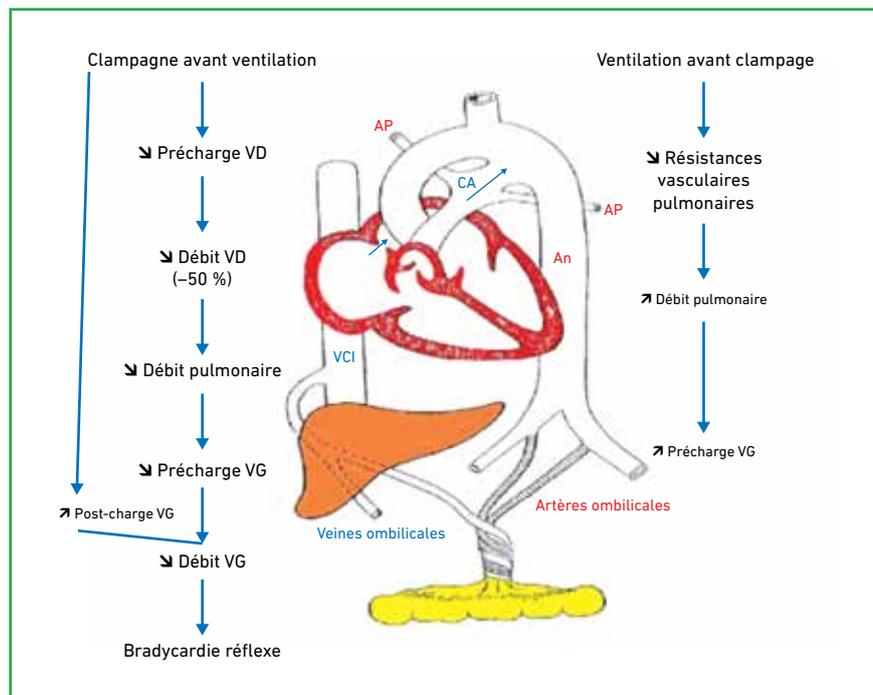


Fig. 2 : Clampage retardé du cordon et adaptation à la vie extra-utérine.



&



Nutrition

vous invitent à voir ou revoir
la retransmission **EN DIFFÉRÉ**
sur internet du symposium organisé
dans le cadre des 20^{es} **Journées Interactives**
de **Réalités Pédiatriques**

QUEL LIEN ENTRE INFECTIONS RESPIRATOIRES ET ALIMENTATION DU NOURRISSON ?

Modérateur : Dr Bertrand DELAISI (Boulogne-Billancourt)

Les bronchiolites en pratique : prise en charge et traitement

Dr Hervé HAAS (Nice)

**Prévenir les infections respiratoires basses du nourrisson :
pourquoi et comment ?**

Dr Hugues PILOQUET (Nantes)



Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://nestle.realites-pediatriques.com>

Retransmission réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avis important : Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

Le dossier – Néonatalogie

psychomoteur moins bon et peuvent garder des troubles du comportement jusqu'à l'adolescence. On sait également qu'avant même la survenue d'anémie, le déficit en fer des 6 premiers mois est responsable de moins bonnes performances psychomotrices et comportementales dans la petite enfance [7].

Parmi les facteurs qui influencent le statut en fer du nouveau-né (terme, poids de naissance, statut maternel en fer, hypoxie fœtale chronique, HTA maternelle...), le délai de clampage du cordon a une place essentielle. Des études de physiologie ont montré qu'un clampage retardé pouvait constituer un apport de fer jusqu'à 40-50 mg/kg, soit une augmentation de plus de 50 % du stock de fer néonatal du nouveau-né à terme bien portant, estimé à 75 mg/kg [1]. Les nombreuses études randomisées comparant le clampage retardé de 1 à 2 min au clampage précoce s'accordent à retrouver un meilleur statut en fer dans les mois qui suivent.

Le clampage retardé du cordon est donc une méthode simple et peu coûteuse qui participe à la prévention de la carence en fer de la première année de vie [8, 9]. L'OMS recommande cette pratique, particulièrement dans les pays en voie de développement.

2. Bénéfices hémodynamiques

Le nouveau-né prématuré présente une vulnérabilité circulatoire et hémodynamique, l'exposant aux hypotensions et à une moins bonne perfusion tissulaire. La transfusion placentaire permet un apport sanguin allant de 10 à 28 mL/kg pour les accouchements par voie basse et de 2 à 16 mL/kg pour les césariennes [10]. Ce volume de sang oxygéné supplémentaire améliore les tensions artérielles moyennes du nouveau-né et permet d'éviter le remplissage volémique ou le soutien inotrope. Le clampage retardé du cordon permet donc une meilleure stabilité hémodynamique initiale du nouveau-né [11].

3. Bénéfices neurologiques

De nombreuses études s'accordent à retrouver des bénéfices neurologiques au clampage retardé du cordon. Dans la plupart des cas, ces bénéfices se traduisent par la diminution des hémorragies intraventriculaires [6, 12], ce que l'on explique par la meilleure stabilité hémodynamique des nouveau-nés, et probablement par un débit sanguin des 24 premières heures plus important et plus stable dans la veine cave supérieure [11].

Lorsque le cordon n'est clampé qu'après l'installation des premiers cycles respiratoires, l'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en découle participe à l'augmentation de la précharge du ventricule gauche, à l'augmentation du débit sanguin cérébral et donc à l'amélioration de la perfusion cérébrale. Par ailleurs, dans des études animales, la transfusion autologue de sang de cordon riche en cellules souches ayant permis de diminuer les dommages cérébraux de l'encéphalopathie anoxo-ischémique a inspiré certains auteurs étudiant le potentiel neuroprotecteur du clampage retardé du cordon [13].

4. Autres bénéfices

En permettant une meilleure stabilité hémodynamique initiale et une meilleure perfusion tissulaire, le clampage retardé du cordon de 30 à 120 s réduit le risque de survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né prématuré [6].

On retrouve également des bénéfices infectieux à la pratique du clampage retardé du cordon. Certaines études retrouvent une survenue moins fréquente d'infections tardives. Cet effet bénéfique pourrait être attribué au rôle immunitaire des cellules souches hématopoïétiques dont la concentration est particulièrement élevée dans le sang de cordon.

La pratique du clampage retardé du cordon présente-t-elle des risques ou effets secondaires ?

La 3^e phase de l'accouchement, correspondant à la délivrance du placenta, est le moment où l'on peut craindre la survenue d'une hémorragie dont la morbidité et la mortalité sont encore élevées. Néanmoins, les études, et notamment une revue récente de la Cochrane, s'accordent à dire que le risque d'hémorragie de la délivrance n'est pas augmenté, et même que les pertes sanguines moyennes ne semblent pas plus importantes en cas de clampage retardé du cordon [6, 9].

En ce qui concerne les paramètres d'évaluation clinico-biologique du nouveau-né à la naissance, le clampage retardé ne modifie pas le pH au cordon, le score d'Apgar et la température initiale. De Paco *et al.* confirment cette analyse en montrant que le pH et les lactates ne sont pas modifiés de façon significative lorsque le prélèvement est effectué dans les 60 s [14]. De même, il n'a jamais été observé de signes de mauvaise tolérance hémodynamique de ce volume de sang supplémentaire, y compris chez les nouveau-nés présentant une cardiopathie congénitale [15].

Le clampage retardé augmentant le taux d'hémoglobine néonatale, il est de fait associé à un pic de bilirubine plus élevé. Dans la Cochrane portant sur les nouveau-nés à terme [9], plus d'enfants issus du groupe "clampage retardé" semblaient avoir nécessité un traitement par photothérapie. Cette différence n'avait pas été retrouvée dans les méta-analyses portant sur les nouveau-nés prématurés [6]. Il semble néanmoins prudent de surveiller la survenue d'ictère de manière régulière chez les enfants bénéficiant des techniques de transfusion placentaire. Par ailleurs, il n'a pas été observé non plus de polyglobulie symptomatique.

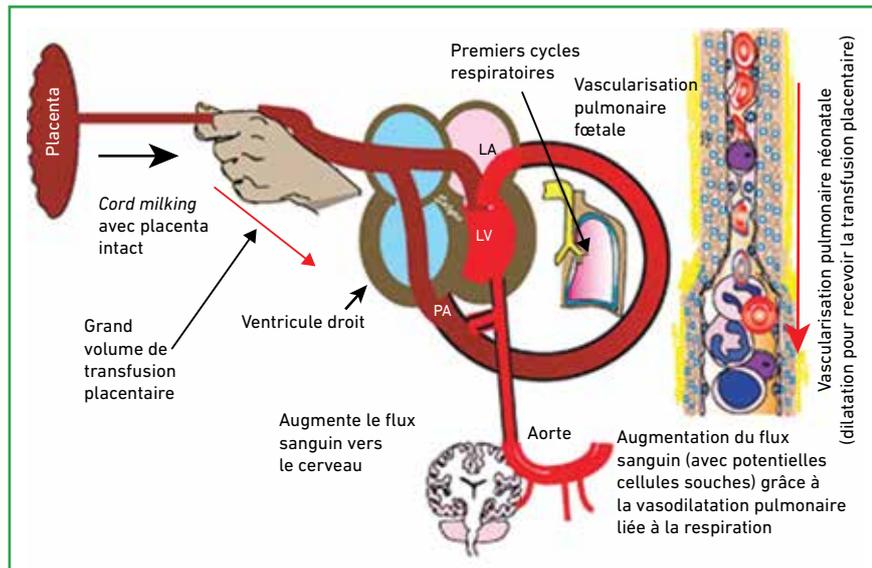


Fig. 3 : Cord milking avec cordon intact (d'après [3]).

Le cord milking (traite du cordon)

Pour ne pas retarder les manœuvres de réanimation, la technique du *milking* ou de "traite" du cordon a été proposée comme alternative au clampage retardé (fig. 3). Elle apparaît comme une procédure intéressante, facile et sûre pouvant être à la fois pratiquée par une sage-femme, un obstétricien ou un pédiatre, avec des bénéfices comparables tant sur les plans hémodynamique, hématologique que neurologique au clampage retardé.

Cette technique se définit comme la traite du cordon vers l'ombilic sur 20 cm en 2 s, 2 à 5 fois avant clampage (plutôt 4 fois pour les enfants prématurés et 5 fois pour les nouveau-nés à terme). Le transfert de sang est alors actif et se fait dans un délai plus court que lors du clampage retardé.

Une variante de cette procédure, sous la forme d'un clampage immédiat à 30 cm de la base du cordon puis la traite de celui-ci par le néonatalogiste au cours de la prise en charge de l'enfant en salle de réanimation, a été proposée (fig. 4).

Certains auteurs ont comparé la traite après clampage *versus* la traite avant clampage. Aucune différence entre les 2 techniques sur le taux de transfusion du nouveau-né durant l'hospitalisation n'a été mise en évidence [16]. Néanmoins, dans cette alternative,

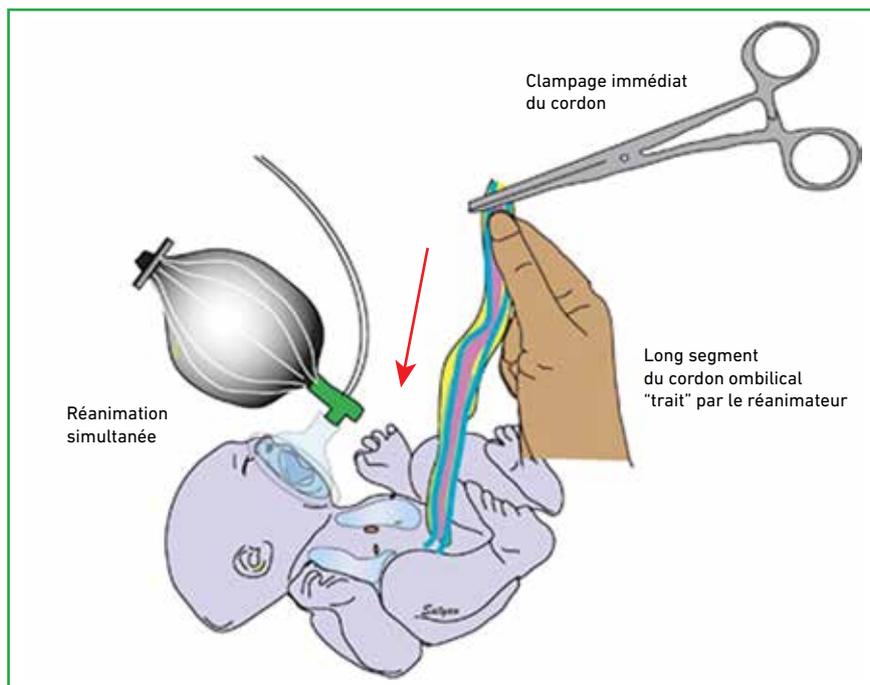


Fig. 4 : Cord milking après clampage immédiat (d'après [3]).

le clampage rapide du cordon ayant possiblement lieu avant l'établissement des premiers cycles respiratoires, les bénéfices hémodynamiques et neurologiques peuvent s'en trouver amoindris. Cette procédure alternative de *milking* semble intéressante en cas de difficultés obstétricales ou de besoin très rapide de réanimation.

Conclusion

Les nombreux bénéfices hématologiques, hémodynamiques et neurologiques du clampage retardé du cordon ne sont maintenant plus à démontrer. Pour les nouveau-nés prématurés, un clampage retardé d'au moins 30 s à 1 min en laissant le nouveau-né à un niveau inférieur à celui du placenta (entre les jambes de la mère) est recommandé. Durant cette minute d'attente, la stimulation et le séchage de l'enfant permettant l'établissement des premiers cris et cycles respiratoires avant clampage est indispensable. Lors d'une naissance par césarienne, l'enfant peut être placé

Le dossier – Néonatalogie

également entre les jambes de sa mère et éventuellement dans un sac stérile pour éviter l'hypothermie.

