

■ Analyse bibliographique

L'initiation d'un traitement par statines dès l'enfance réduit-elle le risque cardiovasculaire à l'âge adulte des patients présentant une hypercholestérolémie familiale ?

LUIRINK IK, WIEGMAN A, KUSTERS DM *et al.* 20-Years follow-up statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2019;318:1547-1556.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, responsable d'anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Les mutations les plus courantes touchent le récepteur du LDL-cholestérol (LDL-C), ce qui entraîne une diminution de la captation cellulaire de cette lipoprotéine. Ainsi, des taux élevés de LDL-C sont observés dès la naissance et ces patients sont exposés à des accidents cardiovasculaires prématurés. Les statines sont les traitements de choix, les changements de la morphologie et de la fonction des artères étant constatés dès l'enfance, les différentes sociétés savantes internationales s'accordent pour indiquer l'initiation du traitement dès l'âge de 8-10 ans. Si les statines sont efficaces pour diminuer les taux de LDL-C chez l'enfant, les données manquent pour savoir si un traitement débuté dans l'enfance a un impact sur la survenue d'accidents cardiovasculaires à l'âge adulte.

Le but de ce travail était d'évaluer la progression de l'athérosclérose et les complications cliniques de patients avec une HF ayant débuté un traitement par statines dans l'enfance, et de les comparer à leur fratrie sans HF et à leurs parents avec HF traités par statines à partir de l'âge adulte.

Entre 1997 et 1999, 214 enfants avec une HF génétiquement prouvée ont participé à un essai sur l'efficacité de la pravastatine, 95 enfants sans HF issus des fratries servaient de groupe contrôle. Des données sur leurs bilans lipidiques et l'épaisseur de leur intima-média étaient colligées, de même que les événements cardiovasculaires et les éventuels décès chez leurs parents atteints d'HF. Vingt ans plus tard, ces patients ont été recontactés pour une évaluation clinique, une mesure de l'épaisseur intima-média et un bilan lipidique.

Sur la cohorte initiale de 214 enfants, un est décédé d'une cause accidentelle. Sur les 213 patients avec HF restants et sur les 95 de la fratrie, seul 11 (5 %) et 6 (6 %) patients respectivement n'ont pas répondu. Le suivi moyen était de 18 ans (15-21) avec un âge moyen lors de l'évaluation de $31,6 \pm 3,2$ ans pour le groupe HF et 31 ± 3 ans pour le groupe contrôle. Dans le groupe HF, le traitement par statines avait été débuté en moyenne à $14 \pm 3,1$ ans, 146 (79 %) patients utilisaient encore un traitement hypolipidémiant lors du suivi. Ce traitement avait été bien toléré chez tous les patients sauf 4 qui l'avaient arrêté pour des effets secondaires minimes. Les traitements par

statines ayant été introduits en 1988, les 156 parents avec HF avaient débuté ce traitement en moyenne à 32 ± 3 ans (20-51). Chez les patients avec HF, le LDL-C moyen lors du suivi était de $160 \pm 72,6$ versus 121 ± 37 mg/L dans le groupe contrôle. Ces taux avaient diminué de 32 % et augmenté de 24 % par rapport au statut initial dans le groupe HF et contrôle respectivement.

Dans l'essai initial, les enfants avec HF avaient une épaisseur intima-média supérieure à leur fratrie non atteinte avec une différence moyenne ajustée à l'âge et au sexe de 0,012 mm (IC 95 % : 0,002 à 0,021). Après 20 ans de suivi, l'épaisseur moyenne était de 0,555 mm dans le groupe HF et de 0,551 mm dans le groupe contrôle après ajustement sur l'âge, le sexe, la tension artérielle, soit une différence moyenne de 0,008 mm. Au cours du suivi, la progression moyenne de l'épaisseur intima-média était de 0,0056 mm dans le groupe HF et 0,0057 mm dans le groupe contrôle.

Sur les 203 patients avec HF dont l'histoire médicale était connue, un seul a présenté un angor à 28,6 ans, le traitement par statines avait été arrêté après l'essai initial. Sur les 156 parents avec HF, 41 (26 %) ont présenté un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor) avant 40 ans sans différence selon le statut tabagique. Ainsi, à 39 ans, la survie sans événement cardiovasculaire dans le groupe HF traité dès l'enfance était de 99 versus 74 % chez leurs parents traités à partir de l'âge adulte. Avant 40 ans, aucun décès n'est survenu dans le groupe HF avec un traitement précoce versus 11 % chez leurs parents.

