

réalités

■ Mensuel
Novembre 2019

n° 235

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2019 ?



EFFERALGANMED®

PARACÉTAMOL

NOUVEAU

ILS ÉVOLUENT, NOUS AUSSI

HUGO 4 KG

CHLOÉ 10 KG

THOMAS 17 KG

LÉA 32 KG

Parce que les enfants grandissent, EFFERALGANMED® met à disposition une gamme complète pensée pour une administration facilitée.

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.⁽¹⁾
Le paracétamol a une place reconnue en 1^{ère} intention par la Haute Autorité de Santé.⁽²⁾

EFFERALGANMED® est non soumis à prescription médicale et bénéficie d'un taux de remboursement à 65%.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet: <http://base-donnees-publique.medicaments.gov.fr>

1. Résumé des Caractéristiques des Produits EFFERALGANMED®
2. HAS - Avis de la Commission de la Transparence des produits DAFALGAN® et EFFERALGANMED®

En 2020, les JIRP
changent de lieu

NOUVEAU
LIEU!

21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

■ JEUDI 19 MARS 2020

**ALLERGOLOGIE PÉDIATRIQUE : ACTUALITÉS
SUR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES ET RESPIRATOIRES**

Concepteurs : Pr Thierry LAMIREAU, Dr Bertrand DELAISI

■ VENDREDI 20 MARS 2020

DÉPISTAGES

Concepteur : Pr David DA FONSECA

19 et 20 mars 2020

PALAIS DES CONGRÈS DE BORDEAUX



JEUDI 19 MARS 2020

TITRE DU DPC :

ALLERGOLOGIE PÉDIATRIQUE : ACTUALITÉS SUR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES ET RESPIRATOIRESConcepteurs : **Pr Thierry LAMIREAU, Dr Bertrand DELAISI**

Valorisable au titre DPC sous réserve de sa publication

Session de DPC organisée par la SAS-VFL N° 5249

N° 52492000049 – sous réserve de sa validation



AMPHITHÉÂTRE A – SALLE SPÉCIFIQUE DPC

09 h 00-12 h 30 : Mises au point en allergo-pédiatrie

9 h 00

-

12 h 30

DPC 1

- Les nouvelles formes d'allergie alimentaire : infiltrations éosinophiliques, SEIPA et autres formes non IgE-médiées
- Induction de tolérance : par quelle voie, pour qui, quand et comment ?
- Les fausses allergies : comment ne pas se tromper ?
- Développement de l'allergie : peut-on agir ?

14 h 00-17 h 45 : Questions flash

14 h 00

-

17 h 45

DPC 1

- Comment apprendre aux patients allergiques à bien lire les étiquetages ?
- Comment réintroduire les protéines du lait de vache en pratique de ville ?
- Stylos injecteurs d'adrénaline : comment bien les utiliser ?
- Le nouveau PAI pour allergie alimentaire : opposable à tout établissement ?
- Quand et comment réaliser un bilan allergologique chez l'enfant asthmatique ?
- Désensibilisation aux allergènes respiratoires : quel niveau de preuve ?
- Prévention de l'allergie chez le nouveau-né à risque : lait HA, hydrolysé poussé, acides aminés ou lait standard, lequel choisir ?
- Pourquoi les IPP augmentent-ils le risque d'allergie alimentaire ?
- Pourquoi des rectorragies chez un nourrisson ne révèlent-elles pas une APLV dans la majorité des cas ?
- Allergie aux colorants : quand l'évoquer ?
- Peut-on demander un dosage d'IgE spécifiques recombinantes avant une consultation spécialisée en allergologie ?
- Quand doit-on redouter la conversion en forme IgE-médiée d'une allergie initialement non IgE-médiée ?

17 h 45-18 h 30 – Table ronde

VENDREDI 20 MARS 2020

DÉPISTAGES

Concepteur : Pr David DA FONSECA



Mises au point interactives

9 h 00

–

12 h 30

- Nouvelle organisation du dépistage néonatal : quels enjeux ?
- Dépistage de l'autisme : comment être efficace sans être excessif ?
- Dépistage précoce des "dys"
- Dépistage de masse des prédispositions génétiques : des repères pour gérer

Questions flash

14 h 00

–

17 h 30

- Dépistage visuel en cabinet de pédiatrie : le réfractomètre est-il indispensable ?
- Dépistage des troubles visuels : quand adresser au spécialiste ?
- Y-a-t-il un intérêt à dépister précocement des troubles orthodontiques ?
- Quand et comment dépister les conséquences d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire ?
- Dépistage des troubles auditifs en maternité : quels progrès et quelles perspectives ?
- Dépistage des troubles auditifs en cabinet de ville : quels outils ?
- Dépistage de la luxation congénitale de hanche : où en est-on ?
- Dos douloureux : organique ou fonctionnel ?
- Quand penser à un trouble neurologique devant une anomalie orthopédique ?
- Refus scolaire : que faire ?
- Faut-il tracer les courbes d'IMC pour dépister précocement l'obésité ?
- Dépistage de l'hypercholestérolémie : généralisé ou ciblé ?

Questions aux experts

17 h 30

–

18 h 00

L'animateur modère la table ronde réunissant tous les experts de cette journée afin de répondre aux questions des participants qui seraient restées en suspens.

VACCINÉS contre la MÉNINGITE B



Des **1^{ers} SOURIRES** aux
1^{ers} RENDEZ VOUS



BEXSERO

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

Le seul vaccin contre le méningocoque B à partir de 2 mois**

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.⁽¹⁾

La vaccination par Bexsero est recommandée par le Haut Conseil de Santé Publique uniquement chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoque et dans les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (épidémies, grappes de cas).⁽²⁾

L'utilisation du vaccin Bexsero dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France n'est pas recommandée et pas remboursable.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Avant de prescrire, consultez le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales sur www.solidarites-sante.gouv.fr/

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Département
Information et
Accueil Médical

Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

* Prix décerné par un jury – ** À la date du 01/08/2019 – 1. RCP Bexsero – 2. Avis du HCSF relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero – 25 octobre 2013. www.hcsp.fr

■ Billet du mois

Le virtuose et l'enfant



A. BOURRILLON

Le grand concert de rentrée du Carnegie Hall doit être donné à New York par l'un des plus grands pianistes actuels, le chinois Lang Lang. Mais la main gauche du virtuose a perdu toute sensibilité. Aucun autre grand artiste n'a pu le remplacer.

Le soir prévu du concert, c'est un enfant, l'un des élèves privilégiés de sa prestigieuse fondation, qui viendra s'asseoir auprès du Maître. L'enfant sera la main gauche du pianiste. Et ce fut un triomphe.

Lang Lang commentait récemment, à la télévision, sa vision (et le terme est ici bien approprié) de l'abord du "clavier bien tempéré" de Bach. *"Avant d'attaquer une pièce, il faut que je sache quelle couleur je vais mettre dans cette pièce. Une couleur toute simple au début. Et puis, progressivement, de nouvelles couleurs. Un paysage va apparaître. Je respire avec la musique. L'émotion s'installe. Au-delà, nous atteignons progressivement des espaces beaucoup plus larges encore : ceux que nous attendions sans le savoir vraiment. On y arrive. On se retourne. Et cela continue encore... Et nous revenons au point de départ..."*

Le "clavier bien tempéré" associé à l'extrême technique qu'il exige une approche "poétique", tout aussi précieuse : l'art du prélude et de la fugue. Le prélude ou comment organiser l'invention et la fugue ou comment *animer* la rigueur.

C'est ensemble que le virtuose et l'enfant ont pu animer pour un soir la rigueur dans l'imagination et l'imagination dans la rigueur. Des couleurs, des paysages, des émotions nées d'une virtuosité technique. Singulière et plurielle.

Et puis, ils se sont retournés.

Un moment d'éternité...

Nimenrix®

Vaccin méningococcique conjugué
des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

Nimenrix® est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y¹

Nimenrix® doit être utilisé selon les recommandations officielles¹



**UNE PROTECTION
CONTRE
4 SÉROGROUPES
DE NEISSERIA
MENINGITIDIS¹**

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle la liste des personnes qui relèvent d'une vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A, C, Y, W₁₃₅²

Population recommandée remboursable à 65 % par la sécurité sociale, à partir de 12 mois :

❖ Les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
- celles qui sont porteuses d'un déficit en properdine ;
- ou celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

❖ Pour cette population, le HCSP recommande qu'une vaccination de rappel tétravalente ACYW conjuguée soit effectuée tous les 5 ans.*³

Population recommandée non remboursable :

❖ Les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;

❖ Les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W₁₃₅ :

- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y, ou W₁₃₅ (la vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index) ;
- ou se rendant dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W₁₃₅, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.

❖ **La vaccination est obligatoire** pour l'obtention des visas pour le pèlerinage en Arabie Saoudite⁴ (pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah)). La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.

* Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin conjugué monovalent C ou avec un vaccin conjugué tétravalent ACYW.⁵

Liste I

Collect.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



1. Résumé des Caractéristiques du Produit NIMENRIX®.
2. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique, relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W₁₃₅ NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. 12 juillet 2012.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. 9 décembre 2016.
4. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018. BEH Hors-Série du 25 mai 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH/Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>. Consulté en mars 2019.
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019.



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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0122 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 4^e trimestre 2019



LE BILLET DU MOIS

- 7** Le virtuose et l'enfant
A. Bourrillon

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2019 ?

- 11** Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?
P. Tounian
- 16** Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?
N. Leboulanger
- 20** Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier
- 25** Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?
J. Lemale
- 32** Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?
G. Dutau
- 39** Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?
M. Viorrain, C.-E. Fournier, O. Revol
- 45** Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?
J. Pautrat
- 52** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?
H. Aubert

UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 58** Le méningocoque
F. Caron

ACTUALITÉS

- 64** Actualités dans l'accueil des enfants avec une allergie alimentaire en milieu scolaire
G. Pouessel et le groupe de travail "Allergie en milieu scolaire" de la Société Française d'Allergologie

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 66** 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 ?

Paralysie flasque aiguë :
quelles étiologies rechercher ?
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 24.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

Le goût de bien grandir*

La FAA¹ de croissance
reconnue pour son goût²
pour vos petits patients APLV³ de plus de 1 an



Adaptée aux besoins nutritionnels spécifiques de croissance⁴



Un meilleur goût⁵



3 saveurs pour plus de diversité

Peut être utilisé comme seule source d'alimentation. DADFMS (Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales) Sous contrôle médical

* Sorensen K et al (2017). Longitudinal study shows improved nutrient intakes and growth with an amino acid formula for children age >1 years with cow's milk allergy and related conditions. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 72, 523.

1. FAA : Formule d'Acides Aminés

2. Page 8/29 du rapport d'analyse sensorielle réalisée sur un panel de parents et de professionnels de santé - Healthcare Research Worldwide (HRW) (2016). Neocate Junior Product Test UK Sensory Claim Study Research protocol and supporting document for claims. 93% des 55 professionnels de santé (Pédiatres, Diététiciens et Gastro pédiatres) et 94% des 36 parents d'enfants APLV participants à l'étude ont préféré le goût de Neocate Junior vs. 2 autres formules d'acides aminés indiquées pour les enfants de plus de 1 an lors de tests de goût à l'aveugle.

3. APLV : Allergiques aux Protéines de Lait de Vache

4. Des enfants APLV sous régime d'éviction.

5. Formule retravaillée : encapsulation du fer et augmentation de la teneur en antioxydants notamment.



I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?

Plusieurs recommandations institutionnelles ou de sociétés savantes ont été publiées au cours de l'année 2019. Nous les rapporterons et les analyserons. D'autres publications intéressantes portant sur des domaines nutritionnels variés seront également commentées. Cette année encore, la nutrition pédiatrique a réservé des surprises.

Recommandations sur l'alimentation de l'enfant de 0 à 17 ans

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a publié des recommandations concernant l'alimentation de l'enfant de 0 à 17 ans [1, 2]. Si certaines sont justifiées, d'autres sont surprenantes et méritent d'être discutées.

1. Alimentation spécifique du nourrisson

L'importance d'une évolution des textures pour prévenir les troubles de l'oralité est justement soulignée. L'introduction des textures non lisses (alimentation moulinée et non mixée) dès 8 mois est effectivement nécessaire pour prévenir le refus des morceaux fréquemment constaté en pédiatrie. L'Anses rappelle également qu'une introduction entre 4 et 6 mois de certains aliments à fort potentiel allergisant, comme l'arachide et l'œuf, est recommandée pour réduire le risque d'allergie ultérieur.

Elle insiste également sur la nécessité de faire découvrir une grande diversité d'aliments en début de diversification

dans le but d'accroître le répertoire alimentaire ultérieur de l'enfant. Même si les travaux soutenant cette théorie sont nécessairement biaisés compte tenu de leur caractère ouvert, il n'y a aucun risque à adopter une telle attitude qui peut donc être encouragée.

En revanche, un lien est évoqué entre l'âge de la diversification et le risque ultérieur d'obésité et d'infections. Aucune étude sérieuse ne soutient cette affirmation. L'Anses insiste aussi beaucoup sur le respect des signaux de faim et de satiété du nourrisson pour vraisemblablement éviter de faire le lit d'une obésité ultérieure. Tout pédiatre de terrain connaît d'une part les parfaites capacités de régulation des nourrissons qui s'arrêtent de manger dès qu'ils n'ont plus faim, et d'autre part que le forcing alimentaire mène à une anorexie d'opposition et non une obésité. De tels messages témoignent d'un manque manifeste de pratique pédiatrique de leurs auteurs.

2. Apports en calcium

Les produits laitiers sont très justement présentés comme étant le levier le plus pertinent pour assurer les besoins en calcium. Mais pour les enfants n'en consommant pas assez, les alternatives suivantes sont proposées : eaux minérales riches en calcium, légumes à feuilles et légumineuses [2].

Si certaines eaux au contenu calcique important constituent effectivement une alternative envisageable, notamment pour les adolescents, suggérer la possibilité de remplacer les produits laitiers par des végétaux est très discutable.



P. TOUNIAN
Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Si quelques végétaux sont riches en calcium, la quantité à ingérer est telle pour assurer les importants besoins en calcium que les proposer en alternatives est utopique. Pour satisfaire la totalité de ses besoins, un adolescent devrait ainsi ingérer quotidiennement 1,7 kg de choux cuits, 2,2 kg de brocolis cuits, 4,3 kg d'épinards cuits ou 5,6 kg de haricots secs !

De telles suggestions sont préjudiciables car elles pourraient laisser croire qu'un régime végétalien est susceptible d'assurer convenablement les besoins en calcium, alors qu'il expose au contraire à un risque accru de fractures [3]. Une supplémentation en calcium aurait dû plutôt être proposée aux enfants ne consommant pas assez de produits laitiers [4].

3. Apports en fer

Là encore, on soulignera l'importance légitime accordée à la consommation de produits carnés pour assurer les besoins en fer, mais il est regrettable que la limitation de la consommation de viande rouge soit mentionnée et que des

I L'année pédiatrique

alternatives végétales irréalisables soient proposées [2].

Les effets potentiellement cancérigènes de la viande rouge et/ou transformée ont été évoqués ces dernières années. Il s'agissait d'études purement observationnelles avec de nombreux facteurs confondants difficiles à extraire par les analyses statistiques. Les biais méthodologiques de ces travaux qui altèrent sérieusement leur crédibilité ont d'ailleurs été tout récemment dénoncés [5]. De surcroît, cet effet délétère a seulement été trouvé chez l'adulte. En effet, les rares études sérieuses montrent l'absence de lien entre la consommation de produits carnés à l'adolescence et le risque ultérieur de cancer, notamment colique [6, 7]. Toutes ne sont d'ailleurs pas citées dans le rapport. Il est dommageable d'entretenir ce mythe qui contribue à faire progresser les régimes déviants sans viande dont les conséquences délétères sont constatées chaque jour par les pédiatres. Quant aux alternatives végétales suggérées, elles sont une nouvelle fois inapplicables en pratique, les volumes de végétaux à ingérer étant bien trop importants, surtout pour des enfants et des adolescents [8].

De manière surprenante, les dernières recommandations de la Société Française de Pédiatrie ne sont pas reprises. On les rappellera : dès l'arrêt du lait de croissance (3-6 ans, voire plus), un enfant doit consommer 2 produits carnés quotidiens pour assurer ses besoins en fer jusqu'à la fin de la croissance [8].

4. Apports en sodium

Une limitation conséquente des apports en sodium est recommandée afin d'acquiescer dès le plus jeune âge de bonnes habitudes alimentaires et indirectement réduire les risques ultérieurs d'hypertension artérielle (HTA). Si un ajout excessif de sel dans les plats ne saurait être encouragé, la limitation draconienne suggérée ici est de toute évidence scientifiquement injustifiée.

Si une seule étude très ancienne et jamais confirmée a montré un lien entre les apports en sodium au cours des premiers mois de vie et le niveau de pression artérielle à l'âge de 15 ans [9], aucun travail n'a jamais démontré qu'un apport excessif de sodium au cours des premières années de vie favorisait l'apparition ultérieure d'une HTA. Quant au risque d'augmenter l'appétence ultérieure pour la saveur salée par des apports excessifs en sodium au cours des premiers mois de vie, les auteurs signalent eux-mêmes qu'il n'a jamais été démontré [2]!