Si l'état de l'enfant ou les conditions obstétricales ne permettent pas d'attendre, la traite du cordon sur 20 cm, à une vitesse de 10 cm/s, au minimum 2 fois, peut être effectuée en salle de naissance, au bloc opératoire, ou par le pédiatre en salle de réanimation néonatale après clampage immédiat à une distance d'au moins 30 cm du placenta.

Pour les nouveau-nés à terme, l'avis du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) datant du 31 mai 2012 est d'encourager la pratique d'un clampage retardé d'au moins 1 min. On précisera que le délai permettant d'obtenir une transfusion placentaire complète lorsque le nouveau-né est placé en-dessous du niveau placentaire est plutôt de 3 min. Il n'y a donc aucune urgence à clamer le cordon ombilical chez un nouveau à terme bien portant et, à condition de pouvoir surveiller le risque d'ictère néonatal de manière adéquate, la généralisation des méthodes de transfusion placentaire, en particulier du clampage retardé du cordon, est donc à souhaiter.

BIBLIOGRAPHIE

1. YAO AC, MOINIAN M, LIND J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*, 1969;2:871-873.
2. FARRAR D, AIREY R, LAW GR. Mesuring placental transfusion for term births. *BJOG*, 2011;118:70-75.
3. KATHERIA AC, LAKSHMINRUSIMHA S, RABE H *et al.* Placental transfusion: a review. *J Perinatol*, 2017;37:105-111.
4. YAO AC, LIND J. Effect on gravity on placental transfusion. *Lancet*, 1969;2: 505-508.
5. VAIN NE, SATRAGNO DS, GORENSTEIN AN *et al.* Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomized, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014;384:235-240.
6. RABE H, DIAZ-ROSSELLO JL, DULEY L *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;15:CD003248.
7. BERGLUND SK, WESTRUP B, HÄGGLÖFF B *et al.* Effects on iron supplementation on LBW infants on cognition and behavior at 3 years. *Pediatrics*, 2013;131:47-55.
8. CHAPARRO CM. Timming of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. *Nutr Rev*, 2011;69 suppl 1:S30-S36.
9. MCDONALD SJ, MIDDLETON P, DOWSWELL T *et al.* Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;11:CD004074.
10. ALADANGADY N, MCHUGH S, AITCHISON TC *et al.* Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics*, 2006;117:93-98.
11. MEYER MP, MILDENHALL L. Delayed cord clamping and blood flow in the superior vena cava in preterm infants: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012;97:F484-F486.
12. MERCER JS, VOHR BR, MCGRATH MM *et al.* Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2006;117:1235-1242.
13. MEIER C, MIDDELANIS J, WASIELEWSKI B *et al.* Spastic paresis after perinatal brain damage in rats reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res*, 2006;59:244-249.
14. DE PACO C, FLORIDO J, GARRIDO MC *et al.* Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonate at term. *Arch Gynecol Obstet*, 2011;283:1011-1014.
15. BACKES CH, HUANG H, CUA CL *et al.* Early versus delayed umbilical cord clamping in infants with congenital heart disease: a pilot, randomized, controlled trial. *J Perinatol*, 2015;35:826-831.
16. HOSONO S, MUGISHIMA H, TAKAHASHI S *et al.* One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at < 29 weeks of gestation: a retrospective study. *J Perinatol*, 2015;35:590-594.

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

Le dossier – Néonatalogie

Reflux gastro-œsophagien en néonatalogie : n'est-il pas trop souvent évoqué ?

RÉSUMÉ : Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent en période néonatale. Les principaux symptômes sont les régurgitations, les mâchonnements et les pleurs inexplicables. Ils ne nécessitent que des mesures hygiéno-diététiques : réassurance parentale, épaississement du lait et fragmentation des repas.

Les enfants hospitalisés en néonatalogie sont plus à risque de RGO et présentent un terrain plus fragile, ce qui incite à les traiter au moindre doute. Pourtant, aucune corrélation n'a pu être démontrée entre le RGO et les apnées ou les troubles de l'oralité notamment. En revanche, des complications infectieuses et digestives ont été rapportées avec les traitements médicamenteux utilisés, notamment les antisécrétoires.

Pour limiter la surmédicalisation, il est préférable d'authentifier le lien entre le RGO et les symptômes à l'aide d'examens complémentaires.



A. FRÉROT

Service de Pédiatrie et Réanimation néonatale, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent chez le nouveau-né et le jeune nourrisson. Il est le plus souvent physiologique et ne devrait conduire qu'à des mesures hygiéno-diététiques. En néonatalogie, ce diagnostic est fréquemment évoqué, cette population étant plus exposée. Pourtant, des traitements médicamenteux sont trop souvent mis en place hors recommandations, et jusqu'à 25 % des prématurés sortent d'hospitalisation avec un traitement médicamenteux [1]. L'objectif de cet article est de faire le point sur les définitions et les indications thérapeutiques dans le RGO en néonatalogie.

■ Physiopathologie

Le RGO est défini par un passage involontaire du contenu gastrique vers l'œsophage. Il est le plus souvent

physiologique chez les jeunes nourrissons, se produisant plusieurs fois par jour, préférentiellement en période postprandiale. Il est composé à la fois de reflux acides et non acides et devient pathologique lorsqu'il s'associe à des complications.

Le RGO est surtout lié à l'incompétence fonctionnelle du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) : hypotonie et/ou épisodes de relaxation inappropriés. D'autres facteurs peuvent intervenir, comme l'inadéquation entre le volume gastrique et les quantités de lait absorbées, le retard à la vidange gastrique, l'augmentation de la pression intra-abdominale ou une anomalie anatomique. La croissance de l'œsophage, la maturation fonctionnelle du SIO, l'introduction des aliments solides et l'acquisition de la position verticale conduisent à leur disparition avant l'âge de 1 an. Les

Le dossier – Néonatalogie

complications possibles du RGO sont liées à son abondance, son pH, le niveau atteint dans l'œsophage ; mais aussi d'autres facteurs indépendants comme la protection des voies aériennes, la capacité de réparation de la muqueuse, la maturation neurologique [2].

Problématique de la néonatalogie

Certains terrains prédisposent à un RGO pathologique, sévère et prolongé :

- les pathologies neurologiques associées à une hypotonie globale et/ou un défaut de protection des voies aériennes ;
- l'atrésie de l'œsophage opérée, modifiant l'anatomie cardio-tubérositaire et générant une muqueuse cicatricielle ;
- la hernie hiatale ;
- certaines pathologies ORL comme la laryngomalacie, aggravées par le RGO ;
- les maladies respiratoires chroniques, entraînant une hyperréactivité bronchique majorée en cas de RGO.

On comprend alors aisément pourquoi le RGO est particulièrement fréquent en néonatalogie où la population se compose de nouveau-nés prématurés ou présentant des pathologies digestives, respiratoires et neurologiques. Il est souvent aggravé par une nutrition entérale sur sonde, augmentant l'incompétence du SIO [1].

Les prématurés sont plus à risque de RGO, avec une incidence rapportée jusqu'à 70 % du fait d'une immaturité plus sévère et prolongée du SIO, d'un volume gastrique plus réduit, d'une vulnérabilité respiratoire et d'une hypertonie vagale plus marquées [1]. Pourtant, la plupart des symptômes qui conduisent au diagnostic de RGO dans cette population sont peu spécifiques et l'imputabilité du RGO n'est pas démontrée [1, 3, 4].

Clinique

Les principaux symptômes du RGO chez le jeune nourrisson sont les régurgitations,

les vomissements, les mâchonnements et les pleurs inexplicables. Les pleurs sont cependant très fréquents entre les âges de 2 et 4 mois, et ne sont que rarement liés à un RGO acide pathologique [5].

Les complications définissent le RGO pathologique :

>>> Une **mauvaise prise pondérale** secondaire à un refus alimentaire par dysphagie ou des vomissements trop abondants, mais qui doit faire évoquer en premier lieu d'autres diagnostics. Aucune corrélation n'a été démontrée entre les troubles de l'oralité et le RGO dépisté par impédancemétrie et pH-métrie [4].

>>> Une **œsophagite** doit être évoquée, parmi d'autres diagnostics, en cas de refus des biberons après quelques suctions. Les signes d'accompagnement possibles sont des pleurs ou une agitation dans la période perprandiale ou au cours du sommeil. Aucun signe clinique n'est vraiment spécifique, en dehors de l'hématémèse, exceptionnelle, son diagnostic est donc fibroscopique.

>>> Des **symptômes ORL** avec une dyspnée laryngée ou un stridor, par inflammation, bien que la relation de causalité soit discutée [3].

>>> Des **symptômes respiratoires** avec des équivalents d'asthme (toux chronique préférentiellement nocturne, *wheezing*) ou des pneumopathies à répétition, bien que la très grande majorité de ces affections soient d'origine virale ou allergique. Dans la dysplasie bronchopulmonaire, de nombreuses études ont étudié le lien avec le RGO, mais n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation avec l'incidence ou la sévérité [4].

>>> Des **malaises**, difficiles à relier avec certitude à un RGO. La traduction clinique typique est une perte de contact avec pâleur et cyanose, accompagnée d'une hypotonie, et parfois d'apnées et/ou de bradycardies. Chez les

nouveau-nés prématurés, les apnées et bradycardies sont très fréquentes, mais la prise en charge médicamenteuse du RGO n'a pas démontré une efficacité dans leur prévention [4].

La difficulté est donc de démontrer l'imputabilité du RGO dans ces symptômes. Les examens paracliniques sont alors utiles. Il est important de souligner que l'allergie aux protéines de lait de vache ne s'exprime qu'exceptionnellement par un RGO symptomatique et ne doit être évoquée qu'en deuxième intention, en l'absence d'autres signes cliniques évocateurs.

Explorations

Les examens paracliniques ne sont pas indiqués devant un RGO cliniquement évident et non compliqué [3].

>>> **La pH-métrie** est l'examen de référence pour objectiver un RGO acide, utile pour argumenter le diagnostic des formes extradigestives suspectées, lorsqu'il n'existe pas de régurgitations, en présence d'un malaise, ainsi que pour apprécier l'efficacité d'un traitement. L'analyse quantitative apprécie le pourcentage cumulé de temps où le pH œsophagien est < 4. Le RGO est intermédiaire si compris entre 5 et 10 % et pathologique si > 10 %.

L'analyse qualitative permet de situer les périodes de reflux et leur concordance avec les symptômes. Son interprétation doit être prudente, il n'y a pas de relation linéaire entre l'importance du reflux et la gravité de ses conséquences cliniques. Un résultat sortant des normes n'est pas la preuve d'une relation de cause à effet entre le reflux et l'événement, sauf concordance temporelle nette (ce qui est très rarement mis en évidence en pratique) [2, 4].

>>> **L'impédancemétrie** explore les reflux acides et non acides. Cette méthode est plus sensible chez les

Réalités Pédiatriques, en partenariat avec le Laboratoire Modilac, vous invite à une **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE** sur le thème:

Innovation en alimentation infantile et devenir du nourrisson

Mardi 10 septembre 2019
20 h 45 – 22 h 00

Programme

~ **Lactoferrine, pro-, prébiotiques et HMOs : quels sont les véritables effets de l'enrichissement des laits infantiles ?**

Dr. Marc Bellaïche, Hôpital Robert Debré, Paris

~ **Doit-on réellement craindre les carences lipidiques chez le nourrisson ?**

Pr. Patrick Tounian, Hôpital Trousseau, Paris

~ **Un enfant naît-il ou devient-il à haut potentiel ?**

Dr. Olivier Revol, Hospices Civils, Lyon

~ **Débat interactif**

Avec la participation du Dr. Sandra Brancato, Membre du bureau de l'AFPA, Nîmes

Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser
EN DIRECT vos questions aux experts



<https://modilac.realites-pediatriques.com>

Webconférence réservée au corps médical. **Inscription obligatoire**

▶▶▶ **INSCRIVEZ-VOUS** ◀◀◀

La retransmission est strictement réservée au corps médical.

Inscription obligatoire.

Le dossier – Néonatalogie

prématurés présentant plus de reflux non acides et pour lesquels le pH gastrique est rarement < 4, du fait d'un pH gastrique basal plus haut et des alimentations fréquentes [4, 6].

>>> La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) constitue l'examen de référence pour le diagnostic d'œsophagite et permet de réaliser des biopsies. Le transit œsogastroduodénal (TOGD) permet de visualiser une anomalie morphologique du tractus digestif supérieur, essentiellement en deuxième intention en cas de RGO résistant au traitement. La manométrie œsophagienne, recherchant les anomalies de la motricité œsophagienne, est uniquement indiquée pour rechercher d'autres mécanismes pathologiques en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit [2].

Prise en charge

Si le RGO est donc fréquent en néonatalogie, il conduit trop souvent à une prescription médicamenteuse excessive, argumentée par des symptômes dont la causalité n'a pas été démontrée. Pour chaque mesure mise en place, la balance bénéfices-risques doit être discutée.