Cette étude observationnelle avec suivi à 20 ans, dont les biais environnementaux sont limités par l'étude de patients de même famille, met en évidence qu'en cas d'HF, un traitement par statines initié dès l'enfance réduit la progression de l'épaisseur intima-média et le risque d'accidents cardiovasculaires précoces à l'âge adulte par rapport à une population dont le traitement a été débuté à l'âge adulte.

■ Paralysie flasque aiguë : quelles étiologies rechercher ?

AYERS T, LOPEZ A, LEE A *et al.* Acute flaccid myelitis in the United States: 2015-2017. *Pediatrics*, 2019;144 [in press].

Jusqu'à la fin des années 1950, le poliovirus était une cause commune de paralysie flasque aiguë (PFA) avec environ 15 000 cas annuels aux États-Unis. Cet agent pathogène peut, en effet, créer une inflammation aiguë des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière (substance grise). La généralisation de la vaccination contre le poliovirus a fait disparaître les cas de PFA dus à ce virus. Cependant, de véritables

formes de PFA ont été décrites dans les années 1990 et 2010 secondaires à d'autres virus de type entérovirus et coxsackie virus. Suite à une épidémie en 2014 au Colorado, les autorités sanitaires américaines ont redéfini la PFA comme une faiblesse soudaine des membres avec des lésions de la substance grise de la moelle épinière sur l'IRM survenant chez des jeunes de moins de 21 ans.

Le but de ce travail était de décrire les cas de PFA survenus aux États-Unis entre 2015 et 2017 dans leur présentation clinique, biologique, radiologique et de rechercher des agents pathogènes potentiellement responsables.

Durant la période d'étude, tous les patients présentant une hypotonie aiguë des membres subissaient une IRM et/ou une ponction lombaire. Les cas de PFA étaient confirmés si l'IRM retrouvait au moins une lésion de la substance grise de la moelle épinière couvrant au moins un segment vertébral. Les cas étaient probables si le liquide céphalorachidien (LCR) présentait plus de 5 éléments/mm³. Pour la recherche étiologique, des agents infectieux étaient recherchés par PCR dans des sites stériles (sang, LCR) ou non stériles (nasopharynx, oropharynx, selles).

Au cours de la période étudiée, 305 enfants ont été suspects de PFA, 193 cas ont été confirmés, avec un maximum d'épisodes en 2016. L'incidence annuelle était de 0,71 par million d'enfants de moins de 21 ans. La majorité des patients était des garçons (61 %), l'âge médian au diagnostic était de 6 ans (3 mois-21 ans). Dans 61 % des cas, la PFA survenait entre les mois d'août et novembre. 83 % des patients avaient de la fièvre, une toux, une rhinorrhée et/ou de la diarrhée dans les 5 jours ayant précédé l'hypotonie. 1 ou 2 membres étaient atteints chez 55 % des enfants et 3 ou 4 dans 45 % des cas. 79 %

des enfants avaient au moins une atteinte d'un membre supérieur. Au diagnostic de l'hypotonie, 33 % avaient une atteinte des paires crâniennes, 36 % une tétraplégie, 28 % une altération de la conscience et 33 % avaient besoin d'une assistance ventilatoire. Un patient est décédé à 21 ans dans un contexte de méningoencéphalite.

Sur les IRM cérébro-médullaires, les lésions se trouvaient dans 80 % des cas au niveau de la moelle épinière cervicale. Les résultats du LCR étaient disponibles chez 183 patients (95 %), une pléiocytose était notée dans 81 % des cas avec une prédominance de lymphocytes et un taux moyen de 75 éléments/mL, les taux médians de protéinorachie et glycorachie étaient de 47 mg/dL et 60 mg/dL respectivement. Dans 42 % des cas, un agent pathogène était mis en évidence dans un site non stérile (entérovirus, coxsackie virus, parechovirus, rhinovirus, mycoplasme) et dans 10 % des cas dans un site stérile (coxsackie virus-A16, entérovirus-D68, adénovirus, EBV, HHV6, mycoplasme).

Ce travail met en évidence que les PFA sont des pathologies rares avec une variabilité de la sévérité clinique selon les cas. Les symptômes débutent principalement à la fin de l'été-début de l'automne par un syndrome viral. Les entérovirus sont les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés, notamment le sérotype D68.



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