À une époque où les peurs alimentaires prennent le pas sur le plaisir culinaire, entretenir certaines peurs injustifiées au lieu de favoriser l'utilisation raisonnée du rehausseur de goût que représente le sel est regrettable.

5. Apports en sucres

Une véritable phobie du sucre se dégage de ces rapports. Boissons sucrées, pâtisseries, biscuits, chocolat, produits avec sucre ajouté doivent être quasiment bannis du répertoire alimentaire des enfants, et ceci dès le plus jeune âge, afin de favoriser des habitudes alimentaires "saines" et combattre ce fléau que représente l'obésité. Si, comme tous les excès, celui en sucres doit bien sûr être découragé afin d'éviter de déséquilibrer l'alimentation et conduire ainsi à des carences nutritionnelles, les recommandations extrémistes de ces rapports ne sont pas scientifiquement justifiées.

Comme le signalent d'ailleurs les auteurs de ce rapport, aucune étude n'a jamais démontré de lien entre consommation excessive de produits sucrés durant l'enfance et risques ultérieurs d'obésité ou d'appétence accrue pour le goût sucré [2].

Les auteurs sombrent ici dans la croyance populaire actuelle qui attribue au sucre des maux dont il n'est pas responsable. L'utilisation répétée de la notion d'alimentation "saine" propre aux revues

grand public était ce constat. Si une nouvelle fois des apports excessifs de produits sucrés doivent être évités, surtout entre ou au début des repas, leur bannissement n'est non seulement pas scientifiquement justifié mais il témoigne d'une rigidité de raisonnement incompatible avec l'exercice de la pédiatrie de terrain. On encourage ici encore les peurs irraisonnées aux dépens du plaisir gustatif.

6. Aucun pédiatre parmi les auteurs

À une époque où les recommandations institutionnelles sont de plus en plus contestées, comment peut-on imaginer que celles destinées aux enfants et aux adolescents puissent avoir été élaborées sans aucun pédiatre parmi les auteurs ? C'est pourtant le cas pour celles-ci ! Pire encore, la grande majorité des signataires de ces documents ne sont même pas médecins. On comprend mieux les incohérences avec la pratique de terrain que nous avons soulignées...

Recommandations pour les régimes végétaliens en pédiatrie

La société savante de nutrition pédiatrique (Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, GFHGNP) a publié des recommandations pour prévenir les inéluctables carences nutritionnelles auxquelles s'exposent les enfants et adolescents ayant adopté un régime végétalien [4]. L'exclusion de tout aliment d'origine animale conduit à des carences en de nombreux nutriments.

La carence en vitamine B12 est constante dans la mesure où on ne la trouve que dans le monde animal. La supplémentation doit donc être systématique. La carence en calcium est très fréquente car il est presque impossible d'en assurer les besoins sans consommer de produits laitiers. Des compléments calciques sont donc le plus souvent nécessaires, avec une majoration de la supplémentation en

vitamine D pour en faciliter l'absorption. La carence en fer n'est pas systématique car, dans la mesure où elle entraîne rapidement des symptômes cliniques, il est probable que seuls les enfants absorbant de manière anormalement élevée le fer végétal n'abandonnent pas rapidement ce type de régime. Les carences potentielles en acide docosahexaénoïque, un acide gras conditionnellement essentiel presque uniquement apporté par les produits de la mer et pour lequel un apport minimum est recommandé de 0 à 18 ans, et en zinc, principalement contenu dans les produits carnés, doivent également être prévenues par des suppléments.

Chez le nourrisson, la consommation d'un volume suffisant d'une formule infantile d'hydrolysat de riz suffit à assurer l'ensemble des besoins nutritionnels. On notera enfin que, contrairement à une idée répandue, il n'y a pas de carences protéiques chez les végétaliens, excepté les nourrissons alimentés par une boisson végétale inadaptée.

Le **tableau 1** résume les recommandations concernant les suppléments nutritionnelles dont les végétaliens ont besoin.

Cet article souligne également l'inquiétude que soulève la dangereuse progression du végétalisme chez l'enfant. Depuis le 4 novembre 2019, la loi Égalim impose un menu végétarien (sans viande ni poisson) par semaine dans les cantines scolaires. Si ce seul repas hebdomadaire sans viande ne va bien sûr pas déséquilibrer l'alimentation, sa portée éducative est en revanche dramatique. Elle laisse ainsi penser que les enfants doivent réduire leur consommation de viande alors que les experts de la Société Française de Pédiatrie recommandent l'inverse [8]. Nous déplorons que certains politiques bafouent la Science en imposant leurs idées décadentes et sans aucune justification scientifique au détriment de la santé des enfants.

	Posologie
Vitamine B12	5 µg/j (< 3 ans), 25 µg/j (4-10 ans) et 50 µg/j (> 11 ans)
Calcium	250 à 1000 mg/j (selon l'âge et les autres apports)
Vitamine D	100 000 UI tous les 3 mois
Fer	2-3 mg/kg/j si ferritinémie basse
DHA	100 mg/j de micro-algues riches en DHA
Zinc	1 mg/kg/j si déficit

Tableau 1 : Supplémentations nutritionnelles recommandées chez les enfants végétaliens [4]. DHA: acide docosahexaénoïque.

Biberons de compléments à la maternité et allergie aux protéines du lait de vache ultérieure chez les nouveau-nés allaités

On sait depuis longtemps que l'ingestion de biberons de compléments contenant des protéines du lait de vache (PLV) entières au cours des tout premiers jours de vie chez des nouveau-nés destinés à être exclusivement allaités augmente le risque ultérieur d'allergie aux PLV. C'est ce que les Anglo-Saxons appellent *the dangerous bottle*. Cette évidence est pourtant encore contestée par certains néonatalogistes.

Un nouveau travail confirme ces données [10]. 312 nouveau-nés allaités ont été randomisés pour recevoir au cours des 3 premiers jours de vie, soit une formule avec PLV entières (groupe PLV), soit une formule à base d'acides aminés libres ou aucun complément (groupe sans PLV). La sensibilisation aux PLV (IgE spécifiques $\geq 0,35$) au cours des 2 premières années de vie était significativement plus importante dans le groupe PLV (32,2 % vs 16,8 %). Il en était de même pour l'allergie aux PLV (6,6 % vs 0,7 %). Les auteurs concluent donc que l'ingestion de PLV entières au cours des 3 premiers jours de vie chez les nouveau-nés allaités augmente le risque ultérieur de sensibilisation et d'allergie aux PLV et étayent ainsi la théorie de la *dangerous bottle*.

Intérêt et tolérance des statines

Depuis que quelques collègues en manque de reconnaissance ont contesté l'intérêt et l'innocuité des statines chez l'adulte, beaucoup de parents s'inquiètent lorsque des statines sont prescrites à leur enfant atteint d'hypercholestérolémie familiale (HCF). Deux travaux ont confirmé l'intérêt et la bonne tolérance des statines chez l'enfant.

Un travail prospectif sur 20 ans a montré que la progression de l'épaisseur intima-média carotidienne, reflet de l'existence d'une plaque athéromateuse locale, était identique chez les 214 patients atteints d'HCF et traités depuis l'enfance par des statines et les 95 membres de leur fratrie indemnes de dyslipidémie [11]. Il a également montré qu'à l'âge de 39 ans, l'incidence cumulée d'accidents cardiovasculaires et de décès d'origine cardiovasculaire était moins importante chez les patients traités depuis l'enfance par des statines que chez leur parent atteint (1 % vs 26 % et 0 % vs 7 %, respectivement) [11].

Une autre étude ayant suivi prospectivement 131 enfants atteints d'HCF et traités par statines pendant une durée médiane de 4 ans a montré que l'incidence des effets indésirables, le plus souvent mineurs, était faible (18,4 %) et surtout qu'aucun d'entre eux n'avait entraîné un arrêt des statines, seul un changement de

I L'année pédiatrique

statines ayant permis la disparition des effets secondaires a été nécessaire dans 7 cas [12].

Ces 2 travaux confirment l'efficacité dans la prévention à long terme des événements cardiovasculaires et la bonne tolérance des statines chez l'enfant.

Obésité de l'enfant : des confirmations

Il n'y a pas eu de publications révolutionnaires en matière d'obésité de l'enfant, mais certaines notions déjà connues, bien qu'encore contestées pour certaines d'entre-elles, ont été confirmées.

La plus grande susceptibilité des enfants obèses à souffrir de carence en fer [13] et en vitamine D [14] a été rappelée.

Le gouvernement actuel a, comme les précédents, lancé un plan de prévention de l'obésité de l'enfant en proposant des méthodes largement éculées qui ont montré leur totale inefficacité depuis des décennies (éducation alimentaire précoce, mission "Retrouve ton cap", Nutriscore, lutte contre la publicité pour les aliments "non recommandés"). Pourtant, une étude randomisée multicentrique française a confirmé que la prévention de l'obésité débutée dès la grossesse était inefficace. Une éducation nutritionnelle préventive a été mise en place dès le troisième mois de grossesse chez 132 mères en surcharge pondérale (IMC > 25). À l'âge de 2 ans, il n'y avait pas de différence de corpulence entre les enfants des mères ayant bénéficié de ces mesures préventives et les enfants d'un groupe témoin dont les mères n'avaient bénéficié d'aucune action préventive [15].

De plus, une étude australienne a rappelé le coût colossal de la prévention de l'obésité de l'enfant pour un résultat ridicule [16]. Ce travail a analysé les actions de prévention de l'obésité des enfants de 5 à 18 ans en Australie. Les auteurs se réjouissent d'une efficacité globale de

ces interventions car elles se traduisent par une diminution moyenne du Z-score de l'IMC de 0,07. Si la différence est statistiquement significative, le résultat est cliniquement insignifiant. En effet, pour un garçon de 11 ans pesant 33,3 kg et mesurant 140,5 cm (poids et taille médians à cet âge), cela correspond à une perte de 230 g, soit 0,7 % du poids ! Un tel résultat devient scandaleux quand on sait que le coût de ces mesures a été évalué à 426 millions de dollars australiens, soit environ 265 millions d'euros. Les auteurs admettent qu'un tel rendement soulève de sérieuses interrogations.

Il faut arrêter cette gabegie d'argent public et réorienter les fonds vers une meilleure information du public sur les causes réelles de l'obésité pédiatrique (prédisposition génétique) et vers la recherche. C'est cette dernière qui apportera les solutions thérapeutiques efficaces comme l'a montré en fin d'année dernière l'efficacité de la setmélanotide, un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines, chez des sujets ayant une mutation du gène du récepteur de la leptine [17].

BIBLIOGRAPHIE

1. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans. Juin 2019.
2. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 4 à 17 ans. Juin 2019.
3. IGUACEL I, MIGUEL-BERGES ML, GOMEZ-BRUTON A *et al.* Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2019;77:1-18.
4. LEMALE J, MAS E, JUNG C *et al.* Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP). *Arch Pédiatr*, 2019;26:442-450.
5. CARROLL AE, DOHERTY TS. Meat consumption and health: food and thought. *Ann Intern Med*, 2019 (in press).
6. NIMPTSCH K, MALIK VS, FUNG TT *et al.* Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer*, 2014;134:2458-2467.
7. RUDER EH, THIÉBAUT AC, THOMPSON FE *et al.* Adolescent and mid-life diet: risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*, 2011;94:1607-1619.
8. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S23-5S31.
9. GELEJNSE JM, HOFMAN A, WITTEMAN JC *et al.* Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*, 1997;29:913-917.
10. URASHIMA M, MEZAWA H, OKUYAMA M *et al.* Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019 (in press).
11. LUIRINK IK, WIEGMAN A, KUSTERS DM *et al.* 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2019;381:1547-1556.
12. MAMANN N, LEMALE J, KARSENTY A *et al.* Intermediate-term efficacy and tolerance of statins in children. *J Pediatr*, 2019;210:161-165.
13. SYPES EE, PARKIN PC, BIRKEN CS *et al.* Higher body mass index is associated with iron deficiency in children 1 to 3 years of age. *J Pediatr*, 2019;207:198-204.
14. MIGLIACCIO S, DI NISIO A, MELE C *et al.* Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes*, 2019;9:20-31.
15. PARAT S, NÈGRE V, BAPTISTE A *et al.* Prenatal education of overweight or obese pregnant women to prevent childhood overweight (the ETOIG study): an open-label, randomized controlled trial. *Int J Obes*, 2019;43:362-373.
16. ANANTHAPAVAN J, NGUYEN PK, BOWE SJ *et al.* Cost-effectiveness of community-based childhood obesity prevention interventions in Australia. *Int J Obes*, 2019;43:1102-1112.
17. CLÉMENT K, BIERBERMANN H, FAROOQI IS *et al.* MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med*, 2018;24:551-555.

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



Chez McDonald's™, une offre variée pour répondre aux envies de chacun.

Des sources variées de protéines sont présentes dans notre offre

(poulet, boeuf, poisson, porc) ainsi que des alternatives végétariennes (oeufs, galettes panées de légumes, palets panés de chèvre).



Parmi les nombreux sandwiches qui constituent l'offre, le **McMuffin™** **Egg & Bacon** est composé d'un pain muffin toasté, d'une tranche de cheddar fondu, de bacon fumé au bois de hêtre et d'un oeuf issu de poules élevées en plein air, cassé et cuit en restaurant.

Préparées avec des galettes de blé, les recettes végétariennes ou carnées de nos McWrap™ changent tout au long de l'année pour répondre aux attentes des consommateurs.



En 2019, le **P'tit Wrap Veggie** a intégré le menu Happy Meal¹ pour offrir encore plus de variété aux enfants.

Alternatives gourmandes aux burgers, « Les Salades du Jour by McDonald's² » sont élaborées à partir d'ingrédients de qualité : Grana Padano et Fourme d'Ambert AOP, filets de poulet origine France, bacon fumé au bois de hêtre origine France.



Préparées et découpées **chaque jour sur place**, l'offre « Les Salades du jour by McDonald's² » est composée de 4 recettes savoureuses.

Parce que nous servons en moyenne 1,8 million de repas chaque jour en France, nous faisons le pari de la variété pour donner à chacun la possibilité de choisir un repas qui répond à ses envies. De la salade ou des légumes en accompagnement à la sélection, dans le menu Happy Meal, de certains ingrédients issus de l'agriculture biologique³, nous sommes engagés dans une démarche en faveur de la qualité, de la diversité et de l'amélioration nutritionnelle depuis près de 30 ans.

Commandez notre brochure dédiée aux professionnels de santé « Tout savoir sur l'offre McDonald's » à l'adresse : infnutrition@infomcdonalds.fr

1. Pour une durée limitée

2. Pour découvrir la liste des restaurants proposant la gamme « Les salades du jour by McDonald's », rendez-vous sur notre site internet: <https://www.mcdonalds.fr/produits/salades>

3. Le nectar de fruits bio et le bio à boire

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?

Papillomatose laryngotrachéale : un bénéfice collatéral de la vaccination contre le HPV ? Plaidoyer pour une vaccination universelle

La papillomatose laryngotrachéale est une pathologie relativement rare, touchant environ une personne sur 100 000, surtout des enfants ou des adolescents. Elle consiste en l'apparition et la croissance de papillomes bénins dans les voies aériennes supérieures, du nez aux bronches, même si l'atteinte laryngée est la plus fréquente (**fig. 1**). Ces papillomes sont liés à une infection par un papillomavirus humain (HPV) de sérotype 6, 11 ou plus rarement 16 ou 18. Les lésions sont d'abord obstructives et peuvent à ce titre menacer le pronostic vital. Elles ont également à long terme un potentiel de dégénération maligne. Si l'extension se poursuit vers le bas, une destruction du parenchyme pulmonaire est possible avec un risque d'insuffisance respiratoire. Enfin, des désobstructions et exérèses endoscopiques répétées



Fig. 1 : Larynx, vue endoscopique. Papillomes laryngés obstructifs.

étant souvent nécessaires, une fibrose laryngée peut apparaître et majorer l'obstruction.

Les HPV étant ubiquitaires, on ne connaît pas les mécanismes immunitaires qui font que très peu de sujets déclenchent la maladie alors que la plupart d'entre nous avons été et sommes régulièrement exposés à ces virus. Il n'y a pas de transmission interhumaine de la papillomatose laryngotrachéale.

Un traitement curatif de la maladie n'est pour l'instant pas disponible. À ce jour, la prise en charge est essentiellement chirurgicale et palliative, et seuls de rares traitements médicaux adjuvants ont démontré une efficacité modérée. L'administration du vaccin (préventif) anti-HPV couvrant les sérotypes responsables de la maladie a été proposée chez les malades, avec une efficacité variable. Un panel d'experts internationaux a tout de même validé cette indication de vaccination à visée curative chez les malades, même en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit.

En France, la vaccination préventive contre le HPV est proposée depuis 2007 aux jeunes filles de 11 à 14 ans, avec rattrapage possible jusqu'à 19 ans et une extension éventuelle aux sujets à risque entre 9 et 26 ans (sujets greffés, infectés par le VIH, homosexuels masculins). La couverture vaccinale actuelle est faible et décevante, de moins de 20 %, alors que la protection conférée par ce vaccin contre les cancers génitaux est considérable [1]. Peut-être mettra-t-on également en évidence à l'avenir une protection contre certains cancers de l'oropharynx, très liés au HPV.