>>> La prise en charge repose d'abord sur des mesures hygiéno-diététiques, qui doivent être les premières et les seules mises en place dans le RGO physiologique. Elles commencent par une réassurance parentale à propos de la bénignité des régurgitations. Le lait artificiel peut être épaissi. Chez les prématurés, peu d'études ont été menées, mais le risque d'entérocolite a été évoqué, il convient donc de l'introduire avec précautions. En revanche, il n'est jamais indiqué d'arrêter un allaitement maternel dans ce but. Il n'y a pas d'indication pour les hydrolysats de protéines de lait de vache, dont la composition diététique n'est pas adaptée aux prématurés.

Si les volumes sont trop importants, on peut proposer une fragmentation des

quantités ou un allongement du temps de nutrition entérale. Le proclive ainsi que le positionnement en latéral gauche ou en ventral ont montré une efficacité, mais doivent être réservés aux enfants hospitalisés scopés du fait du risque de mort subite du nourrisson [7].

>>> Les antisécrétoires sont utilisés en première intention quand un traitement médicamenteux est indiqué. Aux États-Unis, les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 sont fréquemment utilisés pour leur action rapide. Seule la cimétidine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le nouveau-né, à la posologie de 5 mg/kg/j [3, 8].

En France, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont préférés car plus efficaces dans l'œsophagite érosive [3]. Leur action est dose-dépendante, avec un plateau d'activité atteint entre le 3^e et le 5^e jour de traitement, sans efficacité possible sur les régurgitations. Deux molécules sont disponibles chez l'enfant, l'oméprazole et l'ésoméprazole, à la posologie de 1 mg/kg/j administrée en une prise avant le premier repas de la journée, mais n'ont pas l'AMM avant l'âge de 1 an [8]. En pratique, pour des raisons de galénique, l'ésoméprazole est prescrit dès la naissance, à 2 mg/kg/j en une prise unique. Des effets secondaires sont rapportés dans environ 15 % des cas selon les études, augmentant notamment le risque infectieux (respiratoire et digestif) et les entérocolites ulcéro-nécrosantes [9-10]. Leurs indications doivent donc être restreintes et leur prescription réservée à :

- l'œsophagite érosive prouvée par une FOGD, pendant 3 mois [3];
- le RGO pathologique acide authentifié par une pH-métrie, pendant 2 à 3 mois;
- l'atrésie de l'œsophage opérée, traitement maintenu jusqu'à l'âge d'un an [8].

Les pleurs isolés ou un malaise en l'absence de RGO acide prouvé ne sont pas des indications à la prescription empirique d'IPP [8]. La réalisation des examens complémentaires étant parfois

difficile, un traitement d'épreuve est mis en place. Son efficacité doit alors être réévaluée au bout d'une semaine et il doit être stoppé devant l'absence d'amélioration.

Les traitements antiémétiques tels que la dompéridone sont inefficaces et peuvent entraîner des troubles de la repolarisation. Les traitements prokinétiques tels que le métoclopramide sont contre-indiqués chez l'enfant en raison du risque de syndromes extrapyramidaux [6]. Les alginate sont une mesure adjuvante d'efficacité contestée dans les régurgitations, dont la tolérance n'a pas été étudiée chez les prématurés [6]. Leur mécanisme d'action fait conseiller une prise préprandiale [2].

>>> Le recours à un traitement chirurgical par fundoplicature de Nissen est exceptionnel, la morbidité induite étant non négligeable. Il peut être indiqué dans les rares cas de RGO résistant à un traitement médicamenteux bien conduit, après discussion collégiale [3].

L'absence d'amélioration clinique ou la survenue de complications doit faire évaluer la compliance au traitement, la pertinence de la relation causale entre RGO et symptômes observés et l'éventualité de facteurs intercurrents [2].

Conclusion

Le RGO physiologique est fréquent en néonatalogie, mais il ne nécessite que des conseils hygiéno-diététiques. Le RGO pathologique correspond à un RGO compliqué d'une œsophagite, d'une stagnation pondérale, de symptômes extra-digestifs ORL ou respiratoires, ou de malaises. Il est beaucoup plus rare et nécessite le plus souvent des examens paracliniques, en priorité une pH-métrie, pour authentifier la relation causale entre les symptômes et le RGO. Il nécessite alors parfois un traitement par IPP, dont les indications doivent être réévaluées régulièrement.

I Le dossier – Néonatalogie

Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante : quels sont les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité ?

RÉSUMÉ : L'entérocolite ulcéro-nécrosante est l'urgence digestive la plus redoutée des services de néonatalogie car elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité, en particulier dans la population des grands prématurés. Sa prévention constitue l'un des enjeux de la néonatalogie moderne et repose sur un arsenal de mesures qui tient compte de la composante multifactorielle de son étiologie. Parmi les mesures préventives figurent la composition et les modalités de l'alimentation entérale, la supplémentation par la lactoferrine et l'administration prophylactique de probiotiques. La publication récente de plusieurs méta-analyses et de nombreux essais cliniques randomisés, visant à réduire l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, suggère une approche plus rationnelle pour l'élaboration d'une stratégie de prévention.



P. BOILEAU

Médecine et Réanimation Néonatales,
CHI POISSY-SAINT-GERMAIN-EN-LAYE,
Université VERSAILLES
SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une maladie inflammatoire digestive qui affecte principalement les nouveau-nés prématurés. Son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance et elle est responsable d'une morbi-mortalité importante dans les services de réanimation et de soins intensifs néonataux. En effet, l'incidence de l'ECUN chez les grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA)) est de 5 à 7 % [1, 2] et sa mortalité peut atteindre 30 % [3] en fonction de la sévérité de la maladie.

En pratique, le diagnostic de l'ECUN est généralement évoqué sur des signes cliniques non spécifiques (intolérance digestive, distension abdominale, rectorragie, instabilité thermique, épisodes de bradycardies et d'apnées, hypotonie ou agitation...), mais c'est l'abdomen sans préparation qui permettra de le

confirmer en montrant une pneumatose intestinale, signe radiologique pathognomonique de l'ECUN (*fig. 1*).



Fig. 1 : Aspect radiologique typique de pneumatose intestinale dans une entérocolite ulcéro-nécrosante (présence d'air dans la paroi intestinale en bas à droite).

La physiopathologie précise de l'ECUN reste méconnue mais elle est clairement d'origine multifactorielle. Elle associe une immaturité intestinale et du système immunitaire, une altération de la muqueuse, de la vascularisation et du microbiote de l'intestin, et enfin le type d'alimentation. Ce caractère multifactoriel de l'étiologie de l'ECUN va conditionner l'élaboration d'une stratégie de prévention. Cette dernière nécessitera de déployer un arsenal de mesures dont on peut espérer qu'elles agiront de façon synergique sur le risque de survenue d'une ECUN.

Composition de l'alimentation entérale

Plusieurs études suggèrent qu'une alimentation entérale constituée de lait d'origine maternelle (obtenu à partir de la propre mère ou de donneuses) permet de réduire non seulement l'incidence d'un facteur 3 à 6 mais également la sévérité de l'ECUN par rapport aux préparations à base de lait de vache [4, 5]. Malheureusement, le lait maternel ne peut être administré seul car il ne contient pas suffisamment de protéides, calcium et calories pour couvrir les apports recommandés chez les nouveau-nés grands prématurés. Ce constat a conduit à l'addition de fortifiants dans le lait maternel dont la composition dérive du lait de vache. Une méta-analyse récente indique que la fortification du lait maternel ne semble pas augmenter le risque de survenue

d'une ECUN, et permettrait également d'améliorer la croissance pondérale et staturale pendant le séjour hospitalier des prématurés [6].

Récemment, trois essais cliniques randomisés ont analysé l'effet de l'administration oropharyngée précoce de colostrum chez les grands prématurés [7-9]. Dans ces études, aucun effet préventif sur la survenue d'une ECUN n'a été observé. Néanmoins, le faible nombre de nouveau-nés inclus dans chaque étude (entre 30 à 50) ne permet pas de disposer de la puissance nécessaire pour montrer une éventuelle différence sur l'incidence de l'ECUN.

Modalités d'administration de l'alimentation entérale

L'intestin du grand prématuré est immature, non seulement dans son rôle de barrière mais également dans sa motilité. Cette dernière va conditionner la tolérance digestive en fonction des modalités d'administration de l'alimentation entérale. Une méta-analyse récente confirme que la standardisation de ces modalités est un moyen efficace de réduire l'incidence des ECUN [10]. En revanche, une augmentation progressive modérée de la ration quotidienne (15-20 mL/kg) comparée à une augmentation plus rapide de cette ration (30-40 mL/kg) ne semble pas réduire le risque de survenue d'une ECUN ; avec un RR de 1,07 (IC 95 % : 0,83-1,39) calculé à partir de 10 essais cliniques randomisés

(réalisés entre 1999 et 2016) avec plus de 3 700 nouveau-nés inclus [11].

Prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante par une approche diététique

Certains composants du lait maternel (lactoferrine, acides aminés) ont été proposés dans la prévention de l'ECUN. Sur la base de données expérimentales obtenues dans des modèles animaux, des essais cliniques randomisés ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de l'addition de ces composants à l'alimentation entérale, le plus souvent dans la réduction de l'incidence de l'ECUN. Dans cette perspective, la supplémentation entérale par la lactoferrine a été intensivement étudiée pendant ces dernières années.

La conclusion des auteurs de la dernière méta-analyse [12] sur cette modalité de prévention de l'ECUN est la suivante : "la supplémentation par la lactoferrine de l'alimentation entérale avec ou sans probiotiques réduit le risque d'ECUN chez les prématurés (d'âge gestationnel ou de poids de naissance respectivement inférieur à 32 SA ou 1 500 g) sans effets indésirables". Le RR de 0,4 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,18 et 0,86 de cette méta-analyse menée sur quatre essais cliniques randomisés avec 750 enfants inclus est sans appel (fig. 2).

Néanmoins, si on analyse en détail chacune des études rapportées dans cette méta-analyse, on constate, d'une part,

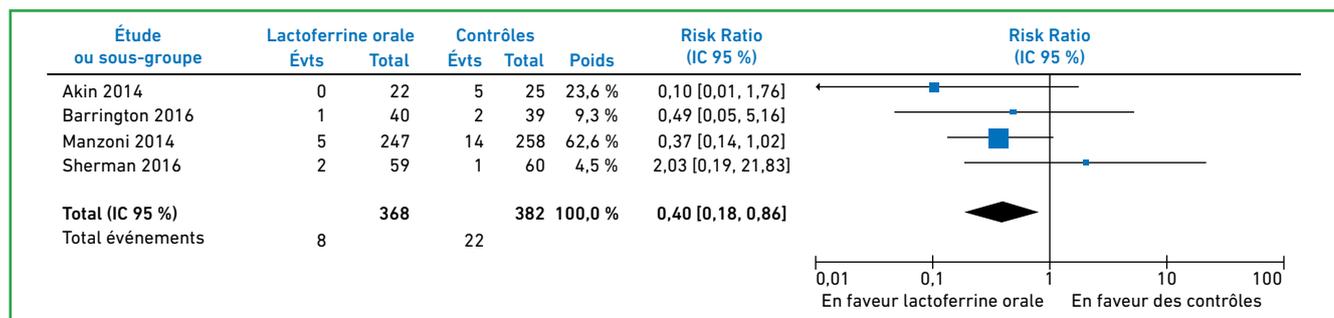


Fig. 2 : Effet de la supplémentation par la lactoferrine de l'alimentation entérale versus placebo sur le risque de survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante.

Le dossier – Néonatalogie

qu'aucune étude prise isolément n'a montré un effet statistiquement significatif et, d'autre part, que l'étude la moins avantageuse pour l'hypothèse avec 119 nouveau-nés inclus (soit 16 % de l'effectif total) "pèse" moins de 5 % dans l'analyse globale, tandis que l'une des deux études les plus avantageuses "pèse" près de 25 % pour environ 6 % de l'effectif total des enfants inclus. Autrement dit, le mode de calcul utilisé dans cette méta-analyse privilégie les études en faveur d'un effet de l'intervention au détriment de celles qui ne montrent pas d'effet de cette même intervention. Un RR de 0,4 devrait se traduire en clinique par une réduction du risque de survenue d'une ECUN de 60 % lors de la supplémentation de l'alimentation entérale par la lactoferrine dans la population des grands prématurés. Si l'effet attendu est aussi spectaculaire que celui annoncé, alors un seul essai randomisé bien conduit aurait dû suffire à le démontrer.

En février 2019, le *Lancet* a publié les résultats de l'étude ELFIN (*Enteral lactoferrin in neonates*) avec plus de 2 100 nouveau-nés de moins de 32 SA d'âge gestationnel de naissance [13]. La prévalence de l'ECUN était de 5 % (56/1 084) dans le groupe témoin et de 6 % (63/1 085) dans le groupe lactoferrine. On attend avec impatience la nouvelle méta-analyse sur la supplémentation de l'alimentation entérale par la lactoferrine qui prendra en compte ce nouvel essai clinique randomisé bien conduit, ajouté à ceux de la **figure 2**. Sans effectuer de calculs complexes, vous n'aurez pas de mal à imaginer quelle en sera la nouvelle conclusion...

D'autres composants du lait maternel du type acides aminés tels que la glutamine et l'arginine ont été utilisés pour la supplémentation de l'alimentation dans de nombreux essais cliniques randomisés. Pour la glutamine, les conclusions de la méta-analyse indiquent clairement l'absence de réduction du risque d'ECUN et plus globalement l'absence

de bénéfique chez les nouveau-nés prématurés [14]. Pour l'arginine, la conclusion est plus nuancée, elle indique que les données sont insuffisantes et suggère la réalisation d'un vaste essai clinique randomisé centré sur la prévention de l'ECUN [15].

Prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante par l'administration de probiotiques

Parmi les facteurs favorisant la survenue d'une ECUN, l'altération du microbiote intestinal du prématuré constitue une cible intéressante pour une approche préventive. En effet, de nombreux facteurs interviennent dans la constitution de la flore intestinale du prématuré. Certains comme le type d'alimentation entérale (le lait maternel est riche en oligosaccharides), l'antibiothérapie néonatale ou l'antibioprophylaxie *per-partum* sont potentiellement modifiables. D'autres facteurs, en revanche, comme le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse) ou les facteurs intrinsèques au nouveau-né (génétique) ne sont pas accessibles aux modifications.

Dans ces conditions, depuis vingt ans, la modulation du microbiote intestinal par l'administration précoce de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés afin de réduire la survenue d'une ECUN suscite beaucoup d'espoir ainsi que la réalisation de nombreux essais cliniques et la fabrication de très nombreux produits disponibles dans le commerce. Ainsi, le probiotique, défini comme un

microorganisme vivant non pathogène qui confère un bénéfice pour la santé de l'hôte lorsqu'il est administré à une posologie adéquate [16], va devenir l'arme prophylactique non seulement la plus étudiée mais également la plus controversée dans la lutte contre l'ECUN.

Le **tableau I** résume l'ensemble des études observationnelles de cohortes et les essais cliniques randomisés publiés à ce jour sur la prévention de l'ECUN par les probiotiques [17]. Plus de 10 000 nouveau-nés inclus dans les essais cliniques, plus de 30 000 inclus dans les études de cohorte, un risque relatif et un *odd ratio* statistiquement significatifs qui démontrent une réduction quasiment de moitié du risque de survenue d'une ECUN. Quel autre traitement préventif ou même curatif peut se prévaloir d'une telle efficacité en néonatalogie ?

À l'ère de la médecine fondée sur les preuves (*evidence based medicine*), pour quelles raisons l'administration de probiotiques afin de prévenir la survenue de l'ECUN chez les grands prématurés n'est toujours pas généralisée ? En effet, moins de 10 % des unités de soins intensifs de néonatalogie aux États-Unis les utilisaient chez tous les nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1 500 g) en 2015 [18]. En revanche, certains considèrent que ne pas divulguer l'information aux parents concernant les bénéfices des probiotiques dans cette indication de prévention de l'ECUN est déraisonnable. On imagine quelle peut être la réaction d'un parent d'un enfant né grand prématuré qui développe une

	Probiotiques	Pas de probiotiques ou placebo	Ratio (IC 95 %)
Essais cliniques randomisés	170/5 304 (3,2 %)	311/5 216 (6,0 %)	RR 0,53 (0,42-0,66)
Études de cohorte observationnelles	419/14 967 (2,8 %)	806/16 443 (4,9 %)	OR 0,56 (0,50-0,63)

Tableau I : Résumé des essais et études cliniques de prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante par l'utilisation de probiotiques (adapté de [17]). Le dénominateur correspond au nombre total d'enfants inclus et le numérateur correspond au nombre d'entérocolite ulcéro-nécrosante observées. RR: risque relatif; OR: *odd ratio*; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %.

ECUN et qui, après avoir été informé des effets bénéfiques de l'administration prophylactique des probiotiques, vous questionne sur l'absence de mise en place de ce traitement dont l'efficacité est "clairement démontrée" dans votre unité de néonatalogie...

Parmi les arguments avancés par les détracteurs de l'utilisation des probiotiques dans cette indication [19] figure la crainte d'effets indésirables. Compte tenu du nombre important d'enfants enrôlés dans les différents essais cliniques, il est peu vraisemblable que des effets délétères liés à l'administration de probiotiques soient passés inaperçus. L'hétérogénéité des modalités d'administration du probiotique comme les durées de traitement qui varient de 7 à 42 jours ou l'âge au début du traitement (avant 48 h de vie ou lors du premier gavage entéral) entre les différents essais cliniques constitue une difficulté supplémentaire dans l'analyse des données et pour la validation de modalités optimales de traitement [19].

Enfin, la variabilité des souches de probiotique utilisées (seul ou en association) et de leur composition constitue l'argument principal pour se questionner sur la valeur des preuves apportées par les essais cliniques. En effet, pas moins de 9 microorganismes différents ont été évalués dans les 21 essais cliniques qui utilisaient une seule souche de probiotique, et 17 combinaisons de probiotiques constituées de 17 espèces différentes de bactéries ont été utilisées dans les 20 essais cliniques menés sur les associations de probiotiques. Cette hétérogénéité très importante souligne la fragilité des résultats des méta-analyses qui regroupent tout ou partie de ces essais cliniques conduits avec des produits qui ne sont pas comparables.

Parmi les autres écueils identifiés sur l'utilisation des probiotiques dans les unités de néonatalogie, on trouve la colonisation croisée des enfants hospitalisés mais sans traitement

probiotique. Ce risque a bien été mis en évidence dans le plus important essai clinique de prévention de l'ECUN par l'administration d'un probiotique réalisé à ce jour, le *PiPS trial* [20]. Dans cet essai clinique randomisé de phase III, réalisé avec *Bifidobacterium breve* BBG-001 sur plus de 1 300 grands prématurés de moins de 31 SA, une culture des selles était effectuée régulièrement chez tous les participants. Une colonisation digestive par *B. breve* BBG-001 a été identifiée chez 21 % et 49 % des enfants du groupe placebo (qui ne recevait donc pas le probiotique), respectivement à 2 semaines de vie et à 36 semaines post-ménstruelles. Par ailleurs, dans cet essai, il n'a pas été observé de réduction du taux d'ECUN avec 9 % (61/650) dans le groupe *B. breve* BBG-001 et 10 % (66/660) dans le groupe placebo.

Le dernier argument qui milite contre une utilisation des probiotiques en routine dans les unités de néonatalogie concerne la qualité des produits disponibles dans le commerce, qui ne répondent pas aux strictes normes pharmaceutiques des médicaments qui sont administrés chez ces nouveau-nés particulièrement fragiles. Un plaidoyer en ce sens a été récemment publié par la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et de nutrition pédiatrique (ESPGHAN), dans lequel il est mentionné que le microorganisme probiotique doit être présent en quantité suffisante à la fin de la durée de vie du produit, doit résister à l'acidité gastrique et à l'effet de la bile, doit coloniser l'intestin et doit conserver ses propriétés fonctionnelles nécessaires à l'obtention des effets bénéfiques sur la santé [21].

Il est également indispensable que les souches utilisées ne soient pas contaminées par d'autres microorganismes (en particulier pathogènes comme cela a été rapporté) ou correspondent bien au microorganisme annoncé sur le contenant. Un renforcement du processus de contrôle qualité est recommandé afin de s'assurer que le contenu "probiotique"

de ces produits réponde à des exigences strictes et surtout rationnelles en prévision de leur utilisation dans le domaine médical, en particulier pour des nouveau-nés et des parents en situation d'extrême vulnérabilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANCEL PY, GOFFINET F, and EPIPAGE-2 writing group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 week's gestation in France in 2011. *JAMA Pediatr*, 2015;169:230-238.
2. NEU J, WALKER WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, 2011;364:255-264.
3. FITZGIBBONS SC, CHING Y, YU D *et al*. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*, 2009;44:1072-1075.
4. LUCAS A, COLE TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, 1999;336:1519-1523.
5. ABRAMS SA, SCHANLER RJ, LEE ML *et al*. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med*, 2014;9:281-285.
6. BROWN JV, EMBLETON ND, HARDING JE *et al*. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;5:CD000343.
7. GLASS K, GREECHER C, DOHERTY K. Oropharyngeal administration of colostrum increases salivary secretory IgA levels in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*, 2017;34:1389-1395.
8. LEE J, KIM HS, JUNG YH *et al*. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*, 2015;135:357-366.
9. ROMANO-KEELER J, AZCARATE-PERIL MA, WEITKAMP JH *et al*. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*, 2017;37:36-41.
10. JASANI B, PATOLE S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*, 2017;37:827-833.
11. ODDIE SJ, YOUNG L, MCGUIRE W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;8:CD001241.

Le dossier – Néonatalogie

12. PAMMI M, SURESH G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 6:CD007137.
13. The ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;393:423-433.
14. MOE-BYRNE T, BROWN JV, MCGUIRE W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;4:CD001457.
15. SHAH PS, SHAH VS, KELLY LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;4:CD004339.
16. HILL C, GUARNER F, REID G *et al.* Expert consensus document: The international Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:506-514.
17. UNDERWOOD MA. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:188-194.
18. VISWANATHAN S, LAU C, AKBARI H *et al.* Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol*, 2016;36:1106-1111.
19. PELL LG, LOUTET MG, ROTH DE *et al.* Arguments against routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:195-201.
20. COSTELOE K, HARDY P, JUSZCZAK E *et al.* Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2016;387:649-660.
21. KOLACEK S, HOJSAK I, BEMI CANANI R *et al.* Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:117-124.

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

Prise en charge des coliques du nourrisson : nouvelle fiche de recommandations du GFHGNP*

Les coliques du nourrisson forment un syndrome comportemental qui se caractérise par de longues périodes de pleurs difficiles à apaiser chez des nourrissons âgés de 1 à 4 mois, par ailleurs en bonne santé. Les crises surviennent en général aux mêmes moments de la journée, le plus souvent en fin d'après-midi ou en soirée.

Parmi les multiples facteurs étiologiques suspectés, une immaturité transitoire du système digestif entraînant des perturbations de la microflore intestinale a été mise en évidence.

La récente fiche de recommandations, publiée par le GFHGNP, rappelle que l'administration du *Lactobacillus reuteri* Protectis, breveté et propriété exclusive du laboratoire BioGaia AB, a démontré à la fois un effet prophylactique et une efficacité thérapeutique, en particulier chez les nourrissons allaités. C'est à ce jour la seule souche reconnue comme ayant prouvé son efficacité dans la prise en charge des coliques du nourrisson.

Une comparaison globale en méta-analyse des différentes modalités thérapeutiques sur 2242 nourrissons ne valide que l'utilisation spécifique du probiotique *Lactobacillus reuteri* Protectis. Enfin, sur 589 nourrissons à terme alimentés au sein ou artificiellement, l'administration prophylactique systématique de 5 gouttes de *L. reuteri* Protectis réduit le temps de pleurs de 51 minutes par jour à 1 mois et de 33 minutes par jour à 3 mois, *versus* un groupe contrôle.

Les produits BioGaia sont distribués en France par le laboratoire PediAcT.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire PediAcT

*Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Clampage retardé du cordon

- Le clampage retardé diminue les besoins transfusionnels et participe à la prévention de la carence en fer de la première année de vie.
- Cet apport de sang placentaire oxygéné améliore les tensions artérielles moyennes du nouveau-né et permet d'éviter le remplissage volémique ou le soutien inotrope.
- Le clampage retardé n'augmente pas le risque d'hémorragie maternelle et ne modifie pas le pH au cordon ou le score d'Appgar.
- Pour ne pas retarder les manœuvres de réanimation, la technique du *milking* ou de "traite" du cordon a été proposée comme alternative au clampage retardé.

Reflux gastro-œsophagien en néonatalogie : n'est-il pas trop souvent évoqué ?

- Le RGO devient pathologique lorsqu'il est compliqué d'une stagnation pondérale, d'une œsophagite, de symptômes extra-digestifs ou de malaises.
- Aucune corrélation n'a été formellement démontrée entre le RGO et les apnées du prématuré ou les troubles de l'oralité en néonatalogie.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons augmenteraient le risque infectieux et d'ECUN.
- L'efficacité d'un traitement médicamenteux du reflux introduit empiriquement doit être réévaluée au bout d'une semaine.

Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante : quels sont les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité ?

- Mesures préventives qui permettent de réduire le risque de survenue d'une ECUN chez les nouveau-nés grands prématurés :
 - une alimentation entérale à base de lait maternel (lait de sa propre mère ou lait de lactarium) ;
 - une utilisation de fortifiants dans le lait maternel pourrait contribuer à améliorer la croissance staturo-pondérale ;
 - une standardisation des modalités de l'alimentation entérale.
- Mesures préventives qui ne sont pas recommandées :
 - une supplémentation par lactoferrine ;
 - une supplémentation par glutamine ou arginine.

I Un germe et sa prévention

Hæmophilus influenzae



P. BÉGUÉ

Président honoraire de l'Académie nationale de médecine, PARIS.

■ La bactérie et sa pathologie

Les *Hæmophilus* sont des coccobacilles à Gram négatif qui poussent difficilement et seulement sur le sang. Richard Pfeiffer isola *Hæmophilus influenzae* pour la première fois en 1892, lors d'une épidémie de grippe, et on le nomma "*Bacillus influenzae*" ou "bacille de Pfeiffer". On lui imputa alors, à tort, la responsabilité de la grippe.

La dénomination d'*Hæmophilus* n'a été donnée qu'en 1920 par Winslow, car le bacille exige 2 facteurs de croissance issus du sang : le facteur X ou hémine et le facteur V ou NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide). Les différents *Hæmophilus* – *influenzae*, *parainfluenzae*, *ægyptius*, *hæmolyticus*, *ducreyi*, etc. – se distinguent en fonction de ces facteurs isolés ou associés.

1. Pathogénicité et virulence

Dès le début, on a observé que certains *Hæmophilus influenzae* pouvaient

être responsables d'infections sévères : méningites purulentes, pneumonies ou septicémies. Cette virulence est due à la présence d'une capsule. En 1931, Margaret Pittman sépare les **formes capsulées et non capsulées** d'*Hæmophilus influenzae* :

- les formes capsulées sont classées en 6 sérotypes numérotés de a à f. Le plus important est le sérotype b (Hib), responsable des maladies invasives ;
- les formes non capsulées, dites non sérotypables (NTHi), sont différenciées en 8 biotypes (types biochimiques) et retrouvées dans les infections opportunistes courantes des voies respiratoires (otites, sinusites, bronchites).