N. LEBOULANGER

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades et Faculté Paris V René Descartes, PARIS.

Quoi qu'il en soit, d'autres pays ont choisi de pratiquer une vaccination universelle, comme les États-Unis et le Canada dont les programmes ont commencé par les filles en 2006 avec une extension aux garçons en 2011, et l'Australie en 2007 pour les filles et 2013 pour les garçons. Dans ces pays, le taux de couverture dépasse les 80 %. Nos collègues australiens ont publié récemment les chiffres des nouveaux cas annuels de papillomatose : l'incidence a été divisée par 8 entre 2012 et 2016. Cette différence est bien entendu nettement significative et à mettre en relation avec la généralisation de la vaccination aux filles et aux garçons. Ces données plaident en faveur de la vaccination généralisées contre le HPV, chez filles et garçons, avant l'âge de l'entrée dans la vie sexuelle comme c'est déjà le cas dans de nombreux pays, afin de limiter la diffusion du virus et de conférer une protection non seulement contre les cancers génitaux mais aussi contre des pathologies plus rares mais à peine moins dangereuses.

Il est à espérer qu'en France, dans les prochaines années, cette vaccination

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



UNE COMBINAISON D'ANTIGÈNES ÉTABLIS ^(1,2)

- 5 composants coquelucheux acellulaires
- Le polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* type b est conjugué à une protéine hautement immunogène (PRP-OMPc)

2 MILLIONS DE DOSES DISTRIBUÉES EN EUROPE ⁽³⁾



PRATICITÉ avec la seringue pré-remplie prête à l'emploi
SÉCURITÉ DE L'INJECTION avec la technologie Luer-Lock
STABILITÉ jusqu'à 25°C pendant 150 heures ⁽²⁾



UNE PROTECTION DÉMONTRÉE CONTRE 6 MALADIES INFECTIEUSES ^(2,4)

- Réponses immunes élevées
- Non-infériorité démontrée *versus* comparateur
- Supériorité de la réponse immunitaire anti-PRP *versus* comparateur après primovaccination et avant dose de rappel
- Un profil de tolérance général similaire à celui du comparateur

Indications :

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

Place dans la Stratégie thérapeutique :

Vaxelis[®] peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.⁵

Recommandations générales :

La vaccination des nourrissons comporte deux injections à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois.⁶

Contre-indications :

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

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

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

Principaux effets indésirables :

Effets indésirables les plus fréquents :

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

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

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

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

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

Vaccin soumis à prescription médicale. Présentation agréée aux collectivités. Remboursé par la Sécurité Sociale : 65%.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, en particulier pour toutes les mises en garde, précautions d'emploi, interactions et l'ensemble des effets indésirables rapportés, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. La recommandation vaccinale pour l'utilisation de Vaxelis[®] ⁷ peut être consultée sur www.has-sante.fr.

Pour toute demande d'information médicale, toute déclaration d'événement indésirable, autre signalement sur nos médicaments MSD ou sur la qualité de l'information promotionnelle : appelez le 01 80 46 40 40 ou écrivez à information.medicale@msd.com.

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

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

3. Données internes MSD Vaccins.

4. Siliverdal SA, et al. A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. Vaccine, 2016;34(33):2610-2016.

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

6. Calendrier vaccinal disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> – consulté le 15 avril 2019.

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

L'année pédiatrique

soit prise en charge pour les deux sexes et recommandée voire intégrée au panel des protections obligatoires.

L'endoscopie du sommeil induit chez l'enfant

Le syndrome d'apnées du sommeil obstructif de l'enfant est dans la grande majorité des cas dû à une hypertrophie des végétations adénoïdes et/ou des amygdales palatines. Parfois cependant, l'obstacle est plus difficile à identifier. Qu'il soit dynamique (pharyngomalacie latérale), fixe (hypertrophie du tissu adénoïdien de la base de la langue) ou encore mixte, le site d'obstruction peut échapper à un examen de consultation même bien conduit.

Il peut être alors légitime de proposer chez certains patients une endoscopie du sommeil ou DISE (*drug induced sleep endoscopy*) [2]. Cet examen est réalisé au bloc opératoire et consiste en la visualisation par endoscopie des voies aériennes supérieures du patient lors d'une induction anesthésique progressive et bien sûr sans curares. Non seulement on peut parfois mettre en évidence un site obstructif qui aurait échappé aux explorations précédentes mais, dans le même temps, un geste de désobstruction ciblé peut également être réalisé (comme la destruction par radiofréquence de tissu lymphoïde basilingual hypertrophique). Bien sûr, la question de la comparabilité d'un sommeil naturel et d'une anesthésie générale, même quand elle respecte la ventilation spontanée, peut se poser. Quoi qu'il en soit, c'est une technique dont les indications sont limitées mais qui, dans certains cas complexes et mal compris, peut apporter des réponses et orienter vers une prise en charge spécifique.

La fin de l'otoplastie esthétique ?

Les malformations du pavillon sont très variées, allant des simples oreilles

décollées, culturellement plus ou moins bien acceptées, aux formes syndromiques très anormales. Jusqu'à une période récente, la correction chirurgicale de ces anomalies était réalisée dans la plupart des cas à un âge où l'enfant peut activement et raisonnablement participer à la décision, c'est-à-dire au moins 7 ou 8 ans, et souvent plus tard. Cette correction, l'otoplastie reconstructrice ou esthétique, est réalisée sous anesthésie générale et expose aux risques chirurgicaux habituels : hématome, chondrite, souffrance cutanée, modification secondaire rendant nécessaire un geste de retouche, etc.

Développée depuis une petite dizaine d'années mais en expansion depuis deux ans environ, une technique de modelage précoce des pavillons pourrait rendre nombre d'otoplasties obsolètes [3]. En effet, le cartilage du pavillon des nouveau-nés est particulièrement malléable et possède un potentiel de remodelage important dans les premières semaines de vie. Il est possible d'adapter un système de moulage en silicone qui donne au cartilage du pavillon la forme désirée, la plus naturelle possible. Au bout de quelques semaines (un mois de modelage environ), la forme imposée au cartilage devient naturelle et stable (**fig. 2 et 3**). Les parents apprennent vite à entretenir eux-mêmes le dispositif et le suivi clinique est rapproché.

Bien entendu, les contraintes sont nombreuses : suivi très rigoureux, nécessité d'un système d'adhésion à la peau qui soit le moins agressif possible, moulage n'entraînant pas d'érosion ou d'ulcération cutanée, etc.

Les résultats préliminaires sont encourageants : remodelage satisfaisant, standardisé et surtout stable dans le temps. Évidemment, cette technique n'est pas destinée aux déformations minimales qui, bien que pouvant parfois motiver une correction chirurgicale tardive, ne justifient pas une prise en charge aussi précoce. La forme définitive des pavillons,



Fig. 2 : Nouveau-né, pavillon droit : ptôse de la partie supérieure du pavillon.



Fig. 3 : Nourrisson, pavillon droit après un mois de moulage : la partie supérieure du pavillon est redevenue de morphologie normale et gardera cette forme à l'avenir. Le discret érythème lié à la confirmation prolongée passe rapidement.

qui ne sont que des variantes de la normale, est en effet difficile à estimer chez un nouveau-né. En revanche, donc, les déformations plus marquées sont visibles dès la naissance et peuvent désormais être prises en charge très précocement afin de réduire le risque de recours à une chirurgie ultérieure.

Pile bouton : toujours plus de mises en garde

Les ingestions de corps étranger chez l'enfant sont fréquentes, mais l'une d'entre elle est une véritable urgence thérapeutique, un retard pouvant mettre

en jeu le pronostic vital : l'ingestion d'une pile bouton. Si cette dernière s'enclave dans l'œsophage, l'énergie délivrée par la pile – qui reste en contact avec la même zone de muqueuse humide conductrice – entraîne très rapidement des lésions muqueuses œsophagiennes qui peuvent conduire à la perforation et la médiastinite.

À la radiographie de thorax, une pile peut être différenciée d'une pièce de monnaie par la présence d'un double contour (**fig. 4**). Ce liséré sombre au sein du corps étranger correspond au joint isolant qui sépare l'anode de la cathode. Il est toujours absent s'il s'agit d'une pièce de monnaie, même si ces dernières ont deux phases métalliques qui paraissent distinctes (1 et 2 euros).

L'ingestion et l'enclavement d'une pile bouton est une **urgence** et l'enfant, même s'il est très peu symptomatique, doit immédiatement être conduit, en SAMU si besoin, dans un centre pouvant assurer le retrait de la pile. Les enfants doivent être conduits au bloc opératoire sans aucun délai et sans attendre la durée de jeûne préopératoire habituelle. Des algorithmes de prise en charge ont récemment été publiés [4, 5] mais peuvent se résumer ainsi : retirer une pile bouton coincée dans l'œsophage d'un enfant est une urgence immédiate, vitale.

Beaucoup de communications ont été récemment faites par la communauté des ORL pédiatres auprès des professionnels de santé impliqués, du grand public mais aussi des autorités afin de pouvoir influencer sur les industriels et de durcir les normes de sécurité relatives à la présence de piles bouton dans des appareils électroniques : ces derniers ne doivent sous aucun prétexte pouvoir être ouverts par un enfant.



Fig. 4 : Radiographie de thorax de face. Pile bouton dans l'œsophage. Le double contour est bien visible.

Prothèses auditives : extension du remboursement

L'appareillage auditif est un élément fondamental de la prise en charge des enfants présentant une surdité invalidante. Jusqu'à présent, ces appareillages très efficaces et perfectionnés, mais coûteux, étaient pris en charge à 100 % chez l'enfant jusqu'à l'âge de 20 ans. En fonction des étiologies, la prise en charge par la collectivité n'était ensuite plus assurée et il pouvait devenir compliqué pour certains patients d'être correctement appareillés.

Entre fin 2019 et 2021, le cadre "100 % santé" sera progressivement mis en place [6]. Les patients devront toujours avoir au préalable la prescription motivée d'un ORL et le devis détaillée d'un audioprothésiste. Pour les enfants de moins de 6 ans, l'ORL devra être spécialisé en pédiatrie ou faire valoir une compétence spécifique en audiométrie de l'enfant. Cette extension de la couverture va assurer une prise en charge audioprothétique correcte tout au long de la vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. NOVAKOVIC D, CHENG ATL, ZURYNSKI Y *et al.* A prospective study of the incidence of juvenile-onset recur-

rent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis*, 2018;217:208-212.

2. LECLERE JC, MARIANOWSKI R, MONTEYROL PJ *et al.* Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology. Role of the ENT specialist in the diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in children. Part 2: Diagnostic investigations apart from sleep studies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019;136:295-299.
3. DANIALI LN, REZZADEH K, SHELL C *et al.* Classification of newborn ear malformations and their treatment with the EarWell infant ear correction system. *Plast Reconstr Surg*, 2017;139:681-691.
4. LABADIE M, TOURNOUD CH. Avis relatif à la prise en charge initiale d'un appel pour toute suspicion d'ingestion de pile bouton par un jeune enfant. *Toxicol Anal Clin*, 2019;31:7-11.
5. LAHMAR J, CÉLÉRIER C, GARABÉDIAN EN *et al.* Esophageal lesions following button-battery ingestion in children: Analysis of causes and proposals for preventive measures. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018;135:91-94.
6. www.ameli.fr/paris/assure/actualites/des-protheses-auditives-bientot-integralement-prises-en-charge

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

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

Recommandations d'experts pour la maladie de Lyme

De nombreux médecins, et parmi eux les pédiatres et les pédiatres rhumatologues, sont confrontés à la **difficulté de recevoir des patients et des familles convaincues que le patient – pour les pédiatres l'enfant – souffre des conséquences d'une maladie de Lyme ou d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, en l'absence le plus souvent de tout élément sérieux permettant de soutenir de telles hypothèses diagnostiques.**

Parfois, le patient a déjà subi de nombreux examens inutiles et onéreux, comme pour la suspicion de maladie de Lyme des bilans immunologiques réalisés dans certains laboratoires, notamment en Allemagne, et de nombreux traitements non dénués de risque, comme pour une suspicion de maladie de Lyme des cures répétées de cyclines ou pour une suspicion d'Ehlers-Danlos des associations de nombreux médicaments, d'oxygénothérapie et de vêtements compressifs. Pour cette raison, nous souhaitons saluer, en ouverture de ce résumé des avancées marquantes de l'année 2019, la publication de recommandations d'experts pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Lyme, recommandations soutenues par de nombreuses sociétés savantes [1].

Le contexte dans lequel sont publiées ces recommandations est bien résumé dans l'article : la Direction générale de la santé (DGS) avait publié en septembre 2016 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques, dont l'axe

stratégique 3 "Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades" prévoyait l'élaboration de recommandations de bonne pratique. Un groupe de travail réuni sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), comportant des représentants des principales sociétés savantes concernées et de quelques associations, avait abouti à un document qui n'avait pas été validé par les sociétés savantes, ni par la majorité des experts du groupe de travail, compte tenu de désaccords importants.

De manière très surprenante, ce document avait néanmoins été mis en ligne par la HAS sous forme d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), en incluant les recommandations soutenues par certaines associations pour lesquelles tous les experts extérieurs à ces associations avaient émis des réserves importantes. Ces réserves portaient en particulier sur le risque d'attribuer par excès des symptômes persistants très polymorphes aux conséquences d'une borréliose de Lyme documentée ou suspectée et sur la prise en charge de ces patients.

Dans ce contexte, la DGS avait confié aux experts en septembre 2018 la mission d'élaborer de nouvelles recommandations afin de ne pas laisser les professionnels de santé et les patients sans repère pour la prise en charge de situations parfois complexes. Le document publié rappelle de manière rigoureuse et bien étayée quels sont les symptômes évocateurs de maladie de Lyme et ceux qui ne le sont pas, quels éléments notamment sérologiques sont pertinents pour le diagnostic et comment les interpréter.

Parmi les recommandations à retenir de cet effort, on peut noter :

>>> "Pour les symptômes évocateurs de borréliose de Lyme, le diagnostic doit être évoqué d'emblée. En revanche, devant des symptômes exceptionnellement décrits au cours de la borréliose de Lyme, d'autres diagnostics doivent prioritairement être évoqués."

>>> "Il n'est pas licite d'envisager systématiquement une borréliose de Lyme devant des symptômes non spécifiques tels que fatigue, céphalées, crampes ou douleurs musculaires. Un patient consultant pour ces motifs, y compris dans une région à forte prévalence, a nettement plus de probabilité de souffrir d'une autre maladie."

>>> "Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe évocateur de borréliose de Lyme, il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations ni de traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale."

>>> *“Certains patients présentent des symptômes persistants polymorphes à l’origine d’un retentissement fonctionnel, attribués à une borréliose de Lyme, une autre infection transmise par les tiques, voire une co-infection. Cette situation regroupe les patients ayant été traités de manière adaptée pour une borréliose de Lyme documentée mais ne présentant plus de signe objectif d’infection active et ceux, traités ou non traités, consultant pour une borréliose de Lyme supposée mais non confirmée. Les symptômes sont attribués à la borréliose de Lyme par un tiers ou par le patient lui-même. Ces deux types de patients ont été initialement distingués dans les études nord-américaines, mais il paraît logique de les regrouper car ils partagent la même symptomatologie, certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les principes de prise en charge.”* Avec, en fin de document, des recommandations très utiles sur la manière de prendre en charge ces patients, prenant bien en compte la composante souvent multifactorielle de ces symptômes aspécifiques persistants.

Forme systémique d’arthrite juvénile idiopathique/maladie de Still de l’enfant, traitement anti-interleukine 1 précoce et épargne cortisonique

La forme systémique d’arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) est une maladie qui était associée dans le passé à un pronostic péjoratif chez au moins la moitié des patients, à la fois du fait des risques liés à l’atteinte systémique (dont des décès de syndrome d’activation macrophagique ou d’amylose secondaire) ou articulaire (forme d’AJI particulièrement érosive chez une forte proportion de patients), mais aussi des effets secondaires liés aux traitements dont la corticothérapie générale prolongée. Depuis 15 ans, les biothérapies anti-interleukine (IL) 1 et 6 ont été une révolution thérapeutique qui a profondément transformé le pronostic de la maladie chez la plupart des patients.

L’équipe d’Utrecht aux Pays-Bas, pionnière dans la prise en charge ultra-précoce par traitement anti-IL1 en monothérapie d’enfants avec une FS-AJI avérée ou probable, a publié son expérience récente chez 44 patients traités entre 2008 et 2017 par l’antagoniste du récepteur de l’IL1 anakinra dès les premières semaines d’évolution de la maladie, après échec de l’indométacine mais avant toute corticothérapie générale [2]. Le concept défendu par cette équipe est qu’un traitement précoce et très efficace par anti-IL1 à la phase précoce, très “auto-inflammatoire” de la maladie, pouvait non seulement permettre un meilleur contrôle de l’inflammation avec une épargne cortisonique mais peut-être aussi modifier le cours évolutif de la maladie.

Selon cette équipe, il existerait peut-être une “fenêtre d’opportunité” pendant laquelle il serait possible, en traitant très efficacement les patients, d’éviter que la maladie ne diffuse à de nombreuses articulations et ne se chronicise, avec peut-être la possibilité de transformer chez certains une maladie qui avait un potentiel évolutif long en maladie monophasique d’évolution courte.

L’anakinra était administré, après 7 jours ou plus d’échec de l’indométacine, à 2 mg/kg. Si la réponse était insuffisante, il était possible d’augmenter la dose à 4 mg/kg – ce qui n’a été fait que dans un cas –, d’associer une corticothérapie générale ou de changer de traitement. Chez les patients avec maladie inactive persistante sur 3 mois sous anakinra sans corticoïdes, l’attitude thérapeutique était une décroissance puis un arrêt de l’anakinra avant le 6^e mois de traitement. Les 44 patients publiés ont eu un suivi médian de 5,8 années, des corticoïdes ont dû finalement être administrés pour efficacité insuffisante de l’anakinra chez seulement 33 %, le plus souvent à une dose modérée ou faible.

Une maladie inactive était obtenue dans 55 % des cas après un mois et 68 % après

3 mois sous anakinra seul. À un an de suivi, 76 % des patients étaient en maladie inactive, 55 % avaient arrêté tout traitement depuis au moins 6 mois. À 5 ans, 95 % des patients étaient en maladie inactive, 72 % avaient arrêté tout traitement depuis au moins 6 mois.

Les résultats étaient particulièrement bons dans une sous-population de 12 patients qui avaient des arthralgies mais pas d’arthrite à l’initiation de l’anakinra, donc qui ne remplissaient pas les critères diagnostiques classiques de FS-AJI mais seulement les critères récemment définis de diagnostic présomptif, avec alors 10 patients sur 12 en maladie inactive après 3 mois sous anakinra seul et 12/12 en maladie inactive à 1 an. Un patient avait présenté une résistance à l’anakinra et à tous les autres traitements testés avant de décéder des complications de la maladie.

L’acceptation d’une telle approche grandit dans la communauté internationale de rhumatologie pédiatrique, avec à la fois une volonté de définir des critères plus précoces de diagnostic et d’être plus incisif sur le contrôle de la maladie à la phase initiale. Ainsi, sont en cours de validation de nouveaux critères de classifications des AJI et l’utilisation dans la FS-AJI de critères de diagnostic présomptif, permettant de considérer le diagnostic même en l’absence d’arthrite et après seulement 2 semaines d’évolution, afin justement de permettre une prise en charge thérapeutique spécifique précoce. À cet égard, la possibilité de recourir à un traitement anti-IL1 avant toute corticothérapie a été validée par la mise à jour en 2017 du PNDS des AJI, sous réserve d’un avis de centre de référence ou de compétence.

Par ailleurs, sous l’impulsion des pédiatres rhumatologues allemands [3] et d’un consortium international [4], une approche *treat-to-target* dans les AJI vise à se fixer des objectifs ambitieux dans les premières semaines et les premiers mois de la maladie. Dans la FS-AJI, les

L'année pédiatrique

recommandations allemandes indiquent la nécessité de viser à une semaine de traitement une absence de fièvre ou autres manifestations systémiques cliniques de la maladie ainsi qu'une baisse d'au moins 50 % de la CRP, à 6 ou au plus tard 12 mois une maladie inactive idéalement sans corticothérapie ou après sevrage d'une corticothérapie initiale.

Atteinte pulmonaire sévère dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique/maladie de Still de l'enfant

Certains patients avec une FS-AJI développent une atteinte pulmonaire sévère, à type de syndrome interstitiel, de protéinose alvéolaire et/ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), avec des décès notés et des progressions même sous les biothérapies considérées comme les plus efficaces [5].

Deux articles très récents, accompagnés d'un éditorial, ont permis de mieux décrire ces situations et de repérer certaines caractéristiques associées à ces complications encore imparfaitement comprises mais qui imposent une attention particulière au poumon et au cœur dans le suivi au long cours de ces patients [6-8]. En particulier, pourraient être à plus haut risque des patients avec FS-AJI de début précoce (avant 2 ans), épisodes répétés de syndrome d'activation macrophagique, maladie inflammatoire active prolongée, réaction de nature allergique à un anti-IL6. Le pronostic décrit comme très sombre dans l'article initial, avec plus de 50 % de mortalité dans l'année du diagnostic de l'atteinte pulmonaire ou de l'HTAP [5], ne l'est pas forcément chez des patients détectés précocement, en l'absence parfois de symptômes cliniques, avec alors une stabilisation dans la majorité des cas [8]. L'hypothèse d'un dysfonctionnement macrophagique dans certaines formes de la maladie avec un rôle délétère de cytokines en excès lors d'épisodes de

syndrome d'activation macrophagique, comme l'IL18, est discutée.

Syndrome d'activation macrophagique et traitement anti-interféron gamma

Un anticorps anti-interféron gamma, l'émapalumab, a été testé chez des patients avec un syndrome d'activation macrophagique dans le contexte le plus souvent d'une lymphohistiocytose familiale [9] et a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Actuellement, ce traitement est testé dans des syndromes d'activation macrophagique sévères associés à la FS-AJI et en échec d'une corticothérapie à forte dose, avec des présentations de congrès de résultats préliminaires intéressants avec un contrôle rapide du syndrome d'activation macrophagique chez 6 premiers patients.

Syndromes auto-inflammatoires : classification, avancées diagnostiques, intérêt des approches par étude de panels de gènes

Dans le cadre d'un effort international, des propositions ont été publiées pour mieux classifier les différents syndromes auto-inflammatoires en fonction de leurs caractéristiques cliniques mais aussi de résultats génétiques dont certains ont une signification forte et d'autres, en particulier des variants de séquence, une signification plus discutable [10].

Les syndromes auto-inflammatoires d'origine monogénique voient leur nombre augmenter de trimestre en trimestre et participent fortement à l'augmentation à plus de 400 du nombre des causes monogéniques de déficits immunitaires. Un article cette année a permis de faire le point sur l'apport d'une approche diagnostique par l'étude de plusieurs dizaines de ces gènes sur un panel [11]. L'étude a porté sur

196 patients (112 filles, 84 garçons) d'origine turque ou indienne. Les référents étaient des cliniciens experts pédiatres (n = 124) ou rhumatologues d'adultes (n = 72). Une analyse génétique a été demandée pour 156 patients présentant une suspicion clinique forte de maladie auto-inflammatoire, 31 patients atteints d'une forme indifférenciée de maladie auto-inflammatoire et 9 avec une fièvre méditerranéenne familiale atypique. Le dépistage par panel chez ces patients a donné de meilleurs résultats que le séquençage classique Sanger mais le rendement restait encore très faible, ce qui indique qu'il reste encore beaucoup de gènes à découvrir.

Recommandations dans les vascularites pédiatriques

Un effort international promu par le projet européen SHARE a permis de publier cette année des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de plusieurs vascularites chez l'enfant, y compris des vascularites non exceptionnelles comme les vascularites à IgA et le syndrome de Kawasaki [12-14].

BIBLIOGRAPHIE

1. GOCKO X, LENORMAND C, LEMOGNE C *et al.* Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. *Med Mal Infect*, 2019;49:296-317.
2. TER HAAR NM, VAN DIJKHUIZEN EHP, SWART JF *et al.* Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:1163-1173.
3. HINZE CH, HOLZINGER D, LAINKA E *et al.* Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:7.

MAUVAISES NOUVELLES POUR LA GRIPPE CETTE SAISON, VAXIGRIPTETRA EST DISPONIBLE

VACCINATION GRIPPALE DE LA FEMME ENCEINTE

1 VACCINATION 2 PROTECTIONS

- 1 vaccination de la femme enceinte : immunisation active
- 2 protections : immunisation active de la femme enceinte et protection passive du (ou des) nourrisson(s) à naître jusqu'à l'âge d'environ 6 mois.

**VaxigripTetra peut être utilisé
à tous les stades de la grossesse.**



VaxigripTetra®

vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté)

Vaccin grippal quadrivalent indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin pour :

- L'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de l'âge de 6 mois.

- La protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse.¹

VaxigripTetra® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Des recommandations particulières chez les femmes enceintes, chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée et pour les professionnels existent.²

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

Remb. Sec. Soc. : Pour les populations définies par les recommandations vaccinales en vigueur : 100% via un bon de prise en charge de l'Assurance maladie / 65 % sur prescription médicale

Agréé aux Collectivités.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code :



ou directement sur le site internet :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Résumé des caractéristiques du produit VaxigripTetra®.

2. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



J. LEMALE

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

L'année 2019 a encore une fois été riche en publications dans le domaine de la gastroentérologie pédiatrique. Ce fut aussi l'année du 40^e congrès du Groupe francophone d'hépatologie-gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP), organisé sur le thème d'un partage d'expérience entre les différentes générations de pédiatres gastroentérologues. Cette année encore, plusieurs mises au point ont été établies par les comités scientifiques de la Société européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN). Nous progresserons dans le tube digestif selon un sens céphalo-caudal pour revoir quelques travaux qui ont marqué cette année.

Œsophagites à éosinophiles : quels sont les patients à risque d'une évolution défavorable à long terme ?

L'incidence des œsophagites à éosinophiles ne cesse d'augmenter depuis quelques années. Le diagnostic évoqué notamment devant des vomissements, un reflux gastro-œsophagien atypique ou une dysphagie est établi lorsqu'il existe plus de 15 éosinophiles par champ HPF (X 400) sur les biopsies œsophagiennes [1]. Une fois le diagnostic posé, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est mis en place puis, selon la réponse à ce traitement, des corticoïdes déglutis et/ou un régime alimentaire d'éviction sont prescrits. Cependant, il est difficile de prévoir l'évolution et de savoir quels patients vont nécessiter d'avoir un suivi plus rapproché.

Collins *et al.*, dans un travail prospectif pédiatrique, ont étudié les données démographiques, cliniques, histologiques et ont évalué lesquelles pouvaient avoir un impact sur l'évolution à long terme de la maladie [2]. L'étude a été réalisée sur une cohorte de 146 enfants comprenant 70,5 % de garçons dont le diagnostic avait été fait à l'âge moyen de 7,23 ans et suivis en moyenne pendant 5,13 ans (2-13 ans). Les auteurs ont défini, au cours du suivi, 3 catégories de patients selon leur réponse au traitement :

- les répondeurs continus ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur plus de 75 % de leurs biopsies de suivi ;
- les répondeurs intermittents ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur 25 à 75 % des biopsies de suivi ;
- les non-répondeurs ayant moins de 15 éosinophiles/HPF sur moins de 25 % des biopsies.

En analyse multivariée, il apparaissait que les filles avaient 3 fois plus de chance d'avoir une rémission sur le long terme. Par ailleurs, la réponse initiale au traitement quel qu'il soit était un indicateur de réponse prolongée, les répondeurs continus avaient un *Odds Ratio* de réponse prolongée de 9,97 (4,20-26,81) par rapport aux répondeurs intermittents et aux non-répondeurs si la thérapeutique initiale était efficace. Les signes endoscopiques sévères n'influençaient pas significativement l'évolution.

Enfin, chez les non-répondeurs, il existait une corrélation entre la sévérité des signes histologiques et la présence d'une hyperéosinophilie sanguine.

Maladie cœliaque : quel risque pour quels patients ?

Parmi les différentes publications cette année sur la maladie cœliaque de l'enfant, on retiendra les 2 suivantes, l'une s'intéressant à l'impact de la quantité de gluten consommé à l'âge de 1 an sur la survenue de la maladie cœliaque chez des enfants génétiquement prédisposés et l'autre sur l'évolution à long terme des formes latentes.

Dans une étude prospective menée de 1993 à 2017, Marild *et al.* ont évalué si la quantité de gluten consommée à l'âge de 1 an influençait la survenue d'une maladie cœliaque chez des enfants génétiquement prédisposés [3]. 1 875 enfants âgés de 1 à 2 ans étaient répartis en 3 groupes selon leur consommation de gluten : faible (6,4 g/jour), modérée (10,9 g/j) et élevée (18,1 g/j). Les auteurs retrouvaient que les enfants avec une consommation élevée de gluten avaient 2 fois plus de risque de développer une maladie cœliaque au cours du temps (aHR : 1,96 ; IC 95 % : 0,90-4,24 ; p = 0,09) par rapport à ceux ayant une consommation faible.

L'année pédiatrique

L'association entre la quantité de gluten consommée et la survenue ultérieure d'une maladie cœliaque n'était pas liée à un génotype HLA prédisposant particulier. Enfin, l'incidence des maladies cœliaques augmentait avec la prise cumulative de gluten au cours de l'enfance.

L'évolution à long terme des formes latentes de maladie cœliaque, caractérisées par un HLA prédisposant, la présence d'IgA anti-transglutaminases (ATG) et/ou anti-endomysium positives et l'absence d'atrophie villositaire (MARSH 0 ou 1) sur les biopsies duodénales, est peu connue. Actuellement, un régime sans gluten n'est pas préconisé pour ces patients. L'étude multicentrique italienne CELIPREV suit des enfants à risque de développer une maladie cœliaque, depuis la naissance de façon prospective [4]. Un sous-groupe d'enfants asymptomatiques ayant une forme latente de maladie cœliaque a été évalué tous les 6 mois jusqu'à 1 an puis tous les ans jusqu'à l'âge de 10 ans. En cas de persistance de la positivité des anticorps ou en cas d'apparition de signes digestifs, une fibroscopie était réalisée tous les 2 ans.

Sur les 553 enfants de la cohorte CELIPREV avec un HLA DQ2/8 positif, 26 avaient une maladie cœliaque latente, diagnostiquée à un âge médian de 24 mois. Tous les enfants étaient asymptomatiques, 58 % avaient une classification endoscopique MARSH 0 et 42 % MARSH 1. Au cours du suivi, 3 patients ont eu un régime sans gluten par choix parental, les 23 autres consommaient en moyenne 15 g de gluten par jour. Après 10 ans de suivi, 3 des 23 enfants ont développé une maladie cœliaque silencieuse ou symptomatique. Parmi ces 3 enfants, 2 avaient des taux élevés d'ATG à chaque suivi et ont présenté une atrophie villositaire lors de la fibroscopie faite 2 ans après la première, l'autre patient avait des taux fluctuant d'ATG au cours du suivi avec une atrophie villositaire diagnostiquée à l'âge de 8 ans. Tous les autres patients (n = 19) sauf un

ont vu leurs taux d'ATG devenir négatifs au cours du suivi.

Cette étude confirme donc que le risque de développer une véritable maladie cœliaque symptomatique en cas de forme latente est faible, soit 13 % des enfants dans ce travail. Plus particulièrement, il semble que la persistance d'un taux élevé d'anticorps au cours du suivi soit le principal risque indiquant la réalisation de fibroscopies répétées au cours de la surveillance.

Douleurs abdominales fonctionnelles : toujours plus de mesures alternatives !

La prise en charge des douleurs abdominales fonctionnelles de l'enfant et de l'adolescent reste toujours difficile aujourd'hui, les traitements médicamenteux standards étant inefficaces chez certains patients. En contrepartie, l'approche cognitivo-comportementale a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs travaux.

Des équipes suédoise et néerlandaise ont évalué dans un essai randomisé l'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale en ligne pendant 6 semaines (n = 46) chez des enfants âgés de 8 à 12 ans par rapport à une prise en charge classique (médicaments, régimes..., n = 44) [5]. Les enfants et leurs parents participaient à un échange régulier sur internet avec des psychothérapeutes expérimentés (**fig. 1**). Cette prise en charge permettait d'obtenir une diminution



Fig. 1 : Thérapie en ligne.

des symptômes abdominaux et une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par l'échelle PedsQL par rapport aux enfants recevant une prise en charge classique. De plus, cette amélioration des symptômes persistait 6 mois après la fin du traitement. Enfin, le coût de la prise en charge était inférieur avec la thérapie en ligne par rapport au coût du traitement conventionnel [6]. Il s'agit donc d'une approche simple, facile à mettre en place au domicile qui pourrait aider certains patients.

Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une nouvelle option diététique pour le traitement des poussées

Bien que le sujet soit constamment discuté, plusieurs articles ont cette année évalué le rôle de l'alimentation sur la survenue des poussées de la maladie de Crohn [7]. Parmi ceux-ci, on retiendra l'article de Levine *et al.* [8]. La nutrition entérale exclusive (NEE) est un traitement de choix dans la prise en charge des poussées des enfants ayant une maladie de Crohn [9]. Cependant, l'usage de la sonde nasogastrique et la monotonie du régime compliquent parfois son observance. Certains auteurs ont donc tenté une nutrition entérale partielle (NEP) combinée à une alimentation normale, mais cette stratégie n'était pas efficace sur la rémission des poussées et de l'inflammation. Les auteurs de ce nouveau travail ont comparé, dans un essai randomisé prospectif, la tolérance et l'efficacité d'une NEP (50 %) associée à une alimentation orale excluant les produits riches en graisse animale, le blé, les produits laitiers, les émulsifiants, les sucres artificiels et les sulfites (groupe 1, n = 40) pendant 6 semaines à une NEE (groupe 2, n = 38) chez des enfants de 4 à 18 ans présentant une maladie de Crohn légère à modérée dont l'activité était définie par un score PCDAI > 10 et < 40.