La capsule d'*Hæmophilus influenzae* b (Hib) est un polysaccharide, polymère de polyribosyl-ribitol-phosphate ou **PRP** : c'est le facteur de virulence principal qui permet à la bactérie de résister à la phagocytose et à la bactéricidie du complément. Sa composition est différente pour les 6 sérotypes capsulaires : le type b contient du ribose, le type a du glucose et est beaucoup moins virulent. Les autres facteurs de virulence sont les protéines de membrane externe et les *pili* qui ont un rôle d'attachement, d'adhésion à la muqueuse et ne s'observent pas dans toutes les souches d'Hib.

2. Épidémiologie, portage et transmission

Les *Hæmophilus* se retrouvent exclusivement sur les muqueuses de l'homme et des animaux et ne sont pas libres dans la nature. La colonisation du nasopharynx par *H. influenzae* est précoce et importante. 75 % environ des nourrissons sont porteurs de souches non capsulées **opportunistes**, alors que le portage des

souches capsulées d'Hib est très faible, il était inférieur à 10 % chez les enfants de moins de 5 ans avant la vaccination. Il s'élève dans les collectivités (crèches) et dans l'entourage d'un enfant présentant une infection invasive à Hib. La durée de ce portage est variable, mais peut se prolonger plusieurs mois. La transmission se fait par les gouttelettes de salive et par contact oropharyngé direct.

L'étape bactériémique se ferait par les lymphocytes à la faveur d'une inflammation muqueuse. Elle concerne essentiellement Hib, mais elle est possible pour d'autres souches à la faveur d'une défaillance immunitaire. Cette inflammation serait virale, à l'occasion d'infections des voies aériennes supérieures, particulièrement fréquentes chez les nourrissons (on retrouve ici une synergie virus et *Hæmophilus*, dont la grippe est le premier exemple historique à la base de la découverte de la bactérie). La diffusion à différents sites s'opère à partir de cette bactériémie, lorsqu'elle devient supérieure à 10⁵ bactéries/mL et qu'il n'y a pas d'anticorps protecteurs.

3. Pathologie

Les *H. influenzae* non typables, non capsulés, sont la cause d'otites, de sinusites, de pharyngites, de conjonctivites, fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant, et d'infections bronchiques plus fréquentes chez l'adulte.

Parmi les formes typables capsulées, **Hib est le responsable principal des infections invasives graves**, surtout chez le nourrisson et chez l'enfant avant 5 ans : redoutables méningites purulentes, bactériémies, cellulites, épiglottites, pneumopathies, plus rarement

arthrites ou ostéites, qui ont justifié la découverte du vaccin. Les otites à Hib, quant à elles, sont peu fréquentes. Les autres *Hæmophilus* capsulés non b (a, f) peuvent très rarement donner des infections invasives.

4. Immunologie des infections par Hib

La protection contre les infections à *Hæmophilus influenzae* b est assurée par le complément et par des anticorps opsonisants, IgG2 et aussi IgG1, dirigés contre le PRP de la capsule de l'Hib, permettant la phagocytose et la lyse d'Hib. L'immunité naturelle évolue en deux temps : le nouveau-né est d'abord protégé par les anticorps maternels qui diminuent progressivement et disparaissent après 3 mois, et l'immunité définitive réapparaît progressivement, favorisée par le contact naturel avec Hib.

Une étude remarquable de Fothergill et Wright en 1933 a comparé la courbe des âges des méningites à *H. influenzae* avec la courbe du pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzae* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Les deux courbes se croisent : le pouvoir bactéricide s'effondre à partir de 3 mois et ne se relève qu'à partir de 3 ans, pour atteindre un niveau adulte vers 5 ans, tandis que la courbe des méningites croît de l'âge de 3 mois à 5 ans avec un pic à 3 mois – 80 % des méningites surviennent entre 2 mois et 3 ans (fig. 1). Toutes ces constatations ont conduit 40 ans plus tard à la recherche d'un vaccin susceptible de faire fabriquer des anticorps anti-PRP [1].

■ La découverte des vaccins

1. Premiers vaccins Hib PRP : un échec

En isolant et en caractérisant le PRP en 1971, Rodrigues, Schneerson et Robbins permirent de créer le premier vaccin de l'Hib [2]. Le vaccin Hib de première génération contenait le polysaccharide pur de la capsule Hib.

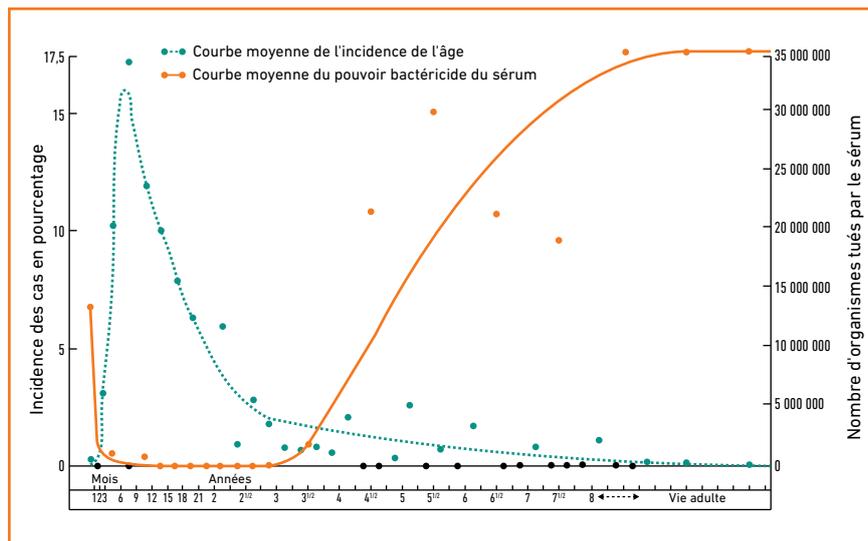


Fig. 1 : Âges des méningites à *H. influenzae* et pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzae* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Un premier vaccin PRP anti-Hib américain fut testé en 1985 aux États-Unis et en Finlande. Mais il fut inefficace aux États-Unis chez les nourrissons de moins de 18 mois, la cible de ce vaccin. Cet échec s'explique par le caractère thymo-indépendant de l'antigène polysaccharidique et par le fait que les anticorps protecteurs anti-PRP appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois. Enfin, cet antigène n'était pas capable d'entraîner un effet de rappel, puisqu'il est T-indépendant. Finalement, ces premiers vaccins furent abandonnés.

2. La découverte de la conjugaison protéique

La réponse à la défaillance de ce vaccin polysaccharidique fut la conjugaison à une protéine. Le principe en a été défini dès 1924 par Landsteiner. L'haptène (un haptène est un des deux éléments constitutifs d'un antigène : c'est une substance de faible poids moléculaire, généralement un polysaccharide dont la structure varie avec chaque antigène et dont dépend sa spécificité) porté par une protéine est présenté au système immunitaire T-dépendant, cellules T et macrophages. Le PRP joue ici le rôle

d'un haptène s'il est conjugué à une protéine porteuse qui, elle, est thymo-dépendante. La conjugaison s'opère par des liaisons de covalence entre PRP et protéine, variables selon les vaccins. Ce vaccin conjugué devient immunogène dès les premiers mois de vie ; il a un effet de rappel et les taux d'anticorps anti-PRP sont élevés, garantissant une protection durable. En quelques années, **quatre vaccins PRP conjugués furent créés et mis sur le marché international.**

3. Les quatre vaccins conjugués anti-Hib

>>> Le vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique PRP-D

En Finlande, en 1987, Eskola *et al.* vaccinèrent 50 000 nourrissons à 3, 4, 6 et 14 mois comparés à 50 000 nourrissons témoins recevant un placebo. Les résultats furent remarquables : 64 cas d'infections invasives à Hib dans le groupe placebo, contre seulement 4 cas dans le groupe des vaccinés par le PRP-D. L'efficacité était de 94 % ; les 4 cas étaient survenus chez des enfants qui n'avaient pas reçu de rappel. Après le rappel, chez les nourrissons de plus de 14 mois, il n'y avait aucun cas, témoignant d'une efficacité de 100 % [3]. Après cet essai

Un germe et sa prévention

historique, on n'utilisa plus de groupe témoin non vacciné.

>>> Le vaccin conjugué HbOc (oligo-saccharide conjugué)

Ce vaccin est un PRP formé d'oligo-saccharides liés à une toxine diphtérique mutante non toxique (CRM197). Un essai comparatif avec le vaccin PRP-D chez plus de 50 000 nourrissons dans chaque groupe montra une meilleure immunogénicité et ce vaccin HbOc fut le premier vaccin Hib recommandé aux États-Unis [4].

>>> Le vaccin conjugué PRP-OMP

Composé d'un PRP de grande taille lié à des protéines extraites de la membrane externe du méningocoque B, il est très immunogène. Contrairement aux autres vaccins conjugués, PRP-OMP induit des titres d'anticorps de plus de 1,0 mcg/mL chez 70 % à 80 % des enfants dès la première dose administrée à l'âge de 2 mois. Après la deuxième dose à l'âge de 4 mois, certaines études ont montré que plus de 90 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps supérieurs à 1,0 mcg/mL. La dose de rappel reste indispensable dès l'âge de 11 mois. Le schéma vaccinal est donc à 2, 4 et 11 mois.

L'essai principal s'est déroulé chez 4 459 nourrissons indiens Navajo à très haut risque d'infections invasives (incidence de 252/100 000) vaccinés à 2 et 4 mois. Un seul cas d'infection invasive à Hib fut noté contre 22 dans le groupe placebo, avec une efficacité de 95 %. Le vaccin PRP-OMP, enregistré pour la première fois aux États-Unis en 1989, est toujours utilisé aux États-Unis et est disponible en France depuis 2018.

>>> Le vaccin conjugué PRP-T

Ce vaccin, très immunogène, est constitué d'un PRP de grande taille lié à l'anatoxine tétanique. Les essais cliniques ont concerné plus de 100 000 enfants. L'efficacité a été démontrée aux États-Unis

LE SAVIEZ-VOUS ?

Des débats passionnés autour d'*Hæmophilus* et de la grippe

La conviction que le bacille de Pfeiffer était l'unique agent de la grippe dura de 1892 à 1918. La gravité de l'épidémie de 1918 suscita des travaux internationaux multiples. À l'Académie de médecine, en 1918, Arnold Netter réaffirmait que le bacille de Pfeiffer était l'agent causal. Mais certains bactériologistes ne le retrouvaient pas ! Arnold Netter disait aussi que le bacille de Pfeiffer favorisait les complications par les streptocoques ou pneumocoques, c'était le satellitisme : "Nous n'hésitons pas à conclure, de nos recherches, au rôle essentiel du coccobacille de Pfeiffer chez nos malades de 1918."

Cependant, de nombreuses équipes n'isolent pas le germe. Netter répond que leur technique est insuffisante... Bezançon fait alors remarquer qu'il n'avait pas non plus trouvé le bacille durant l'épidémie de 1904, et il déclare qu'il est "prématuré d'affirmer que ce microbe est l'agent de l'influenza".

Dans cette ambiance discordante, Émile Roux annonça en 1918 à l'Académie des sciences que les expérimentations de deux équipes, celle de Dujarric de la Rivière et celle de Nicolle, avaient soutenu l'hypothèse d'un "virus filtrant" comme agent causal de la grippe. Le bacille de Pfeiffer perdit son rôle très rapidement, mais il garda son nom !

et en Finlande. Chez 12 000 nourrissons vaccinés américains (à 2, 4, 6 mois) et 97 000 nourrissons finlandais (à 4, 6 et 14 mois), l'efficacité fut de 100 %.

4. Mise en œuvre de la vaccination Hib : les combinaisons vaccinales

L'excellente protection des vaccins Hib et leur très bonne tolérance ont conduit à les inclure rapidement dans les calendriers vaccinaux du nourrisson. Ils pouvaient être isolés ou associés avec le vaccin tétravalent (D, T, Coq, Polio) dans une même séance. Le vaccin choisi en France et dans la plupart des pays d'Europe fut le vaccin PRP-T. Mais, pour éviter la multiplication des injections chez les nourrissons, on a étudié la combinaison dans une même seringue de ce vaccin Hib PRP-T avec les 4 valences tétanos, diphtérie, poliomyélite et coqueluche. Des essais complexes ont permis d'affirmer que ces combinaisons ne diminuaient pas la protection, ni pour les anticorps anti-PRP ni pour les anticorps

des autres antigènes vaccinaux. Les taux protecteurs d'anticorps anti-PRP acquis naturellement se situent entre 0,15 mcg/mL et 1 mcg/mL.

Il est admis que, si un taux d'anticorps supérieur à 0,15 mcg/mL après vaccination est probablement protecteur, il est cependant nécessaire de tenir compte des taux supérieurs à 1 mcg/mL pour espérer une protection de longue durée. Ce taux est largement dépassé après une vaccination Hib isolée et par les combinaisons.