Hormis la tolérance de la nutrition significativement meilleure dans le groupe 1

Coliques du nourrisson : de l'intérêt de restaurer le microbiote intestinal

Les coliques du nourrisson qui touchent 20 % des enfants de moins de 5 mois⁽¹⁾ font l'objet d'importantes recherches. Le diagnostic de coliques du nourrisson a ainsi évolué et repose aujourd'hui sur les critères de ROME IV. Coté physiopathologie, des études scientifiques ont mis en évidence la présence d'un déséquilibre du microbiote intestinal (aussi appelé dysbiose) chez les enfants souffrant de coliques du nourrisson qui pourrait être à l'origine d'une inflammation et d'une hypersensibilité intestinales.

En s'appuyant sur les critères de ROME IV, le Dr Bellaïche (gastro-pédiatre, Hôpital Robert Debré, Paris) définit 3 critères diagnostiques :

- 1/ Nourrisson de moins de 5 mois
- 2/ Périodes récurrentes et prolongées de pleurs, avec agitation ou irritabilité du nourrisson qui se produisent sans cause évidente et qui ne peuvent être évitées ou résolues par les parents
- 3/ Absence de retard psycho-moteur ou de maladie identifiée chez un nourrisson eutrophe (souvent pléthorique).

Un examen complet permet d'éliminer une pathologie organique⁽²⁾.

La voie du microbiote intestinal

La physiopathologie des coliques du nourrisson est complexe et multifactorielle. Cependant plusieurs travaux ont montré que le microbiote des nourrissons souffrant de coliques est déséquilibré. Il comporte notamment moins de bifidobactéries et davantage de coliformes, productrices de gaz et d'inflammation. Le microbiote est aussi moins diversifié^(1,3). De plus, d'autres travaux chez la souris (transfert fécal provenant d'enfants âgés de 1 à 4 mois, allaités, avec ou sans coliques) indiquent que les selles des nourrissons avec coliques pourraient être à l'origine d'une hypersensibilité intestinale. Et, l'intensité de cette hypersensibilité serait corrélée à la durée observée des pleurs des bébés⁽⁴⁾.

Que faire ?

La prise en charge vise à rassurer les parents en leur expliquant bien ce trouble fonctionnel intestinal et en leur permettant d'être acteur de la prise en charge. Aucun traitement pharmacologique n'est recommandé par le Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) et un régime d'éviction chez la mère qui allaite est très discutable⁽²⁾.

La piste des probiotiques

Tous les probiotiques ne semblent pas agir selon le mode d'alimentation de l'enfant. Ainsi *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 diminue la durée des pleurs chez les nourrissons allaités exclusivement. Une méta-analyse a confirmé que le bénéfice de ce probiotique n'est significatif que chez les bébés allaités⁽⁵⁾. Chez les nourrissons nourris au lait infantile, l'étude de Giglione *et al.* a mis en évidence une diminution de moitié de la durée des pleurs dès le premier mois avec l'association de deux souches bactériennes de *Bifidobacterium breve* (BR03 et B632). La durée des pleurs est significativement divisée par 4 au 3^e mois⁽⁶⁾. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que l'on sait que les enfants nourris au lait infantile (exclusivement ou en partie) ont un microbiote modifié tout comme les enfants nés par césarienne : leur microbiote intestinal est moins diversifié et comporte moins de bifidobactéries à la naissance⁽⁵⁾. Ainsi, apporter des bifidobactéries à ces bébés dès la naissance pourrait être une piste intéressante pour prévenir l'apparition des coliques du nourrisson.

(1) Rhoads JM *et coll.* : Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009 ; 155 (6) : 823-8. (2) Marc Bellaïche (Paris) et l'ensemble du Conseil d'Administration du GFHGNP (Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques). Fiche GFHGNP coliques du nourrisson. Septembre 2018. (3) De Weerth C *et coll.* : Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* 2013 ; 131 (2) : e550. (4) Eutamène H *et coll.* : Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2017 ; 29 : e12994. (5) SUNG V., D'AMICO F., CABANA M.D. *et al.* : «Lactobacillus reuteri to treat infant colic : a meta-analysis », *Pediatrics*, 2018 ; 141, doi : 10.1542/peds.2017-1811. (6) Giglione E *et coll.* : The Association of *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants : A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study. *J Clin Gastroenterol* 2016 ; 50 Suppl 2 : S164-7. (7) Madan JC *et coll.* *JAMA Pediatr.* 2016 March 1 ; 170 (3) : 212-219.

I L'année pédiatrique

par rapport au groupe 2, à la 6^e semaine, 75 % des enfants du groupe 1 étaient en rémission sans corticoïdes *versus* 59 % dans l'autre groupe ($p = 0,38$). À la 6^e semaine, la nutrition entérale était diminuée à 25 % des apports caloriques totaux dans le groupe 1 et 2, le premier groupe gardant un régime d'exclusion alors que l'autre reprenait une alimentation normale. À la 12^e semaine, 75,6 % des enfants du groupe 1 *versus* 45,1 % de ceux du groupe 2 étaient en rémission sans corticoïdes ($p = 0,01$). La cicatrisation de la muqueuse n'était pas évaluée dans ce travail. Le microbiote intestinal des patients changeait dans les groupes à 6 semaines avec une diminution des *Proteobacteria*, taux qui avait tendance à revenir à son niveau antérieur à 12 semaines, après la reprise d'une alimentation normale dans le groupe 2.

Les auteurs concluaient donc qu'une NEP associée à un régime d'exclusion spécifique était mieux tolérée qu'une NEE et permettait d'obtenir une rémission soutenue ainsi qu'une réduction de l'inflammation plus importante, probablement liée à un changement du microbiote intestinal secondaire à l'alimentation reçue.

Transplantation de microbiote fécal : où en est-on en 2019 ?

La transplantation de microbiote fécal (TMF) suscite toujours beaucoup d'espoir dans le traitement de diverses affections pédiatriques, mais y a-t-il eu de réelles avancées cette année ? Une prise de position commune des comités scientifiques de l'ESPGHAN et du NASPGHAN est parue au début de l'année et revient sur les indications, les modalités et la sécurité de l'utilisation des TMF dans les infections à *Clostridium difficile* (CD) et liste les potentielles autres indications [10].

En effet, les infections récurrentes et/ou sévères à CD augmentent chez les enfants actuellement et, contrairement à

l'adulte, ces infections sont communautaires dans 70 à 80 % des cas. En pédiatrie, le risque de survenue est majoré en cas de prise d'antibiotiques récente, de chirurgie, de cancer, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), de transplantation d'organe, de prise d'IPP et en cas de port de trachéotomie ou gastrostomie. Un portage asymptomatique est fréquent chez l'enfant de moins de 2 ans et, à cet âge, en cas de signes cliniques digestifs, les autres causes de diarrhée doivent être éliminées avant de parler d'infection à CD. Les complications de type mégacolon toxique, perforation, recours à une chirurgie sont rares en pédiatrie et surviennent dans moins de 2 % des cas.

Le diagnostic d'infection à CD est fait sur l'association d'au moins 3 selles liquides/jour avec la présence de toxines A et/ou B de CD dans les selles. En cas de formes peu sévères, un traitement par métronidazole doit être mis en place en ambulatoire. En cas de forme modérée, une hospitalisation dépend de l'état du patient, un traitement par métronidazole ou vancomycine orale doit être débuté. Pour les formes sévères, une hospitalisation est recommandée avec un traitement par vancomycine orale en première intention.

Comme chez l'adulte, la TMF est indiquée en cas de non-réponse au traitement standard au bout d'une semaine de traitement (par vancomycine) dans les formes modérées et après 48 h d'évolution dans les formes fulminantes. Elle est aussi considérée en cas d'infections récurrentes à CD, soit au moins 3 épisodes d'infection légère à modérée avec un échec de traitement pendant 6-8 semaines par vancomycine ou au moins 2 épisodes d'infection sévère. La TMF doit être réalisée dans une unité de soins adaptée par des professionnels de santé. Toutes les études dans cette indication ont été réalisées chez l'adulte, il n'existe en pédiatrie que des petites séries ou des cas cliniques dans la littérature. Publiée après ce consensus, la série pédiatrique la plus importante, évaluant

l'efficacité des TMF chez 355 enfants avec une infection résistante ou récurrente à CD, retrouvait un taux de succès dans 86 % des cas après une ou plusieurs TMF et un taux d'effets indésirables, mineurs, d'environ 5 % [11].

Concernant les modalités de réalisation, les donneurs, âgés de plus de 18 ans, doivent être sélectionnés avec la recherche d'une hépatite, du VIH et de la syphilis dans le sang. L'analyse de selles doit comprendre une coproculture et une parasitologie des selles ainsi que la recherche des toxines de CD. Les selles des donneurs sont stockées dans des banques spécifiques. Pour le receveur, un traitement antibiotique contre le CD doit être réalisé au moins 3 jours avant avec un arrêt 12-48 h avant la TMF. Une préparation colique ne donne pas de meilleurs résultats chez l'adulte mais la seule série rétrospective pédiatrique suggère une efficacité supérieure après celle-ci. L'administration concomitante d'IPP reste discutée, il n'existe pas d'étude comparative. Concernant le mode d'administration de la TMF, une efficacité a été retrouvée chez l'adulte quel que soit le mode d'administration (SNG, capsules, lavements) et il ne semble pas y avoir de différence en termes de réponse au traitement que les selles soient fraîches ou congelées. Le volume à administrer recommandé est de 30 à 100 g de selles diluées dans 300-700 mL de solution, des volumes moindres sont donnés par SNG.

On parle de succès si les symptômes disparaissent en 2-3 jours sans récurrence dans les 2-3 mois qui suivent la procédure. Une nouvelle TMF peut être réalisée en cas d'échec de la précédente. Un suivi des patients est nécessaire une semaine plus tard par téléphone puis lors d'une consultation après 2-3 mois (la recherche des toxines de CD ne doit pas être réalisée si le patient est asymptomatique). Une autre consultation est réalisée à un an de la TMF. Les effets indésirables rapportés sont faibles, 5-10 % en pédiatrie et souvent limité à un vomissement

unique. Les effets à long terme restent inconnus.

L'intérêt de la TMF a été évalué dans les MICI chez l'adulte mais pas chez l'enfant. Dans la rectocolite hémorragique (RCH), 3 essais randomisés contrôlés retrouvent une efficacité modérée, il n'existe pas d'essai randomisé dans la maladie de Crohn. Au moins 2 essais randomisés contrôlés retrouvent une réponse clinique des patients adultes atteints d'un syndrome de l'intestin irritable après TMF par rapport à un placebo mais des études supplémentaires sont nécessaires, notamment chez l'enfant. D'autres indications semblent prometteuses, notamment la TMF concomitante d'une greffe de moelle en prévention indirecte d'une GVH (réaction du greffon contre l'hôte) et son indication pour éliminer des bactéries multirésistantes. Enfin, d'autres travaux sont réalisés dans les troubles du spectre autistique en considérant l'axe intestin-cerveau [12]. En 2019, les travaux sur la TMF se multiplient mais son utilisation dans certains cas d'infections à CD reste à ce jour toujours la seule indication validée.

Prise en charge des polyposes : enfin des consensus chez l'enfant !

Des consensus adultes existent pour la prise en charge des polyposes, notamment de la polyadénomatoase familiale (PAF) (**fig. 2**). Jusqu'à maintenant, la prise en charge des enfants et adolescents était très variable selon les centres et les pays. Des experts de l'ESPGHAN ont réalisé cette année le premier consensus

pédiatrique [13]. La PAF est une maladie autosomique dominante en rapport avec une mutation du gène *APC*, touchant 1 à 3 nouveau-nés/10 000 naissances avec une pénétrance de 100 %. Elle se manifeste par des adénomes coliques et de possibles atteintes extra-coliques (osseuse, dentaire, oculaire, thyroïdienne, intestin grêle).

Les experts ont établi qu'un dépistage génétique doit être proposé chez l'enfant à risque à l'âge de 12-14 ans et les familles doivent avoir un conseil génétique avant et au moment du dépistage. Celui-ci est préconisé plus précocement en cas de signes cliniques, notamment de rectorragies. Si l'enfant présente la mutation familiale du gène *APC*, le diagnostic est confirmé et la première coloscopie doit être réalisée entre 12 et 14 ans avec une surveillance, selon le phénotype, tous les 1 à 3 ans. Il n'y a pas d'indication à réaliser une fibroscopie œsogastro-duodénale avant l'âge de 25 ans car il n'existe pas de description de cancer duodénal avant 20 ans. La colectomie pour prévenir le risque de cancer colorectal, dont le risque est de 0,2 % avant 20 ans, doit être décidée selon le nombre et les caractéristiques des polypes, le contexte social et la situation personnelle. L'intérêt d'une anastomose iléo-rectale ou iléo-anale, qui ont toutes les deux des avantages et des inconvénients, doit être discuté avec le chirurgien. Le recherche d'un hépatoblastome n'est pas recommandée en routine et les autres cancers sont exceptionnels à l'âge pédiatrique. Il faut cependant être vigilant quant à la survenue de tumeurs desmoïdes se développant chez 10 à 30 % des enfants présentant une PAF. Enfin, aucune chimiothérapie

préventive n'est recommandée chez l'enfant.

Des consensus ont également été établis pour d'autres polyposes moins fréquentes que la PAF comme les syndromes de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile [14-15].

BIBLIOGRAPHIE

1. VINIT C, DIEME A, COURBAGE S *et al.* Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr*, 2019;26:182-190.
2. COLLINS CA, PALMQUIST J, PROUDFOOT JA *et al.* Evaluation of long-term course in children with eosinophilic esophagitis reveals distinct histologic patterns and clinical characteristics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019 [Epub ahead of print].
3. MÅRILD K, DONG F, LUND-BLIX NA *et al.* Gluten intake and risk of celiac disease: long-term follow-up of an at-risk birth cohort. *Am J Gastroenterol*, 2019;114:1307-1314.
4. LIONETTI E, CASTELLANETA S, FRANCAVILLA R *et al.*; SIGENP Working Group of Weaning and CD Risk. Long-term outcome of potential celiac disease in genetically at-risk children: the prospective CELIPREV cohort study. *J Clin Med*, 2019;8.
5. LALOUNI M, LJÓTSSON B, BONNERT M *et al.* Clinical and cost effectiveness of online cognitive behavioral therapy in children with functional abdominal pain disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. SAMPAIO F, BONNERT M, OLÉN O *et al.* Cost-effectiveness of internet-delivered cognitive-behavioural therapy for adolescents with irritable bowel syndrome. *BMJ Open*, 2019;9:e023881.
7. SVOLOS V, HANSEN R, NICHOLS B. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*, 2019;156:1354-1367.
8. LEVINE A, WINE E, ASSA A *et al.* Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2019;157:440-450.
9. ROLANDSDOTTER H, JÖNSSON-VIDESÅTER K, L FAGERBERG U *et al.* Exclusive enteral nutrition: clinical effects and changes



Fig. 2: Polyadénomatoase familiale.

I L'année pédiatrique

- in mucosal cytokine profile in pediatric new inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 2019;11.
10. DAVIDOVICS ZH, MICHAEL S, NICHOLSON MR *et al.* Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: a joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:130-143.
11. NICHOLSON MR, MITCHELL PD, ALEXANDER E *et al.* Efficacy of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019 [Epub ahead of print].
12. GURRAM B, SUE PK. Fecal microbiota transplantation in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:623-629.
13. HYER W, COHEN S, ATTARD T *et al.* Management of familial adenomatous polyposis in children and adolescents: position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:428-441.
14. LATCHFORD A, COHEN S, AUTH M *et al.* Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:442-452.
15. COHEN S, HYER W, MAS E *et al.* Management of juvenile polyposis syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:453-462.

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

En 2020, les 21^{es} JIRP changent de lieu



Rendez-vous les 19 et 20 mars au
Palais des Congrès de Bordeaux



SYMBIOSYS

LE MICROBIOTE POUR LA VIE

BIFIBABY®

Bifidobacterium breve BR03 et B632



5 GOUTTES
PAR JOUR

DÈS LA NAISSANCE

SANS ALLERGÈNE, SANS ARÔME

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

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

Liste des pharmacies sur www.SYMBIOSYS.com

BIOCODEX 



S-BIF-18.27

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre.

En 2019, comme tous les ans, l'actualité allergologique a été très riche, de sorte que la sélection des thèmes présentés peut paraître un peu arbitraire. Néanmoins, l'œsophagite à éosinophiles, l'allergie au blé, l'intolérance au blé/gluten non cœliaque, les interventions nutritionnelles précoces, l'actualité persistante des applications pour smartphones, le syndrome oral et le risque d'anaphylaxie qui lui est associé demeurent des sujets toujours débattus.

Il aurait été également possible d'en aborder d'autres comme les divers microbiotes, l'influence de certains régimes spécifiques, la description de nouvelles allergies alimentaires, le syndrome des allergies multiples, les aspects multiples des allergies ORL, l'actualité de l'immunothérapie par voie orale vis-à-vis de divers aliments, etc. Nous aurons probablement l'occasion d'aborder certains de ces sujets au cours de l'année à venir.

Œsophagite à éosinophiles : une maladie en progression ?

L'œsophagite à éosinophiles (ŒE) est une affection de plus en plus fréquente, comme en témoigne l'augmentation régulière du nombre des publications qui lui sont consacrées¹. Les critères de

diagnostic ont-ils évolué ? Un consensus international s'est tenu sur cette affection [1-3].

Le diagnostic est basé sur la réunion de 3 critères :

- signes de dysfonctionnement œsophagien (dysphagie, symptômes d'impaction œsophagienne, douleurs thoraciques, vomissements, douleurs abdominales, etc.);
- présence d'au moins 15 polynucléaires éosinophiles/champ à la biopsie œsophagienne;
- absence de toute autre cause d'éosinophilie œsophagienne.

Contrairement à ce qui était avancé jusqu'à présent, la réponse positive à un traitement de 8 semaines par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), non spécifique, ne fait plus partie des critères diagnostiques exigés. Les symptômes œsophagiens varient avec l'âge, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. Une toux chronique et surtout une cassure de la courbe de croissance pondérale doivent faire évoquer le diagnostic [1].

Le traitement repose sur 3 options selon la préférence du patient [1] :

- IPP (20 à 40 mg d'équivalent oméprazole, 2 fois par jour chez l'adulte, et 1 à 2 mg/kg/jour chez l'enfant);

- corticostéroïdes topiques (le gel visqueux oral de budésonide paraît supérieur à la fluticasone déglutie)²;
- régime d'éviction empirique (2-4-6) efficace dans 60 à 80 % des cas³.

Si une rémission clinique et histologique est obtenue, le traitement est poursuivi pendant longtemps à dose minimale utile. Si la rémission est uniquement histologique, il faut rechercher la raison pour laquelle les symptômes persistent (sténose œsophagienne, œsophagite induite par une immunothérapie allergénique, etc.).

La recherche d'une ŒE est indispensable chez les individus atteints d'allergies alimentaires multiples car ils ont un risque élevé de développer cette affection. Le lait de vache et le blé sont les

¹ Requête sur PubMed avec le terme "Eosinophilic esophagitis": 317 articles en 2018 versus 95 en 2008 tous âges confondus. Chez l'enfant, les chiffres sont de 37 en 2008 et de 110 en 2018.

² Budésonide visqueux 1 mg, 2 fois par jour (avant l'âge de 10 ans); 2 mg, 2 fois par jour chez l'adulte. Ne pas manger, ni boire, ni se rincer la bouche dans les 30 minutes qui suivent les prises.

³ Le régime d'exclusion empirique 2-4-6 correspond à l'exclusion de 2 aliments (lait et gluten), ou de 4 aliments (lait, céréales, œufs, légumineuses), ou de 6 aliments (lait, soja, œuf, arachide, fruits à coque, poissons et crustacés) sans tenir compte du résultat des tests cutanés d'allergie. Une diète élémentaire peut être indiquée, là aussi sur avis d'un pédiatre gastroentérologue, comme d'ailleurs pour la plupart des œsophagites à éosinophiles.

aliments les plus souvent en cause. Il existe une association entre les allergies respiratoires et l'CEe, car celle-ci peut être révélée ou exacerbée par l'exposition aux allergènes, en particulier polliniques [1]. Les traitements à visée endoscopique (en particulier la dilatation œsophagienne) nécessitent l'avis de spécialistes.

La surveillance d'une CEe doit être clinique et histologique (biopsie œsophagienne toutes les 6 à 8 semaines). Des méthodes non invasives sont en cours d'évaluation pour diminuer le nombre des endoscopies et des biopsies (mesure de l'impédance œsophagienne, vidéo-capsules œsophagiennes, marqueurs biologiques) [1-3]. Un nouveau score utilisant des données démographiques, cliniques et endoscopiques devrait permettre de distinguer les CEe qui répondent aux IPP de celles qui n'y répondent pas [4].

Effets des interventions nutritionnelles précoces sur le développement des maladies allergiques du nourrisson et de l'enfant : une clarification des idées

Une revue de Greer *et al.* [5], publiée sous l'égide du comité de nutrition de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP), section d'Allergologie et d'Immunologie, remplace un texte antérieur de la même institution paru il y a 10 ans [6].

Cette mise au point était attendue, à la suite des résultats de l'étude LEAP (*Learning Early About Peanut allergy*) montrant que l'introduction précoce de l'arachide dans l'alimentation des nourrissons à haut risque atopique diminuait de façon très significative le risque de développer une allergie alimentaire (AA) à l'arachide [7]. Depuis la parution de l'étude LEAP, certains allergologues ont eu tendance à élargir la portée de ce résultat, uniquement obtenu jusqu'à présent pour l'arachide, à la plupart des aliments solides.

Cette actualisation vient clarifier nos idées sur l'alimentation du nourrisson à risque allergique (et probablement aussi sur celle du nourrisson normal, exempt de ce risque). Voici, résumées, les données et recommandations actuelles.

1. Restrictions diététiques pendant la grossesse ou l'allaitement

Il n'existe pas de preuves que des restrictions alimentaires chez la mère pendant la grossesse et l'allaitement préviennent les maladies atopiques de l'enfant. Une revue systématique a montré que les mères dont l'alimentation était riche en fruits et légumes, en poissons, en aliments contenant de la vitamine D et adeptes de la "diététique méditerranéenne" avaient moins de risques de donner naissance à des enfants allergiques, mais ce résultat doit être vérifié [5].

L'éviction de l'arachide pendant la grossesse et l'allaitement ne réduit pas le risque d'AA à l'arachide.

2. Allaitement maternel et asthme

Les preuves actuelles suggèrent que toute durée d'allaitement au-delà de 3-4 mois protège vis-à-vis du *wheezing* au cours des 2 premières années de vie. Cet effet est indépendant de la durée et de l'exclusivité de l'allaitement. Même si certaines études montrent un bénéfice plus important d'un allaitement exclusif allant jusqu'à 6 mois [5], cet effet est associé à un effet anti-infectieux du lait maternel sur les épisodes de *wheezing* viro-induits des deux premières années de la vie (et non lié à un effet antiallergique).

3. Alimentation au sein et eczéma

Lorsqu'on compare une alimentation au sein pendant 3-4 mois à une durée plus courte ou à une absence d'allaitement au sein, on remarque une diminution du risque d'eczéma jusqu'à l'âge de 2 ans mais pas au-delà [8].

4. Alimentation au sein et allergie alimentaire

Actuellement, certains allergologues pensent que l'introduction précoce de la plupart des aliments solides pendant l'allaitement pourrait protéger les enfants contre le risque de développer une AA en induisant une tolérance alimentaire. Même si l'on évoque la fameuse "fenêtre d'opportunité", entre 4 et 6 mois, pour introduire les aliments et induire une tolérance alimentaire, il n'existe pas pour l'instant d'essais randomisés publiés évaluant le moment d'introduction des aliments allergisants chez les enfants, soit nourris exclusivement au sein, soit nourris exclusivement avec une formule lactée conventionnelle.

Cependant, l'étude de Perkin *et al.* [9] a voulu vérifier si l'introduction avant l'âge de 3 mois chez l'enfant nourri au sein de 6 aliments connus pour être allergisants (arachide, œuf cuit, lait de vache, sésame, poissons blancs, blé) était de nature à entraîner une tolérance à ces aliments. Ces 6 aliments furent introduits ensemble. Comparés aux enfants bénéficiant d'une diversification habituelle à l'âge de 6 mois, les enfants du groupe "diversification précoce" n'ont pas eu moins d'AA entre les âges de 1 et 3 mois [9].

En pratique, il est recommandé d'introduire l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, sous diverses formes (produits salés de diverses firmes, protéines d'arachide) chez les enfants à haut risque d'allergie à l'arachide (présence d'un eczéma et/ou d'une allergie à l'œuf). Si l'introduction précoce de l'arachide est associée à une induction de tolérance qui semble durable, il apparaît hasardeux de vouloir la généraliser, systématiquement, à tous les aliments au cours de la diversification alimentaire du nourrisson (ou introduction des aliments solides). Les données géographiques et culturelles sont importantes à respecter, "même si le dogme de la diversification différée après l'âge de 6 mois (voire plus) pour réduire le risque allergique a vécu" [10].

I L'année pédiatrique

■ Multiples modes de présentation de l'allergie au blé

Au cours des 10 dernières années, de nombreuses études cliniques ont concerné l'allergie au blé et le nombre de publications annuelles indexées sur PubMed a augmenté entre 1990 et 2015⁴. On relèvera une revue sur l'allergie au blé IgE-médiée [11] et une autre sur l'hypersensibilité au blé/gluten non cœliaque (HG/B/NC) [12]. Dès 2010, un important chapitre était consacré au "blé" dans le *Dictionnaire des allergènes*⁵ d'où il ressortait déjà que, en particulier en raison de ses nombreux allergènes, le blé pouvait être à l'origine de symptômes variés d'hypersensibilité allergique.

Le blé (*Triticum aestivum*, en anglais : *wheat*) est une graminée (*Poaceae*) céréalière qui présente des homologues allergéniques avec toutes les autres graminées fourragères (herbes des prairies). Le grain de blé est composé du péricarpe (partie du fruit protégeant la graine et principal constituant du son) qui entoure l'albumen (tissu riche en réserves nutritives) et l'embryon ou germe (qui donnera naissance la future plante). La meunerie permet de séparer le péricarpe de l'albumen pour obtenir la farine, à partir de laquelle on fabriquera du pain, des pâtisseries, des viennoiseries, des pâtes, de la bière, etc. L'amidonnerie permet de séparer l'amidon et d'autres produits comme le gluten. L'amidon est utilisé en particulier comme épaississant. Le son est utilisé en diététique pour sa richesse en fibres. Le gluten, très utile en raison de sa richesse en protéines (gliadines), sert aussi de liant et d'émulsifiant. Les "hydrolysats de protéines de blé" (protéines et agrégats de poids moléculaire [PM] variable) s'appliquent à des pro-

duits variés selon le type d'hydrolyse (acide, basique, enzymatique) et ses conditions (durée, degré, température).

Les allergènes du blé sont très nombreux [6]:

- albumines et globulines solubles dans l'eau (alpha-amylase, inhibiteur de la trypsine, protéines de liaison);
- prolamines insolubles dans l'eau qui comportent les gliadines (protéines monomériques) et les gluténines (protéines polymériques).

Les gliadines (30 % des protéines du blé) ont un PM compris entre 30 et 40 kDa. En fonction de la séquence et de leur mobilité à l'électrophorèse, on distingue les alpha, bêta, gamma et oméga-gliadines (d'oméga 1 à oméga 5 selon leur séquence terminale et leur mobilité électrophorétique). Les gluténines (35 % des protéines) ont un PM plus élevé (80-120 kDa). Toutes ces protéines peuvent être allergisantes et leur allergénicité est variable selon les individus. Chez certains sujets, des traces de protéines sont suffisantes pour provoquer des symptômes, allergiques (anaphylaxie) ou non allergiques (maladie cœliaque *stricto sensu*).

Naguère considérée comme rare, en dehors des allergies professionnelles (rhinites et asthme des boulangers), les symptômes d'allergie au blé sont maintenant mieux connus [11-13]:

- eczéma;
- urticaire et angio-œdème;
- symptômes digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales);
- symptômes respiratoires (rhinite, asthme);
- hypersensibilité aux hydrolysats contenus dans des produits cosmétiques;
- syndrome d'anaphylaxie dépendante de l'ingestion d'aliments et de l'exercice

physique (ADIAEP)⁶ qui est attribué à une sensibilisation aux gliadines du gluten (en particulier l'alpha-gliadine), un régime dépourvu de gluten faisant disparaître les symptômes lorsqu'il est bien suivi. Une enzyme de la muqueuse intestinale (transglutaminase) serait activée au cours de l'effort et augmenterait la production de complexes antigéniques et la fixation des IgE à l'oméga-gliadine [13].

Le diagnostic est basé sur l'histoire clinique, les prick tests cutanés d'allergie (PT), le dosage des IgE sériques spécifiques (IgEs) et le test de provocation par voie orale (TPO). Nous disposons de plusieurs dosages d'IgEs [4]:

- IgEs contre le blé (Rast f4), mais il n'évalue pas les IgEs contre les prolamines;
- IgEs contre le gluten (f79), en sachant qu'une allergie au gluten peut s'associer à une allergie IgE-dépendante au blé;
- IgEs contre la gliadine (f98);
- IgEs contre certains allergènes recombinants du blé comme rTri a 14 LTP (f433) présentes en cas de sensibilisation au blé (non associée aux graminées fourragères) et rTri a 19 oméga 5 gliadine (f416) pour le diagnostic du syndrome d'ADIAEP (ce qui permet d'éviter le TPO si tous les éléments de ce syndrome sont présents);
- important: la découverte d'IgEs vis-à-vis du blé (et d'autres céréales) dans le sérum des allergiques aux pollens de graminées est le plus souvent due à des réactions croisées, sans aucune signification pathologique;
- des sensibilisations et allergies croisées avec les autres céréales (orge, seigle, avoine) ont été décrites.

Le blé est présent dans un grand nombre de produits: shampoings, crèmes cosmétiques, aliments en conserves, produits diététiques, etc. Si on trouve des mentions

⁴ Le nombre de publications annuelles indexées sur PubMed est passé de 20 en 1990 à 29 en 2000, puis 47 en 2010 puis 126 en 2018, avec un pic à 146 en 2015.

⁵ Blé. In: Dutau G. *Dictionnaire des allergènes*. Phase 5 Édit., Paris, 2010:58-60.

⁶ Ce syndrome était pratiquement inconnu en 1990 (1 publication indexée sur PubMed). Puis il a été progressivement reconnu: 7 publications en 2001, 14 en 2012, entre 10 et 13 depuis avec un pic à 21 publications annuelles en 2013. La prise d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'alcool sont des facteurs aggravants reconnus, ainsi que le stress ou les infections. Au cours de ce syndrome (et dans toutes les allergies IgE-dépendantes au blé), un asthme associé est un facteur de risque majeur.

explicités sur certains produits comme “gluten de blé modifié”, “protéines de blé”, “germes de blé”, etc., cela n’est pas toujours le cas. La prudence est recommandée avec certains produits diététiques (Kamuth). Comme pour d’autres aliments, il fut considéré que l’obtention d’un blé hypoallergénique pourrait ouvrir une voie de prévention, mais l’exemple de *Triticum turgidum* spp. *durum* (Kamuth) invite à se méfier. Selon les dernières recommandations, le blé devrait être introduit entre 4 et 6 mois. La surveillance d’un enfant allergique au blé est basée sur la gestion habituelle de l’AA (plan d’action écrit, prescription de stylos auto-injecteurs d’adrénaline, surveillance des IgEs, projet d’accueil individualisé en milieu scolaire et périscolaire). Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont l’existence de symptômes graves, l’absence de diminution des IgEs, les récurrences, une mauvaise compréhension familiale. Dans l’ensemble, la tolérance peut être acquise dans 1 cas sur 2 avant 8 ans et dans 2 cas sur 3 avant 12 ans [11]. Lorsque la guérison est entrevue, il faut la confirmer par un TPO en milieu spécialisé.

Plusieurs essais d’immunothérapie par voie orale (ITO) au blé ont été rapportés, avec des succès variables, souvent nets. Cette ITO doit être cependant effectuée par des équipes spécialisées en milieu hospitalier car les réactions adverses sont fréquentes, pouvant conduire à l’arrêt du traitement [14-16]. L’adjonction d’anti-IgE pourrait diminuer les effets secondaires de l’ITO. L’allergie au blé, allergie complexe, doit être gérée par des praticiens hautement spécialisés en allergologie alimentaire. Le problème de l’hypersensibilité au blé/gluten non cœliaque est envisagé ci-dessous de façon séparée.

Maladie cœliaque et hypersensibilité au blé/gluten non cœliaque (HG/B/NC)

Plusieurs générations de pédiatres ont appris que la maladie cœliaque (ou

cœliaque ou intolérance à la gliadine du gluten) était une affection chronique, immuno-dépendante, survenant chez des individus génétiquement prédisposés (HLA-DQ2/DQ8) [17]. “*Au carrefour entre immunité et génopathie*”, sa prévalence est estimée entre 1/100 et 1/250 alors que, naguère, on la croyait plus rare autour de 1/3 000 ou 4 000 individus.

Cette évolution des chiffres peut s’expliquer par la mise en évidence d’aspects cliniques nouveaux. La gliadine du gluten peut traverser l’épithélium intestinal et stimuler le système immunitaire associé à l’intestin (*Gut Associated Lymphoid Tissue* ou GALT). En substance, chez les individus ayant une susceptibilité génétique, la gliadine, modifiée par la transglutaminase (TGM) intestinale, est captée par les cellules présentatrices d’antigène (porteuses des molécules HLA-DQ2/DQ8) qui vont activer les cellules T (CD4 + spécifiques du gluten). Ces dernières produisent de l’interféron gamma et de l’interleukine 21 qui déclenchent une réponse anticorps spécifique vis-à-vis du gluten et de la TGM, et de l’interleukine 15 qui active les lymphocytes intra-épithéliaux. Le résultat final est une destruction des cellules épithéliales et une atrophie des villosités intestinales [17].