5. Les interférences

Elles ont été observées pour les combinaisons vaccinales entre le vaccin Hib PRP-T et les vaccins de la coqueluche. Les anticorps anti-PRP diminuent lorsque le vaccin Hib PRP-T est combiné avec un vaccin coquelucheux à germes entiers, mais les taux d'anticorps restent protecteurs. En revanche, la combinaison du vaccin Hib PRP-T avec les

POINTS FORTS

- Le vaccin de l'*Hæmophilus influenzae* b (Hib) a été le premier vaccin polysaccharidique conjugué. Il est à l'origine de plusieurs découvertes et de progrès en vaccinologie moderne : la conjugaison, les combinaisons vaccinales étendues, les interférences vaccinales.
- Les vaccins polysaccharidiques ne peuvent pas protéger les enfants avant 24 mois, car ils sont thymo-indépendants. Les anticorps protecteurs de l'Hib, anti-PRP, appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois.
- C'est grâce à la conjugaison à une protéine, qui est thymo-dépendante, que les vaccins polysaccharidiques Hib sont immunogènes dès 2 mois et protègent les nourrissons.
- Ces vaccins très efficaces et très bien tolérés ont quasiment éliminé les méningites à Hib dans les pays vaccinant correctement.
- Le rappel est essentiel et le nouveau calendrier vaccinal français à 2-4-11 mois doit être scrupuleusement respecté.

vaccins coquelucheux acellulaires altère nettement le niveau protecteur des anticorps PRP. Eskola *et al.* constatèrent en 1996 des différences de concentrations d'anticorps anti-PRP entre les vaccins combinés et séparés, avec des taux très inférieurs à 1 mcg/mL pour certains enfants, pouvant remettre en cause la protection à long terme [5]. Cela justifie la nécessité du rappel pour assurer cette protection. Les vaccins combinés disponibles ont tous démontré des réponses immunes anti-PRP élevées après un schéma de vaccination complet.

Une autre interférence sur les anticorps PRP existe entre le vaccin PRP-OMP et le vaccin polio inactivé dans la combinaison quadruple DTcoq acellulaire IPV. C'est pour ces raisons que le calendrier du CDC américain en 2018 sépare encore les vaccins Hib et polio des autres antigènes D, T, Coq acellulaire. Mais des vaccins combinés sont cependant disponibles depuis 2014 suite aux demandes des pédiatres.

L'interférence entre PRP-T et vaccin coqueluche acellulaire s'est exprimée cliniquement en Europe. Une recrudescence

des cas de méningites à Hib se produisit en Grande-Bretagne à partir de 1999, avec 22 cas en 1998 contre 145 en 2002. Elle coïncida avec le remplacement d'un vaccin combiné contenant la valence coqueluche à germes entiers par un nouveau vaccin combiné comportant la valence coqueluche acellulaire. L'interférence put s'exprimer dans la population car le calendrier anglais ne comportait pas de rappel, ce qui rendait les nourrissons de plus de 12 mois réceptifs car moins bien immunisés et, de fait, l'âge des nouveaux cas était compris entre 1 et 4 ans ! Les preuves étant apportées [6], on décida de recommander un rappel de vaccin Hib aux petits Anglais dès 2004.

Les résultats et les constats de la vaccination anti-*Hæmophilus* b

1. Le calendrier vaccinal français

La vaccination Hib a été mise en place en 1992. Le vaccin est administré en combinaison vaccinale penta ou hexavalente à 2, 4 et 11 mois. **L'âge est très important**

car, en 2013, la simplification du calendrier vaccinal a réduit le nombre d'injections de ces vaccins du nourrisson de 4 à 3. Pour assurer une protection efficace, il est indispensable que les 2 premières injections soient espacées de 2 mois et que le rappel soit fait à 11 mois. Pour les cas particuliers de rattrapage, il existe un vaccin Hib monovalent, à raison de 2 doses entre 6 et 12 mois et 1 dose de 12 mois à 5 ans.

Le vaccin Hib est le vaccin des méningites à Hib et non celui des otites, où Hib est peu présent. La très bonne tolérance de ce vaccin a facilité son acceptabilité. Les réactions locales sont peu intenses et rares. On a signalé la possibilité d'un œdème des membres inférieurs avec cyanose dans 6,3 % des cas post-vaccinaux, surtout avec les combinaisons vaccinales [7].

2. Poids de l'infection à Hib avant la vaccination

On estimait que 1 000 cas d'infections invasives et 600 cas de méningites survenaient chaque année en France avant la vaccination. Dans une enquête française, l'incidence était de 23/100 000 pour l'ensemble des infections à Hib et 15/100 000 pour les méningites entre 1980 et 1990 [8]. Dans cette enquête, 63 % des infections invasives étaient des méningites, 8 % des épiglottites, 7 % des pneumopathies, 7 % des arthrites, 6 % des septicémies, 5 % des cellulites (divers 4 %). Ces données varient selon les pays, par exemple en Suède l'incidence des épiglottites était de 28/100 000 contre 2/100 000 en France.

La mortalité était de 3 à 5 % et concernait surtout les méningites ; on doit rappeler qu'elle était de 90 % avant l'ère des antibiotiques. **Les séquelles** s'observaient dans 10 à 30 % des cas, selon les séries publiées : paralysies, épilepsies, retards psychomoteurs, troubles du langage, **et surtout une surdité** dans 10 à 15 % des cas. Pour la France, l'évaluation qui a servi à étudier le bénéfice de la vaccination notait, pour

I Un germe et sa prévention

685 méningites, 7 séquelles majeures, 68 séquelles graves, 68 séquelles auditives (10 %) et 28 décès [8].

En outre, la résistance aux antibiotiques progressait rapidement dans les années 1985-1990 (plus de 30 % d'Hib ampicilline R) et le vaccin apporta une réponse heureuse à cette résistance.

3. Après la vaccination : une efficacité rapide et spectaculaire

>>> Une heureuse surprise, la réduction très rapide du portage pharyngé

En 1993, plusieurs équipes finlandaises et américaines notèrent l'effondrement du portage pharyngé de l'Hib, proche de 0 %. Le vaccin Hib est un vaccin altruiste qui agit aussi par effet de troupeau. La vaccination met ainsi les enfants non vaccinés à l'abri des contaminations grâce à la non-circulation du germe.

>>> L'effondrement rapide des infections invasives

En France, la surveillance du réseau EPIBAC de Santé publique France constate que l'incidence des méningites est passée de 15/100 000 à 1/100 000 dans les années 1990 et à 0,08/100 000 en 2000 jusqu'à ce jour. La couverture vaccinale Hib est parallèle en 2016 à celle des autres vaccins de la combinaison vaccinale, de 98 % en primovaccination et de 95 % au rappel.

En Europe, la vaccination fut introduite dès 1989, la Finlande étant le premier pays à obtenir la disparition des infections à Hib. Dans une étude récente dans 12 pays européens entre 2000 et 2014, l'incidence des infections invasives à Hib se maintient en dessous de 0,06/100 000 [9].

Aux États-Unis, la couverture vaccinale Hib oscille entre 87 et 92 % d'enfants complètement vaccinés selon les états. L'incidence des infections à Hib est de 0,22/100 000 en 2016 [10].

Dans le monde, le poids des infections à Hib ne concerne que les régions qui ont pratiqué très récemment cette vaccination, c'est-à-dire en Afrique et en Asie. En 1990, Hib était responsable d'environ 780 070 méningites dans le monde et encore de 397 297 cas en 2016. Cette situation reste dramatique car les séquelles sont importantes et les pneumonies à Hib sont très fréquentes dans les pays en développement. En 2015, on estimait que l'Inde, le Nigéria, la Chine et le Soudan avaient plus de 1 000 décès annuels dus à Hib. La Chine n'avait pas encore vacciné en 2015, et les 3 autres pays ont introduit le vaccin mais avec une couverture vaccinale souvent faible [11].

>>> La surveillance des émergences des autres infections à *Hæmophilus*

Après la vaccination, plusieurs pays ont mis en place la surveillance des infections à *Hæmophilus*. D'autres *Hæmophilus* capsulés pourraient en effet prendre la place d'Hib comme agents d'infections invasives. Il n'y a aucune alerte depuis 25 ans. Des cas d'infections méningées à *Hæmophilus* a et f ont été rarement rapportés et ces émergences sont très surveillées mais sans alerte actuellement [12].

Il existe aussi une augmentation des cas d'infections invasives à *Hæmophilus* non typables NTHi chez des adultes, souvent sur un terrain immuno-déficient. L'émergence des souches non typables est réelle [13]. Si la surveillance internationale décelait une émergence préocupante, un vaccin devrait être envisagé.

Conclusion

Les vaccins Hib ont apporté, les premiers, plusieurs connaissances nouvelles en vaccinologie :

- la connaissance de l'immunité particulière des vaccins polysaccharidiques ;
- la conjugaison protéique indispensable à leur efficacité ;

- la négativation du portage pharyngé chez les vaccinés ;
- la maîtrise de combinaisons vaccinales complexes et de leurs interférences possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOTHERGILL L, WRIGHT J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol*, 1933;24:273-284.
2. RODRIGUES LP, SCHNEERSON R, ROBBINS JB. Immunity *Hæmophilus influenzae* type b. 1. Isolation and some physicochemical, serologic and biologic properties of the capsular polysaccharide of *Hæmophilus influenzae* type b. *J Immunol*, 1971;107:1071-1080.
3. ESKOLA J, KÄYTHY H, TAKALA AK *et al*. Efficacy of *Hæmophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med*, 1987;317:719-722.
4. PELTOLA H, ESKOLA J, KÄYHTY H *et al*. Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type B Polysaccharide-Diphtheria saccharide and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994;146:620-625.
5. ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T *et al*. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular Pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Hemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet*, 1996;348:1688-1692.
6. MCVERNON, J, ANDREWS N, SLACK MP *et al*. Risk of vaccine failure after *Hæmophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003;361:1521-1522.
7. WOO EJ, BURWEEN D, GATUMU S *et al*. and the vaccine adverse reporting. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event. *Clin Infect Dis*, 2003;37:351-358.

8. BOUCHER J, GUYOT C, DABERNAT H *et al.* Épidémiologie des infections à *Hæmophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Bull Epidemiol Hebd*, 1992;1:1-2.
9. WHITTAKER R, ECONOMOPOULOU A, GOMES DIAS J *et al.* Epidemiology of invasive *Hæmophilus influenzae* disease, Europe, 2007-2014. *Emerg Infect Dis*, 2017;23:396-404.
10. CDC www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib16.html
11. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al.* Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Hæmophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:744-757.
12. BARRETO L, COX AD, ULANOVA M *et al.* The emerging *Hæmophilus influenzae* serotype a infection and a potential vaccine: implementation science in action. *Can Commun Dis Rep*, 2017;5:85-88.
13. CERQUETTI M, GIUFRE M. Why we need a vaccine for non-typeable *Hæmophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:2357-2361.

L'auteur a déclaré appartenir au groupe d'experts vaccin Infovac.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.

En 2020, les JIRP changent de lieu

21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

19 et 20 mars 2020

PALAIS DES CONGRÈS DE BORDEAUX



**NOUVEAU
LIEU!**

I Revues générales

Thérapie génique de la maladie de Crigler-Najjar : un modèle à suivre

RÉSUMÉ : La maladie de Crigler-Najjar est une maladie très rare du métabolisme de la bilirubine. Elle expose les malades, tout au long de leur vie, à la potentielle neurotoxicité de la bilirubine si les valeurs de bilirubinémie dépassent une valeur seuil. À ce jour, la photothérapie quotidienne est le seul traitement qui permet aux personnes atteintes de vivre sans complications neurologiques (malgré un risque permanent).

Des projets de thérapie génique ont débuté il y a plus de 25 ans, aboutissant à un essai clinique de thérapie génique en utilisant un vecteur de type AAV de sérotype 8. Cet essai européen, mené sous l'égide du Généthron, a débuté à la fin de l'année 2018.



P. LABRUNE

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Hôpital Antoine Bécclère, CLAMART, Université Paris Sud, PARIS SACLAY.

La maladie de Crigler-Najjar est une maladie exceptionnelle qui touche le métabolisme de la bilirubine. Elle entraîne un ictère permanent et intense, lié à une hyperbilirubinémie non conjuguée. Celle-ci expose l'enfant atteint à un risque constant de lésions neurologiques lors d'épisodes de décompensation, déclenchés essentiellement par les infections et le jeûne [1].

Rappels sur le métabolisme de la bilirubine

La bilirubine est le produit final de dégradation de l'hème qui provient de l'hémoglobine mais aussi des autres hémoprotéines. Elle circule dans le sang, liée à l'albumine. Schématiquement, trois enzymes sont importantes. La première est l'hème oxygénase qui permet l'ouverture du noyau hémique et la transformation de l'hème en biliverdine. La deuxième est la biliverdine réductase qui transforme la biliverdine en bilirubine. La troisième est la bilirubine uridine-diphosphate-glucuronosyl-transférase qui transforme, au niveau hépatique, la bilirubine non conjuguée, hydrophobe et potentiellement neurotoxique, en bilirubine conjuguée (par fixation d'un et surtout deux acides

D-glucuroniques sur la bilirubine). La bilirubine conjuguée est hydrophile, n'est plus neurotoxique et peut-être éliminée dans la bile, puis dans l'intestin. Le métabolisme normal de la bilirubine est schématisé sur la **figure 1**.

La maladie de Crigler-Najjar est liée à un déficit de la glucuroconjugaison de la bilirubine, à l'origine d'une hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale, précoce, intense, prolongée. Cette hyperbilirubinémie non conjuguée met d'emblée le nouveau-né à risque de lésions neurologiques (par passage dans le cerveau de la bilirubine non conjuguée). Ce risque devient majeur lorsque les capacités de liaison de la bilirubine à l'albumine sont dépassées, la fraction toxique de la bilirubine étant constituée de la bilirubine non conjuguée et non liée. La **figure 2** montre les conséquences potentielles du déficit de glucuroconjugaison de la bilirubine.