Face à des symptômes évocateurs chez le nourrisson (diarrhée chronique, ballonnement abdominal, amaigrissement, aspect triste du visage) après l’introduction des farines ou devant des symptômes moins typiques (chez l’adolescent ou l’adulte), des tests sérologiques (en particulier la recherche des anticorps anti-endomysium, des anticorps anti-TGM IgA ou IgG, des anticorps anti-gliadine déamidée de type IgA ou IgG) couplés à la mise en évidence du génotype HLA-DQ, conduisent le plus souvent à la réalisation de biopsies intestinales multiples pour mettre en évidence l’atrophie des villosités intestinales. Le régime strictement dépourvu de gluten fait disparaître les symptômes et tout écart (même minime comme

l’ingestion de traces de gluten) les fait réapparaître [17].

L’HG/B/NC a été décrite pour la première fois par Ellis et Linaker [18] en 1978 dans une lettre à l’éditeur du *Lancet*. Les auteurs décrivaient le cas d’une femme de 43 ans qui souffrait de troubles intestinaux récidivants associant diarrhée, coliques, douleurs péri-ombilicales, distension abdominale. Elle n’avait pas perdu de poids et conservait un appétit normal. L’exploration digestive était normale, y compris la coloscopie et la biopsie jéjunale, exception faite d’une hernie hiatale. Son état clinique ne devait pas s’améliorer sous antibiothérapie (cyclines), tranquillisants et médicaments anti-diarrhéiques. Tous ses symptômes persistèrent pendant 2 ans et ce n’est qu’après un régime sans gluten que les symptômes de cette patiente cessèrent rapidement, au bout de 4 jours. La biopsie jéjunale se révéla toujours strictement normale après un test de provocation au gluten responsable d’une récurrence de la diarrhée. Les symptômes cessèrent après la reprise du régime sans gluten. Pour Ellis et Linaker [18], cette patiente présentait une hypersensibilité au gluten. Depuis cette date, d’autres observations de ce type ont été décrites, mais on n’a pas trouvé jusqu’à présent de “marqueur diagnostique” capable de l’identifier.

La prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 1 %, celle de l’HG/B/NC serait comprise entre 0,6 à 6 %, mais environ 50 % des gastro-entérologues prescripteurs d’un régime sans gluten étaient incapables de se mettre d’accord sur une définition précise de cette “pathologie émergente” [19], à moins qu’il ne s’agisse d’un effet de mode... En pratique, les symptômes de l’HG/B/NC sont assez proches de ceux du côlon irritable, posant le problème d’états frontières.

Comme le souligne Caron [20], l’HG/B/NC est un diagnostic d’élimination après avoir écarté la maladie cœliaque et une allergie IgE-dépendante au blé, et elle ne

I L'année pédiatrique

peut être autrement définie que comme une “entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extradiigestifs, qui régressent sous le régime sans gluten, après avoir éliminé une allergie au blé et une maladie cœliaque”.

Applications pour téléphones mobiles et allergies

Les applications médicales pour smartphones (apps) sont de plus en plus nombreuses, associées à la diffusion mondiale des téléphones mobiles. Pour compléter une revue récente parue précédemment dans *Réalités Pédiatriques* [21], une nouvelle utilisation, plutôt étonnante, vient d'apparaître : la détection de l'otite séro-muqueuse (OSM). Une requête sur PubMed avec “Smartphone and otitis media” fournit 9 articles entre 2016 et 2019.

Le dernier article, dû à Chan *et al.* [22], utilise des haut-parleurs et des microphones dans les smartphones existants pour détecter l'épanchement liquidien de l'oreille moyenne en évaluant la mobilité du tympan (otite moyenne et otite séreuse). Cette étude portait sur 98 patients/oreilles dans un centre de chirurgie pédiatrique. Les auteurs ont utilisé l'aire sous la courbe (AUC pour *Area Under the Curve*) qui était de 0,898 pour l'algorithme d'apprentissage automatique basé sur un smartphone, alors que la réflectométrie acoustique commerciale, nécessitant un matériel personnalisé, donnait une AUC de 0,776. La sensibilité était de 85 % et la spécificité de 82 %, comparables aux mesures de performance de la tympanométrie et de l'otoscopie pneumatique [22]. Les parents semblaient avoir autant de compétence que les cliniciens formés à l'utilisation du système basé sur un smartphone.

D'autres études sont en faveur de ces nouvelles technologies, dans la mesure où les épanchements tubaires sont assez sou-

vent ignorés dans la vie courante [23]. La présence de bouchons de cérumen peut évidemment fausser l'interprétation. Cette étude nécessite une validation.

Le syndrome d'allergie orale est-il toujours bénin ?

Le syndrome oral, décrit par Amlot et Lessof en 1987, est couramment dénommé “syndrome oral d'Amlot et Lessof” [24, 25] ou syndrome d'allergie orale (SAO) même si, peu après ces publications, Ortolani *et al.* [26] ont aussi très bien décrit ce syndrome. La réputation fréquente de bénignité du SAO est probablement associée à sa description initiale. Le **tableau I** montre la nature des symptômes du SAO en fonction de leur chronologie d'apparition et de leur fréquence après l'ingestion des aliments responsables. La plupart des symptômes indiqués par Amlot *et al.* [24] sont légers à modérés et l'évolution vers une anaphylaxie survient dans moins de 10 % des cas (8,3 %), ce qui n'est cependant pas négligeable ! Les symptômes oraux et pharyngés du SAO apparaissent moins de quelques minutes après l'ingestion

d'aliments végétaux chez un allergique aux pollens.

Dans l'étude d'Amlot *et al.* [24], parmi 80 patients atopiques, 65 (81 %) rapportaient des symptômes évoquant une AA, mais les prick tests aux aliments n'étaient positifs que chez 33 (41 %) d'entre eux. Ils étaient surtout localisés à la partie supérieure du tube digestif : démangeaisons de la bouche et sensation de striction pharyngée. Si la consommation de l'aliment se poursuivait, une urticaire, un bronchospasme ou même des signes d'anaphylaxie pouvaient survenir.

L'étude plus importante d'Ortolani *et al.* [26] portait sur 262 patients (170 femmes et 92 hommes), en majorité atteints de rhume des foins et allergiques à un ou plusieurs aliments, en rapport avec des réactions de sensibilisation et/ou d'allergie croisée entre des aliments de la même famille. La majeure partie de ces patients avait un syndrome d'allergie au pollen de bouleau et aux aliments végétaux. Dans cette étude, seuls 45 patients (17 %) présentaient réellement une AA. En dehors de ce tableau,

Délai d'apparition des symptômes après l'ingestion de l'aliment	Symptômes initiaux	Observations Nombre (%)
Moins de 15 min	Irritation orale	36 (100)
	Striction laryngée	30 (83,3)
	Gonflement des lèvres	21 (58,3)
	Aphtes, vésicules	11 (30,6)
15-60 min	Urticaire	8 (22,2)
	Conjonctivite, œdème palpébral	9 (25)
	Asthme	10 (27,8)
	Anaphylaxie	3 (8,3)
30-60 min	Douleurs abdominales	6 (16,7)
	Nausées et vomissements	10 (27,8)
	Diarrhée	3 (8,3)
	Rhinite	3 (8,3)

Tableau I : Les symptômes du syndrome d'allergie orale et leur chronologie d'apparition (d'après [24], modifié).

POINTS FORTS

- Le diagnostic de l'œsophagite à éosinophiles est basé sur l'association de trois types de critères : symptômes de dysfonctionnement œsophagien, présence d'au moins 15 polynucléaires éosinophiles/champ à la biopsie œsophagienne, absence de toute autre cause d'éosinophilie œsophagienne.
- Les manipulations diététiques pendant la grossesse et l'allaitement sont sans intérêt pour prévenir les allergies, en particulier les allergies alimentaires. Si l'introduction précoce de l'arachide est associée à une induction de tolérance qui semble durable, il apparaît hasardeux de vouloir la généraliser systématiquement à tous les aliments au cours de la diversification.
- L'AA au blé, de plus en plus fréquente, se manifeste par des symptômes variés : eczéma, urticaire et angio-œdème, symptômes digestifs, symptômes respiratoires, hypersensibilité aux hydrolysats présents dans des produits cosmétiques, syndrome d'anaphylaxie dépendante de l'ingestion d'aliments et de l'exercice physique, attribué à une sensibilisation aux gliadines du gluten. À cette liste s'ajoute l'allergie professionnelle au blé.
- La maladie cœliaque ou intolérance à la gliadine du gluten (entre 1/100 et 1/250 individus) est une affection chronique, immuno-dépendante, survenant chez des individus génétiquement prédisposés.
- La moitié des gastro-entérologues qui prescrivent un régime sans gluten est incapable de s'accorder sur une définition précise de l'hypersensibilité au blé/gluten non cœliaque. L'HG/B/NC ne peut être définie autrement que comme une "entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extradigestifs, qui régressent sous le régime sans gluten, après avoir éliminé une allergie au blé et une maladie cœliaque".
- Une nouvelle application pour smartphone utilise des haut-parleurs et des microphones dans les smartphones existants pour détecter les épanchements liquidiens de l'oreille moyenne en évaluant la mobilité du tympan (otite moyenne et otite séreuse).
- Le syndrome oral décrit par Amlot, Lessof et Ortolani se traduit le plus souvent par des symptômes légers à modérés, mais une anaphylaxie peut survenir dans près de 10 % des cas (SAO aggravés), nécessitant l'administration IM d'adrénaline.
- Survenant surtout au cours du syndrome "bouleau-pomme", le SAO est lié à des allergènes croissants tels que les protéines PR-10 que l'on trouve dans le pollen de bouleau et dans de nombreux fruits et légumes comestibles, mais aussi des profilines. On décrit aussi des SAO après l'ingestion de protéines animales, et le SAO ne doit pas être confondu avec des lésions irritatives (certains fromages).

le SAO est possible vis-à-vis d'aliments d'origine animale.

Van der Brempt et Sabouraud-Leclerc [27] ont réévalué le SAO, rappelant qu'il survenait surtout au cours du syndrome "bouleau-pomme". Les allergènes croissants sont surtout des protéines PR-10 (thermosensibles et acido-sensibles) que l'on trouve dans le pollen de bouleau (Bet v 1) et dans de nombreux fruits et légumes comestibles, mais aussi des profilines (Bet v 2). D'autres syndromes comme "armoïse-céleri" furent décrits. Des différences régionales peuvent être observées, l'allergie au pollen de bouleau étant associée à une sensibilisation à la profiline (10-30 %) et aux protéines PR-10 (jusqu'à 90 %) en Europe du Nord et de l'Ouest, alors que cette répartition s'inverse en Europe du Sud.

En 2004, une classification très simple a été proposée, le SAO pouvant être léger (grade 1), modéré (grade 2) ou sévère (grade 3) [28]. La classification de Ortolani *et al.* [26] était plus clinique :
 – grade 1 : SAO simple ;
 – grade 2 : SAO + symptômes digestifs ;
 – grade 3 : SAO + symptômes systémiques ;
 – grade 4 : SAO + symptômes sévères comme un œdème laryngé ou un asthme.

La classification de Bergman *et al.* [29] s'appuie sur 18 symptômes depuis le prurit des lèvres (1 point) ou de la langue (1 point) ou de la bouche (1 point) jusqu'aux nausées/vomissements (3 points) ou symptômes gastro-intestinaux (3 points) et chute de tension (4 points)... Le patient pourrait même calculer lui-même son propre score ! Mais, en cas de suspicion d'anaphylaxie, il est plus urgent de réaliser une injection intramusculaire d'adrénaline.

En pratique, le SAO peut être bénin ou modéré (accessible aux antihistaminiques H1), il peut devenir sévère – les auteurs emploient le terme de "SAO aggravé" [27] –, ce qui implique que l'on doit toujours penser à la possibilité

I L'année pédiatrique

d'une anaphylaxie s'il existe des facteurs de risque (effort, exposition pollinique, prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, ingestion d'alcool, asthme associé, épisodes antérieurs modérés à sévères) ou en cas d'ingestion de certains aliments (céleri, soja, kaki, pomme, noisette, litchi) qui sont associés aux PR-10 ou aux profilines. Il convient aussi de rappeler que le SAO peut être associé à l'ingestion d'aliments irritants (certains fromages comme le gruyère par exemple) et dans ce cas non lié à un mécanisme allergique.

BIBLIOGRAPHIE

- DIVARET-CHAUVEAU A, VILLARD-TRUC F, LEZMI G. Œsophagite à éosinophiles: le point sur les consensus de prise en charge. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:115-117.
- ÖDMAN M, BART PA. Œsophagite à éosinophiles. *Rev Med Suisse*, 2010;6:1854-1858.
- DELLON ES, LIACOURAS CA, MOLINA-INFANTE J *et al*. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*, 2018;155:1022-1033.e10.
- PONDA P, PATEL C, AHN S *et al*. Integration of a clinical scoring system in the management of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019 [Epub ahead of print].
- GREER F, SICHERER SA, BURKS WA; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic diseases in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics*, 2019;143.
- GREER F, SICHERER SA, BURKS WA; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 2008;121:183-191.
- DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al*. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *New Engl J Med*, 2015;372:803-813.
- DOGARU CM, NYFFENEGGER D, PESCATORE AM *et al*. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2014;179:1153-1167.
- PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al*. Randomized trial of introduction of allergenic foods. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
- BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires: la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.
- BIDAT E. L'allergie au blé IgE-médiée existe-t-elle? *JIM* (publié en ligne le 24 juin 2018).
- CARON N. Hypersensibilité au gluten/blé non cœliaque: mode ou réalité? *Rev Fr Allergol*, 2019;59:212-213.
- PALOSUO K, VARJONEN E, NURKKALA J *et al*. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:1386-1392.
- RODRIGUEZ DEL RIO P, DIAZ-PERALES A, SANCHEZ-GARCIA S *et al*. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2014;24:240-248.
- NOWAK-WĘGRZYN A, WOOD RA, NADEAU KC *et al*. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:651-661.
- KULMALA P, PELKONEN AS, KUITUNEN M *et al*. Wheat oral immunotherapy was moderately successful but was associated with very frequent adverse events in children aged 6-18 years. *Acta Paediatr*, 2018;107:861-870.
- GODAT S, VELIN D, SCHOEPPFER AM *et al*. Maladie cœliaque: état des lieux. *Rev Med Suisse*, 2013;9:1584-1589.
- ELLIS A, LINAKER BD. Non-cœliac gluten sensitivity? *Lancet*, 1978;1:1358-1359.
- BRANCHI A, FERRETTI F, NORSI L *et al*. Management of nonceliac gluten sensitivity by gastroenterology specialists: data from an Italian survey. *Biomed Res Int*, 2015;2015:530136.
- CARON N. Hypersensibilité au gluten/au blé non cœliaque: mode ou réalité? *Rev Fr Allergol*, 2019;59:212-213.
- DUTAU G. Les applications pour téléphones mobiles au cours des maladies chroniques: de la rhinite allergique à d'autres affections allergiques. *Réalités Pédiatriques*, 2019;228:22-26.
- CHAN J, RAJU S, NANDAKUMAR R *et al*. Detecting middle ear fluid using smartphones. *Sci Transl Med*, 2019;11.
- PRINS-VAN GINKEL AC, DE HOOG M, UITERWAAL C *et al*. Detecting acute otitis media symptom episodes using a mobile app: cohort study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2017;5:e181.
- AMLOT PL, KEMENY DM, ZACHARY C *et al*. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
- LESSOF MM. Pollen-food allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1996;98:239-240.
- ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO E *et al*. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*, 1988;61:47-52.
- VAN DER BREMPT X, SABOURAUD-LECLERC D. Le syndrome oral (SO) est-il toujours bénin? *Rev Fr Allergol*, 2019;59:177-179.
- HANSEN KS, KHINCHI MS, SKOV PS *et al*. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res*, 2004;48:441-448.
- BERGMANN KC, WOLF H, SCHNITKER J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome: an observational study. *World Allergy Organ*, 2008;1:79-84.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?

Contrairement aux idées reçues, la France n'est pas le pays champion du monde de prescription de psychotropes aux enfants ! Même si on observe une augmentation depuis quelques années, les délivrances de psychotropes restent dans la moyenne européenne et en-deçà des États-Unis. Par contre, les profils de prescription diffèrent selon les pays et les anxiolytiques restent la première classe prescrite chez les enfants et les adolescents français, tandis que les psychostimulants viennent en dernier [1]. Enfin, comme en pédiatrie en général, le fossé qui se creuse entre les besoins médicaux et le manque de molécules approuvées explique les proportions élevées de prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

S'il est recommandé que ces traitements soient initiés par un pédopsychiatre, les pédiatres et les généralistes sont en pratique les principaux prescripteurs. Le but de cet article est de proposer un panorama de molécules les mieux documentées, légitimes pour s'imposer comme une première ligne de traitement médicamenteux. Après avoir rappelé les règles de prescriptions spécifiques en psychiatrie infantile, nous visiterons les pathologies les plus fréquentes avant de s'arrêter sur les molécules préconisées et adaptées.