Présentation clinique et prise en charge d'une maladie de Crigler-Najjar

La maladie de Crigler-Najjar se manifeste dès la période néonatale précoce par une hyperbilirubinémie non

conjuguée, intense, prolongée, nécessitant le recours à une photothérapie intensive, qu'il est nécessaire de maintenir pour contenir le niveau de bilirubinémie non conjugquée. Souvent, une exsanguinotransfusion est également utile en période néonatale afin de faire baisser la bilirubinémie lorsqu'elle atteint des seuils potentiellement neurotoxiques.

Le diagnostic de maladie de Crigler-Najjar peut être évoqué lorsque les autres causes d'ictère néonatal intense et précoce ont été éliminées, en particulier les ictères liés à une hémolyse néonatale. En effet, la maladie est exceptionnelle puisqu'elle touche, dans notre pays, environ un nouveau-né sur 1 million de naissances. Lorsque le diagnostic est évoqué, il doit être confirmé. L'étude des dérivés conjugués de la bilirubine dans le sérum par HPLC peut être contributive, montrant l'absence de tout dérivé conjugué lors de cet examen. En pratique, cet examen est rarement demandé car il ne se fait que dans peu de laboratoires.

À l'heure actuelle, l'étude moléculaire à la recherche de mutations pathogènes au sein du gène *UGT1A1* est l'examen de référence [2]. Cet examen a supplanté la biopsie hépatique qui était nécessaire pour mesurer l'activité enzymatique de la bilirubine glucuronosyltransférase dans le tissu hépatique (mais cet examen n'était fiable qu'après l'âge de 3 mois). Dans une telle circonstance, il est donc important de demander l'étude génétique de l'enfant ainsi que de ses parents, pour vérifier la transmission du ou des allèles pathogènes. L'identification d'une mutation sur chacun des allèles, au sein du gène *UGT1A1*, vient confirmer le diagnostic (la maladie de Crigler-Najjar est transmise sur un mode autosomique récessif).

On continue de distinguer classiquement la maladie de Crigler-Najjar de type 1, au cours de laquelle le traitement inducteur par phénobarbital est inefficace sur la valeur de bilirubinémie, de la maladie de Crigler-Najjar de type 2, au cours de laquelle le phénobarbital

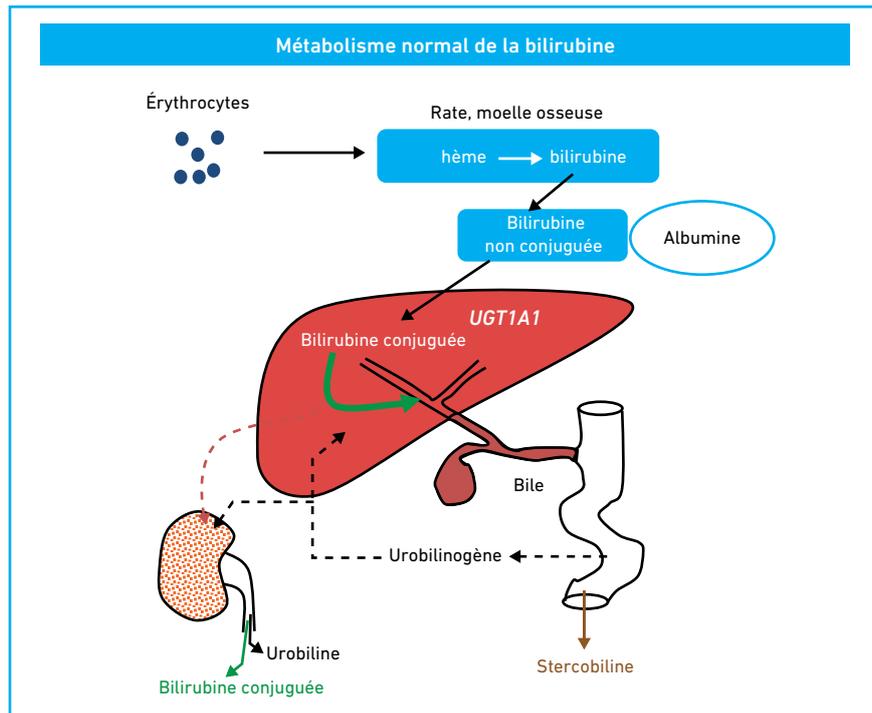


Fig. 1 : Représentation schématique du métabolisme normal de la bilirubine.

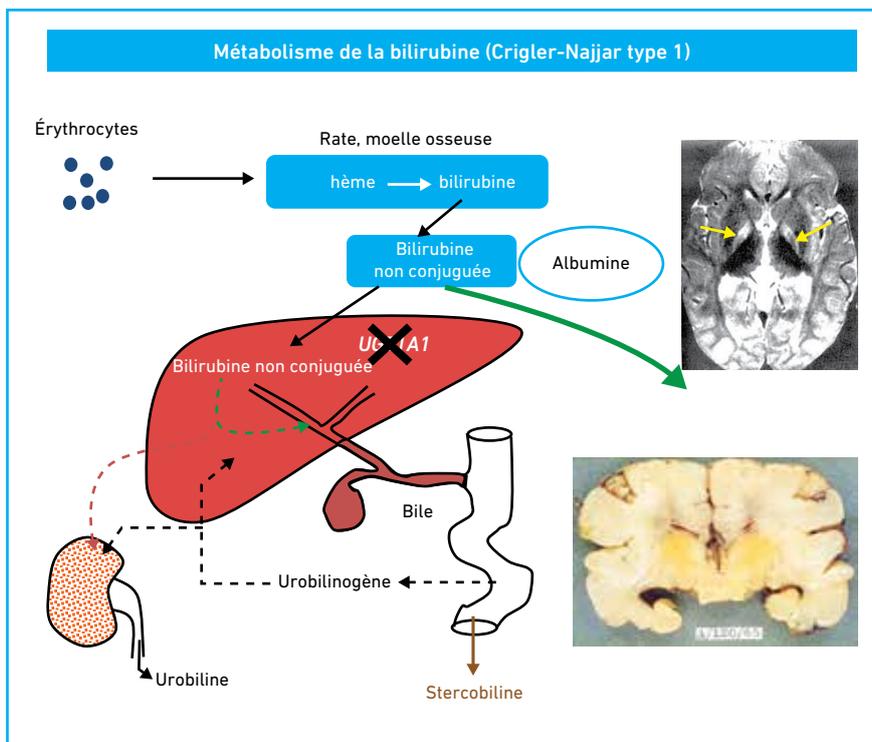


Fig. 2 : Représentation schématique du métabolisme de la bilirubine au cours de la maladie de Crigler-Najjar et des conséquences neurologiques potentielles (lésions des noyaux gris centraux sur l'IRM, indiquées par les flèches, dépôts jaunes de bilirubine au niveau des noyaux gris centraux).

I Revues générales

à dose minime permet, en deux à trois semaines, une baisse d'environ 2/3 de la bilirubinémie. Les enfants atteints de maladie de Crigler-Najjar de type 1 ont besoin d'une photothérapie quotidienne d'environ 10 à 12 h. Les enfants atteints d'une maladie de Crigler-Najjar de type 2 sont habituellement équilibrés par des doses minimales de phénobarbital (et n'ont pas besoin de photothérapie).

Une fois le diagnostic établi et le traitement mis en place, les enfants peuvent rentrer à domicile avec mise à disposition de la famille l'équipement nécessaire au traitement de photothérapie à la maison [3, 4]. Le matériel comporte un appareil de photothérapie adapté à la taille de l'enfant ; le plus souvent la lumière bleue est fournie par des LED. Les familles doivent aussi être équipées d'un bilirubinomètre transcutané qui permet une surveillance quotidienne non invasive du niveau de bilirubinémie. Les familles peuvent également bénéficier de la fourniture d'un radiomètre qui permet de surveiller l'intensité de la lumière bleue émise par les appareils, afin de changer lesdits appareils lorsqu'ils sont nécessaires.

Les parents doivent être éduqués et augmenter, de principe, lors de tout épisode infectieux, la durée quotidienne de photothérapie d'1 à 2 h. En effet, physiologiquement, tout stress, toute infection et tout jeûne entraînent une augmentation de la production de bilirubine.

Lors d'un épisode aigu de décompensation, la bilirubinémie peut augmenter très vite. Il faut en urgence, outre l'évaluation clinique, faire mesurer le rapport molaire sérique bilirubine/albumine. Si celui-ci est supérieur à 0,7, il faut mettre en place une photothérapie intensive et perfuser de l'albumine. La surveillance est poursuivie de façon rapprochée. Si la situation s'améliore, on revient au régime de photothérapie antérieure, sinon il peut être nécessaire d'envisager une plasmaphérèse.

À l'heure actuelle, le seul traitement "radical" et curatif de la maladie de Crigler-Najjar de type 1 reste la transplantation hépatique. Cette intervention n'est pas dénuée de risques. Elle se heurte également à la pénurie de greffon. De plus, la perspective d'une immuno-suppression prolongée, la transplantation s'adressant à de jeunes enfants, n'est pas non plus sans risque sur le moyen et le long terme [4].

Histoire de la thérapie génique pour la maladie de Crigler-Najjar

Il est apparu, depuis près de 30 ans, que la maladie de Crigler-Najjar était "un bon modèle" et une bonne candidate pour la thérapie génique. En effet, il s'agit d'une maladie grave, au traitement contraignant et au risque permanent de neurotoxicité. C'est une affection monogénique, pour laquelle un modèle animal (le rat Gunn) est disponible depuis 1938. De plus, le gène *UGT1A1* n'est pas régulé et il y a un seul organe à traiter (le foie). Enfin, des données expérimentales montraient que la réduction de l'hyperbilirubinémie était significative lorsque l'on était capable de corriger le déficit enzymatique hépatique, en faisant passer la valeur de l'activité enzymatique de 0 à 5 ou 7 %.

Dès les années 1990, des équipes, en particulier françaises, ont commencé des travaux expérimentaux chez le rat Gunn. Les premiers résultats concluants ont été

obtenus un peu plus tard en utilisant des oncorétrovirus murins [5]. Les premières études ont montré l'efficacité, la bonne tolérance et la permanence de cette correction. Durant les années suivantes, d'autres approches ont été utilisées, mettant à profit des lentivirus. Ces lentivirus recombinants ont également permis la correction permanente, suffisante pour faire baisser la bilirubinémie de façon significative, sans toxicité chez le rat [6, 7]. **La figure 3** montre des rats Gunn nouveau-nés ictériques, et la veine temporale par laquelle les injections de virus recombinants ont été faites dans plusieurs études.

Depuis une dizaine d'années, les équipes de recherche, tant en France que dans de nombreux pays européens et aux États-Unis, se sont tournées vers des virus de type AAV (*adeno associated virus*). Les premiers résultats ont été obtenus dans les années 2006 à 2008 chez le rat Gunn, à l'aide d'un AAV de sérotype 8 (il existe différents sérotypes des AAV, tous ayant une spécificité d'organe plus ou moins marquée). Les travaux se sont concentrés sur le développement d'un AAV8 recombinant (AAV dont on a enlevé les segments pathogènes pour les remplacer par l'ADN complémentaire du gène de l'*UGT1A1*, en adjoignant un promoteur spécifique afin que l'expression du transgène soit limitée au foie).

Il y a environ 5 ans, un modèle murin de maladie de Crigler-Najjar a été créé afin de compléter les études déjà menées

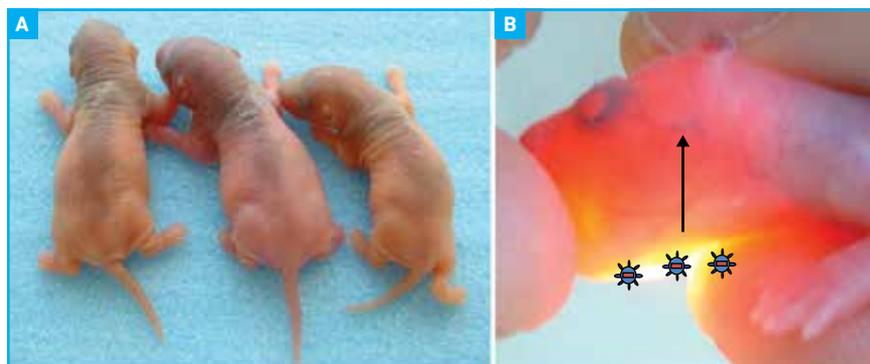


Figure 3A : Rats Gunn nouveau-nés ictériques. **B :** visualisation de la veine temporale par laquelle sont faites les injections.

chez le rat. Cette souris “Crigler-Najjar” manifeste des signes cliniques beaucoup plus intenses que ceux du rat puisque, en l’absence de photothérapie, et *a fortiori* de thérapie génique, cette souris meurt avant l’âge d’1 mois [8].

Les efforts des différentes équipes ont conduit (sous l’égide du Généthon) à la fabrication d’un AAV8 recombinant simple brin dont l’efficacité et la tolérance ont été testées et prouvées tant chez le rat que chez la souris. Parallèlement, il a été nécessaire de développer les moyens de production d’un AAV8 en grande quantité, et en qualité supérieure à ce que cela était pour l’utilisation chez l’animal [9]. Il a également été montré, chez la souris, qu’il était possible de ré-administrer un AAV recombinant en changeant de sérotype [10].

C’est ainsi qu’un essai de thérapie génique pour la maladie de Crigler-Najjar de type 1 a débuté fin 2018 en Europe. Cet essai peut bénéficier des résultats déjà obtenus dans un autre essai de thérapie génique utilisant le même type de vecteur chez des hommes adultes atteints d’hémophilie B au Royaume-Uni [11]. L’AAV8 recombinant incluant l’ADN complémentaire du gène *UGT1A1* est administré par perfusion intraveineuse. L’objectif est de faire baisser la bilirubinémie de façon suffisante pour, d’une part, ne plus avoir besoin de photothérapie (tout en restant très probablement modérément ictérique) et, d’autre part, pour être à l’abri de pics d’hyperbilirubinémie lors des épisodes infectieux.

Cet essai de phase 1-2 est considéré comme un essai pivot car, si les résultats en sont positifs, il pourra servir de modèle pour des protocoles identiques visant à traiter d’autres maladies métaboliques hépatiques. Ainsi, on peut espérer qu’à court terme un nouveau traitement “simple”, efficace et bien toléré va être disponible pour les malades atteints de maladie de Crigler-Najjar de type 1. Il faut enfin mentionner qu’il s’agit d’une injection unique et que les résultats

obtenus chez les patients hémophiles sont stables, 6 à 7 ans après l’administration du virus recombinant.

BIBLIOGRAPHIE

- CRIGLER JF JR, NAJJAR VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*, 1952;10:169-180.
- ERLINGER S, ARIAS IM, DHUMEAUX D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*, 2014;146:1625-1638.
- STRAUSS KA, ROBINSON DL, VREMAN HJ *et al.* Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr*, 2006;165:306-319.
- VAN DER VEERE CN, SINAASAPPEL M, McDONAGH AF *et al.* Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology*, 1996, 24:311-315.
- BELLODI-PRIVATO M, AUBERT D, PICHARD V *et al.* Successful gene therapy of the Gunn rat by in vivo neonatal hepatic gene transfer using murine oncoretroviral vectors. *Hepatology*, 2005;42: 431-438.
- NGUYEN TH, BELLODI-PRIVATO M, AUBERT D *et al.* Therapeutic lentivirus-mediated neonatal in vivo gene therapy in hyperbilirubinemic Gunn rats. *Mol Ther*, 2005;12:852-859.
- SCHMITT F, REMY S, DARIEL A *et al.* Lentiviral vectors that express UGT1A1 in liver and contain miR-142 target sequences normalize hyperbilirubinemia in Gunn rats. *Gastroenterology*, 2010;139:999-1007.
- BORTOLUSSI G, ZENTILLIN L, VANÍKOVA J *et al.* Life-long correction of hyperbilirubinemia with a neonatal liver-specific AAV-mediated gene transfer in a lethal mouse model of Crigler-Najjar Syndrome. *Hum Gene Ther*, 2014;25:844-855.
- RONZITTI G, BORTOLUSSI G, VAN DIJK R *et al.* A translationally optimized AAV-UGT1A1 vector drives safe and long-lasting correction of Crigler-Najjar syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016;3:16049.
- BOCKOR L, BORTOLUSSI G, IACONCIG A *et al.* Repeated AAV-mediated gene transfer by serotype switching enables long-lasting therapeutic levels of hUgt1a1 enzyme in a mouse model of Crigler-Najjar Syndrome Type I. *Gene Ther*, 2017;24:649-660.
- NATHWANI AC, DAVIDOFF AM, TUDDENHAM EGD. Advances in gene therapy for hemophilia. *Hum Gene Ther*, 2017;28:1004-1012.

POINTS FORTS

- Le risque de la maladie de Crigler-Najjar est un risque d’atteinte neurologique par passage intracérébral de bilirubine non conjuguée. Ce risque est permanent.
- La photothérapie, seul traitement efficace pour contrôler les valeurs de bilirubinémie, est un traitement très contraignant (10 à 12 h par jour), dont l’efficacité diminue avec l’âge.
- La transplantation hépatique reste à ce jour le seul traitement curatif, non dénué de risques, de la maladie.
- Les travaux de recherche sur la thérapie génique de cette maladie ont abouti à la fabrication d’un vecteur viral de type AAV8 recombinant, capable de transduire les hépatocytes et, ainsi, d’y faire entrer une copie du gène *UGT1A1*. Les résultats obtenus chez le rat et chez la souris ont permis le début d’un essai clinique chez l’homme.

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

I Analyse bibliographique

Infection à adénovirus et atteinte du système nerveux central chez l'enfant

SCHWARTZ KL, RICHARDSON SE, MACGREGOR D *et al.* Adenovirus-associated central nervous system disease in children. *J Pediatr*, 2019;205:130-137.

Les infections à adénovirus sont fréquentes en pédiatrie et se manifestent habituellement par une atteinte respiratoire, digestive ou oculaire. L'atteinte du système nerveux central est en revanche rare. Les larges études prospectives réalisées chez des adultes souffrant d'encéphalites n'ont pas retrouvé que l'adénovirus en était une étiologie. En revanche, deux études pédiatriques trouvaient une atteinte neurologique dans 3 à 5 % des cas d'enfants présentant une infection à adénovirus.

Le but de ce travail canadien était de mieux caractériser l'atteinte neurologique en rapport avec une infection à adénovirus chez les enfants immunocompétents. Les enfants âgés de 1 mois à 18 ans, pris en charge entre janvier 2000 et décembre 2016, qui ont présenté des symptômes neurologiques dans le cadre d'une infection à adénovirus, ont été identifiés à partir de 3 sources : le registre de microbiologie et celui des encéphalites de l'hôpital pour enfants de Toronto et une revue systématique de la littérature. Pour être inclus, les enfants devaient avoir une PCR adénovirus positive au niveau d'un prélèvement stérile ou non et une atteinte neurologique.

L'analyse combinée des résultats a permis d'identifier 48 enfants avec une atteinte du système nerveux central dans le cadre d'une infection à adénovirus, 38 cas dans la littérature et 10 à l'hôpital pédiatrique de Toronto. Les symptômes neurologiques retrouvés étaient des troubles de la conscience et/ou des convulsions et/ou une méningite et/ou des déficits focaux. L'âge moyen au diagnostic des enfants était de 2 ans (1,3-5,3), 19 (40 %) étaient des filles.

La fièvre était présente dans 94 % des cas. Les symptômes associés les plus fréquents étaient une atteinte des voies respiratoires (48 %), des vomissements (22 %) et une diarrhée (19 %). Une pneumonie était diagnostiquée dans 50 % des cas. 40 % des enfants ont développé au cours de l'hospitalisation une hépatite et 15 % une coagulopathie. La détection du virus dans le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral n'était retrouvée que dans 15 % des cas. 21 % des enfants sont morts et 17 % ont eu des séquelles neurologiques irréversibles. En analyse univariée, le jeune âge, les convulsions, l'absence de méningisme et une coagulopathie étaient associés à un pronostic péjoratif. En analyse multivariée, seules les convulsions étaient significativement associées à une évolution défavorable.

Un sérotype était identifié dans 73 % des cas, le sérotype 7 était le plus fréquent. Le sérotype 3 était responsable d'encéphalopathies transitoires ou d'atteintes modérées, alors que le sérotype 2 entraînait des maladies sévères.

Cette étude met en évidence que l'atteinte neurologique est relativement rare en cas d'infection à adénovirus chez l'enfant. Elle peut cependant toucher la population pédiatrique, principalement les enfants de moins de 5 ans immunocompétents. L'atteinte peut être modérée mais 38 % des enfants ont un pronostic défavorable, surtout lorsque des convulsions font partie du tableau clinique.

Infections à *Clostridium difficile* chez l'enfant : incidence et facteurs de risque

EL-MATARY W, NUGENT Z, YU BN *et al.* Trends and predictors of *Clostridium difficile* infection among children: a Canadian population-based study. *J Pediatr*, 2019;206:20-25.

La présence de la bactérie *Clostridium (C.) difficile* au sein du côlon est souvent le reflet d'une simple colonisation, responsable d'aucun symptôme. Son rôle pathogène, dû à la production de toxines, peut entraîner une diarrhée modérée mais également une colite pseudomembraneuse ou un mégacôlon toxique. La colonisation asymptomatique par *C. difficile* se fait dès les premiers mois de vie, avec une prévalence de colonisation de 73 % à 6 mois. La détection des souches de *C. difficile* toxigéniques ou non diminue rapidement au cours de la 2^e et 3^e année de vie, et à l'âge de 3 ans, *C. difficile* est détecté chez 0 à 3 % des enfants, sans signe clinique. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'incidence des infections à *C. difficile*, notamment chez l'enfant depuis quelques années, avec une sévérité de plus en plus importante. Certains travaux nord-américains ont retrouvé que le taux d'hospitalisation dû à l'infection avait doublé en dix ans.

Le but de ce travail était d'évaluer, dans une étude de population, la prévalence de l'infection à *C. difficile* chez des enfants de 2 à 17 ans entre 2005 et 2015 et de déterminer les facteurs de risque. Cette étude canadienne a été réalisée au Manitoba à partir de registres de santé et de l'unité de santé publique de surveillance des infections à *C. difficile*. Pour éviter de dépister les portages asymptomatiques, seules les selles liquides étaient acceptées pour la recherche des toxines. Les enfants de moins de 2 ans étaient exclus en raison d'une forte colonisation sans symptôme et d'une interprétation difficile des résultats à cet âge.

Sur la période d'observation, 277 enfants ont présenté une infection à *C. difficile* et ont été comparés à 1 314 enfants

contrôles appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Après exclusion des enfants de moins de 2 ans, 193 infections chez 162 enfants étaient observées. Les enfants avec et sans infection ont été suivis respectivement pendant 828 et 2 753 personnes-années. L'âge médian des enfants au diagnostic était de 10 ans. Les infections communautaires étaient les plus fréquentes (51 % des cas), suivies des infections contractées à l'hôpital (18,7 %) et des infections débutant avant 48 h d'hospitalisation chez des enfants hospitalisés préalablement moins de 4 semaines avant (15 %).

Il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'infection à *C. difficile* observés tout au long de la période étudiée. Le taux d'infection sur la période totale était de 7 pour 100 000 personnes-années (IC 95 % : 6-8), la prévalence de l'infection n'était pas significativement différente chez les filles et les garçons ($p = 0,32$). L'incidence variait en revanche selon l'âge, les taux diminuaient entre 2 et 12 ans et remontaient entre 13 et 17 ans (distribution en U).

Aucune colectomie n'a été réalisée dans cette cohorte. Les enfants avec une infection à *C. difficile* avaient plus souvent des consultations médicales par rapport aux contrôles (18 *versus* 2 %) et étaient plus souvent hospitalisés dans l'année précédant l'infection (39 *versus* 1 %). Les comorbidités associées à la survenue d'une infection à *C. difficile* par rapport aux contrôles étaient les maladies neurodégénératives ($p < 0,001$), les cardiopathies ($p = 0,02$), les maladies rénales et hépatiques ($p < 0,0001$), le diabète ($p < 0,0001$), les cancers

($p < 0,0001$), les maladies de Hirschsprung ($p < 0,001$) et les maladies inflammatoires intestinales chroniques ($p < 0,0001$). La récurrence des infections (entre 2 et 6) était responsable de 10,4 % des épisodes, 15 % des récurrences survenaient dans la tranche d'âge 13-17 ans *versus* 7 % pour les 2-12 ans ($p = 0,14$). Les facteurs indépendants de récurrence étaient principalement les cancers (HR = 3 ; IC 95 % : 1-8), le diabète (HR = 4 ; IC 95 % : 1-21), les maladies neurodégénératives (HR = 8 ; IC 95 % : 2-37) et la prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédents l'infection.

Ce travail, exclusivement pédiatrique et excluant les enfants de moins de 2 ans généralement asymptomatiques, ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence des infections à *C. difficile* au cours des 10 dernières années. Cette étude de population permet de mettre en évidence que les infections communautaires sont plus fréquentes. Les récurrences sont principalement observées en cas de pathologies sous-jacentes.



J. LEMALE

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



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

Les applications pour téléphones mobiles au cours des maladies chroniques: de la rhinite à d'autres affections allergiques

Par G. Dutau

REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES

Confiance à tenir des enfants hyperactifs, agitateurs

Quand prescrire un dosage de la calprotectine fécale ?

Si les questions restent quand penser à une maladie auto-inflammatoire ?

BILLET DU MOIS



Plonger dans le paysage

Michel Serres perçoit dans le médecin d'aujourd'hui un être à deux têtes. L'une d'intelligence scientifique, soucieuse de compétence finalisée sur...



19 FÉVRIER 2019

Performances



17 JANVIER 2019

Et elle nous a dit merci



10 DÉCEMBRE 2018

Des mots et Démon: du jargon des mots



13 NOVEMBRE 2018

Quand je vois un enfant que je ne connais pas...

Retransmission EN DIFFÉRÉ

20th Journées Interactives de Réalités Pédiatriques

Symposium organisé par **Guyton & Nestlé Nutrition**

QUEL LIEN ENTRE INFECTIONS RESPIRATOIRES ET ALIMENTATION DU NOURRISSON ?

▶▶▶ Accédez aux vidéos ◀◀◀

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



L'abondance de Bifidobacterium dans les premières semaines de vie influence-t-elle la réponse aux vaccins à l'âge de 2 ans ?

Huda MN, Ahmad SM, Alam MJ et al. Bifidobacterium abundance...



Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères et des lymphopénies T: l'expérience californienne de 2010 à 2017

Amatuni GS, Currier RJ, Church JA et al. Newborn screening...



ARCHIVES NUMEROS >