Règles générales de prescription

1. Il est urgent d'attendre !

En dehors de (rares) situations d'urgence, rien ne presse ! L'indication d'un traitement médicamenteux se pose rarement

en première intention. Elle doit être réservée aux diagnostics clairement identifiés dont la sévérité pénalise l'enfant, et ce malgré des premières lignes de soin non médicamenteuses bien conduites.

2. L'enfant, un partenaire particulier

Les données concernant les contre-indications et effets indésirables sont en général dérivées de la pratique de l'adulte. Les règles de prescription doivent tenir compte de données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques spécifiques et évolutives [2]. Les profils de réponse et de tolérance diffèrent largement de l'adulte (densité des récepteurs, maturation des systèmes neurotransmetteurs, perméabilité de la barrière hémato-encéphalique) (**tableau I**). De plus, l'effet placebo est majoré chez l'enfant, notamment dans la dépression, et ce quelle que soit l'intervention proposée.

On privilégie chez l'enfant les monothérapies avec des posologies inférieures et des administrations fractionnées pour rester dans une fenêtre d'efficacité-tolérance optimale. Chez l'adolescent,

la pharmacocinétique se rapproche des adultes.

3. Petits arrangements avec les guidelines

Le décalage entre l'évolution des connaissances (recommandations d'experts) et l'évolution des AMM confronte le clinicien à un choix complexe : prescrire avec l'AMM une molécule plus ancienne mais dont les modalités d'évaluation peuvent être moins rigoureuses qu'aujourd'hui (exemple des neuroleptiques) ou, en l'absence de dérogation¹, prescrire une molécule



M. VIORRAIN¹,

C.-E. FOURNIER², O. REVOL²

¹ Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Psychiatrie de liaison en maternité, Hôpital Robert Debré, PARIS,

² Service de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Femme Mère Enfant, BRON.

Sensibilité accrue à certains effets indésirables

- Somnolence avec les molécules sédatives.
- Effets extrapyramidaux et syndrome métabolique avec les neuroleptiques.
- Hématomes avec les ISRS.
- Effets paradoxaux avec les benzodiazépines.
- Période de croissance staturale, pubertaire et d'apprentissage : attention aux molécules qui perturbent le métabolisme ou la cognition.

Tableau I : Effets indésirables chez l'enfant.

¹ Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU) répertoriées sur le site de l'ANSM ouvrant des droits à une prise en charge financière.

I L'année pédiatrique

mieux documentée mais qui peut être hors AMM, en respectant les conditions de la loi de 2011. En psychiatrie, ces situations amènent à redoubler de rigueur dans l'information délivrée pour une relation de confiance, afin de ne pas être un frein supplémentaire à l'observance (**tableau II**).

4. L'alliance thérapeutique avec la famille : l'union sacrée

La démarche d'information et d'éducation thérapeutique avec le patient et sa famille est fondamentale pour la sécurité et l'adhésion au traitement, déterminante pour le pronostic de certaines pathologies évolutives :

- réponse aux questions (inquiétudes concernant les effets secondaires, les risques de dépendance, etc.);
- information concernant les bénéfices attendus, les effets indésirables connus, les alternatives thérapeutiques, les modalités d'utilisation, etc. ;
- recueil de l'accord des deux parents et recherche du consentement de l'enfant (après information adaptée à son niveau de maturité).

5. "On ne lâche pas une équipe qui gagne !" : la surveillance

L'évaluation régulière des bénéfices/risques et les prescriptions de court terme doivent rester la règle. En cas de prescription au long cours, il faut se mettre en lien avec le pédopsychiatre afin de réévaluer l'indication ou d'envisager un arrêt (définitif ou fenêtre thérapeutique). Il n'est pas rare que des médicaments instaurés pour des symptômes qui peuvent être transitoires dans l'enfance (troubles du comportement, angoisses, hallucinations...) ne soient pas remis en question malgré les risques sur le long terme (syndrome métabolique, dyskinésies, fonctions cognitives).

La croissance et la décroissance sont progressives, par paliers de 5 à 7 jours au minimum pour les antipsychotiques, plus longs pour les antidépresseurs et

Prescription hors AMM si :

- Pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou ATU.
- Prescription jugée indispensable par le prescripteur.
- Justification scientifique avec niveau de preuve élevé.
- Modalités :
 - information et consentement du patient (et parents) ;
 - indication du "hors AMM" sur l'ordonnance (informer que non remboursé) ;
 - traçabilité dans le dossier patient ;
 - engage la responsabilité du médecin prescripteur, du pharmacien et de l'infirmier.

Tableau II : Principes de la prescription hors AMM [3].

Privilégier une décroissance progressive à une période calme (vacances d'été par exemple)

- Dans les troubles anxieux : 6 à 12 mois.
- Dans les TOC : au moins 12 mois.
- Dans les états dépressifs : 9 à 12 mois chez les sujets sans antécédents, au moins un an en cas d'antécédent d'épisode dépressif ou d'intensité sévère ou d'évolution chronique.
- Dans le TDAH : en l'absence d'amélioration après un mois de traitement et dans les situations de prescriptions prolongées en réalisant des fenêtres thérapeutiques 2 à 3 semaines en amont d'une réévaluation annuelle.

Tableau III : Durées recommandées [4].

les anxiolytiques type benzodiazépines (**tableau III**).

Principaux troubles et traitements associés

1. Trop d'émotions...

>>> L'anxiété pathologique [5]

Les troubles anxieux représentent la pathologie psychiatrique la plus fréquente chez les enfants et les adolescents, parmi lesquels [6] :

- le trouble anxieux généralisé TAG (inquiétudes et appréhensions anxieuses excessives, intenses et généralisées) ;
- le trouble anxiété sociale TAS (peur excessive du jugement des autres en situations sociales) [7] ;
- les troubles phobiques (peurs liées à un objet, un animal ou une situation spécifique, par exemple l'émétophobie) ;
- le trouble panique (attaques de panique récurrentes) ;
- l'anxiété de séparation (peur excessive et inappropriée par rapport à l'âge d'être séparé des parents ou personnes auxquelles l'enfant est attaché) ;
- l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Une intervention précoce est particulièrement importante pour ces troubles associés à des conduites d'évitement (scolaire par exemple) et pouvant entraîner des complications sévères (troubles du comportement ou difficultés scolaires chez l'enfant, dépression, recours à des toxiques chez l'adolescent...).

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) se définissent par des comportements ou des actes mentaux que le sujet se sent poussé à accomplir de manière répétitive et rigide (les compulsions), le plus souvent (mais parfois non retrouvée chez l'enfant) en réponse à une obsession (idée, image, impulsion intrusives et inappropriées) [8].

Quels que soient les types d'anxiété, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) viennent en première ligne de traitement, avec des niveaux de preuve solides. Les thérapies combinées associant interventions TCC et médicamenteuses ont fait la preuve d'une efficacité supérieure à chaque intervention seule. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) sont indiqués en première ligne dans les troubles anxieux chroniques et les TOC,

la fluoxétine ayant le meilleur niveau de preuve dans ces indications [9, 10].

● **Troubles anxieux “caractérisés”**

Aucun traitement en France n’a d’AMM chez l’enfant mais la fluoxétine bénéficie d’un niveau de preuve solide (exemple : dose initiale 5 mg et moyenne 20 mg). La FDA approuve l’utilisation de la duloxétine à partir de 7 ans dans le TAG.

● **Troubles obsessionnels compulsifs**

■ **Sertraline :**

– I (indication) : TOC ;
– A (âge minimal) : 6 ans ;
– P (posologie) : 6-12 ans, dose initiale de 25 mg/j en 1 prise ; 13-17 ans, dose initiale de 50 mg/j en 1 prise ; augmenter par palier de 50 mg (intervalle > 7 j). La dose maximale est de 200 mg/j.

■ **Fluvoxamine :**

– I : TOC ;
– A : 8 ans ;
– P : dose initiale de 25 mg/j. Elle peut être augmentée progressivement tous les 4 à 7 jours jusqu’à obtention d’une dose efficace. La dose maximale est de 200 mg/j.

● **Symptomatologie anxieuse aiguë**

Le paroxysme de l’angoisse aiguë est l’attaque de panique, marquée par des signes neurovégétatifs et neuropsychiques d’angoisse. Elle cède spontanément mais, en cas d’échec des mesures de relaxation non pharmacologiques, de retentissements trop importants ou de répétition (réévaluer l’existence d’un trouble panique), un traitement ponctuel peut être proposé. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées avant 18 ans.

■ **Hydroxyzine :**

– I : insomnie d’endormissement liée à l’état d’hyperveil (vigilance accrue des manifestations anxieuses au coucher) ;
– A : 3 ans ;
– P : 3-6 ans (10-20 kg), 5-10 mL/j en sirop ; 6-15 ans, maximum 1 mg/kg/j en

comprimé. Attention, possibles réactions paradoxales ; surveillance ECG : QTc long congénital.

■ **Clorazébate :**

– I : manifestations anxieuses sévères, l’utilisation doit être exceptionnelle ;
– A : 6 ans ;
– P : 0,5 mg/kg/j en plusieurs prises. Attention, possibles réactions paradoxales ; en règle générale, les benzodiazépines sont réservées aux adultes.

>>> **Dépression** [11, 12]

Les antidépresseurs montrent moins de bénéfices chez l’enfant dans les indications de dépression par rapport aux troubles anxieux, en partie du fait d’un important effet placebo dans la dépression de l’enfant [10, 13]. Les prises en charge combinées (TCC et fluoxétine) permettent une amélioration plus rapide, mais les bénéfices à terme apparaissent équivalents aux monothérapies.

Un traitement antidépresseur ISRS comme la fluoxétine s’envisage en première ligne dans les états dépressifs d’intensité sévère et en seconde intention dans les états dépressifs d’intensité modérée (effet minime) [9].

■ **Fluoxétine :**

– I : épisode dépressif majeur (EDM) modéré à sévère ;
– A : 8 ans ;
– P : dose initiale : 10 mg/j ; après 1-2 semaines : augmenter si besoin à 20 mg/j.

Également hors AMM mais approuvé par la FDA : escitalopram pour les enfants âgés de 12 ans et plus.

Devant une réponse partielle après 12 semaines à dose thérapeutique, après réévaluation diagnostique (comorbidité, dépression bipolaire...) et de l’observance, un changement de molécule est justifié en privilégiant un autre ISRS plutôt qu’une autre classe.

>>> **Les principaux effets indésirables des antidépresseurs :**

– les plus fréquents : nausées et céphalées (premiers jours), tremblements, vertiges, insomnies, variations pondérales ;
– occasionnels : agitation, impulsivité, irritabilité, désinhibition, etc. (à distinguer d’un véritable virage maniaque de l’humeur), abaissement du seuil épiléptogène, défaut de maturation sexuelle ;
– risque de syndrome de sevrage si arrêt brutal ;
– risque suicidaire : les troubles anxieux et dépressifs favorisent en eux-mêmes le risque suicidaire. Au regard de l’ensemble des données, il apparaît que les ISRS réduisent à terme les taux de suicide plutôt qu’ils ne les augmentent (études observationnelles). Toutefois, la prescription d’antidépresseurs (ATD) est associée initialement à un risque accru de passage à l’acte, notamment dans les indications de dépression. Ce risque n’a pas été retrouvé de manière significative, voire moindre dans les indications de troubles anxieux.

Surveillance pour prévenir les risques :

– rythme : hebdomadaire le premier mois, toutes les deux semaines le deuxième mois, puis à 3 mois (peut s’associer à des contacts téléphoniques) ;
– ECG (allongement du QTc par la fluoxétine comme par la clomipramine) ;
– biologie avec TSH et transaminases hépatiques à l’instauration, à 2-3 semaines et après les augmentations de posologie ;
– suivi de la croissance (courbe staturopondérale) et du développement pubertaire (stades de Tanner).

2. Pas assez d’attention...

>>> **Le trouble déficit de l’attention/hyperactivité** [14]

Le trouble déficit de l’attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental défini par la présence précoce de difficultés attentionnelles, d’impulsivité et d’hyperactivité retentissant dans différents domaines de vie (familiale, scolaire, sociale).

L'année pédiatrique

Le méthylphénidate est le seul psychostimulant disponible en France à partir de 6 ans (**tableau IV**). Des ATU existent pour d'autres traitements du TDAH comme l'atomoxétine.

Prescription initiale (praticien hospitalier, ordonnance sécurisée) : la forme à libération immédiate (LI) est privilégiée à l'instauration pour évaluer la tolérance. Les posologies sont entre 0,3 et 1 mg/kg sur 2 à 3 prises (matin, midi, 17 h) pour la forme à libération immédiate, avec un seuil maximum à 60 mg/j. L'équivalent à libération prolongée (LP) est ensuite prescrit, avec un choix de molécule en fonction par exemple de l'âge de l'enfant (plus longues durées au collège) ou de ses intolérances.

Rythme : d'abord 7 jours sur 7 pour permettre une évaluation au domicile, puis à adapter en fonction de la clinique avec des suspensions recommandées les week-ends et vacances scolaires. Certaines comorbidités (TOP : trouble oppositionnel avec provocation) peuvent requérir une prescription continue avec des fenêtres thérapeutiques en périodes de vacances.

Suivi annuel par le spécialiste (réévaluation de l'indication avec une fenêtre thérapeutique) et mensuel par le médecin traitant qui peut également adapter la posologie (**tableau V**).

>>> Troubles du comportement (agitation, agressivité) sans trouble du spectre autistique

En cas de troubles du comportement associés à un TDAH, il est recommandé de d'abord traiter le TDAH. Lorsque les troubles du comportement ne sont pas associés à un TDAH, ou si c'est le cas et que les traitements du TDAH ont échoué, les données sont en faveur de la rispéridone mais avec une recommandation conditionnelle du fait des effets indésirables des antipsychotiques (davantage de prise de poids, syndrome métabolique, syndromes extrapyramidaux) [15, 16].

Spécialités	Posologies	Proportion LI/LP	Durée d'action
Ritaline	Cp 10 mg	100 % LI	3-4 h
Ritaline LP	Gél 20, 30, 40 mg	50 % LI, 50 % LP	8 h
Concerta LP	Gél 18, 36, 54 mg	22 % LI, 78 % LP	12 h
Quasym LP	Gél 10, 20, 30 mg	30 % LI, 70 % LP	8 h
Medikinet	Cp 5, 10, 20 mg	100 % LI	3-4 h
Medikinet LM	Gél 5, 10, 20, 30, 40 mg	50 % LI, 50 % LP	8 h

Tableau IV : Spécialités de méthylphénidate. Les formes à libération prolongée (LP) contiennent une proportion variable de composante à libération immédiate (LI). Elles sont privilégiées car favorisent l'observance, améliorent la couverture de la journée et évitent des effets indésirables de pic et fin de dose.

Bilan préthérapeutique	Suivi
Quand prescrire ?	Quand arrêter ?
<p>≥ 6 ans et TDAH avec retentissements persistants malgré les premières lignes de soin non pharmacologiques</p>	<p>– Pas d'amélioration après 1 mois de traitement (20 %) – Au long cours : fenêtres de 3-4 semaines en septembre (1/3 de résolution) Il n'y a pas de syndrome de sevrage à l'arrêt</p>
Interrogatoire	
<p>– Contre-indications absolues : allergie, glaucome, IMAO – Contre-indications relatives : antécédents personnels ou familiaux cardiovasculaires, épilepsie, pathologie psychiatrique (manie, psychose) – Recueil d'informations : habitudes de sommeil, alimentaires, tics</p>	<p>– Réévaluation mensuelle – Efficacité : recueillir également les observations à l'école – Tolérance : céphalées et nausées (les premiers jours), palpitations, tachycardie, tics, sommeil (endormissement), appétit (croissance), symptômes psychiatriques, nervosité, anxiété... – Rythme des prises (jours scolaires, 6 jours sur 7...)</p>
Examen clinique mensuel	
<p>– Poids, taille : courbe staturo-pondérale – Constantes : PA, pouls</p>	
Examens complémentaires si facteurs de risque	
<p>– ECG – EEG – Bilan biologique : TSH</p>	

Tableau V : Bilan et surveillance des psychostimulants, adapté des recommandations de la HAS, 2014 [11].

■ Rispéridone :

– I : traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez le jeune, à partir de 5 ans, présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental ;
– A : 5 ans ;
– P : enfants de 50 kg, débiter à 0,5 mg 1/j, adapter par paliers de 0,5 mg au maxi-

mum tous les 2 jours ; enfants < 50 kg, débiter à 0,25 mg 1/j, adapter par paliers de 0,25 mg au maximum tous les 2 jours. Dose optimale : 0,5 mg/j.

■ Cyamémazine :

– I : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité ;
– A : 3 ans ;
– P : 1 à 4 mg/kg/j en 2-3 prises.

3. Pathologies nécessitant une prescription initiale et une réévaluation psychiatrique : schizophrénie, trouble bipolaire et syndrome de Gilles de la Tourette

Un maintien à posologie minimale efficace est recommandé, sachant que les réponses thérapeutiques sont souvent incomplètes.

>>> Dans les troubles psychotiques, de nombreux jeunes patients continueront à présenter des symptômes positifs ou négatifs de la maladie à un certain degré [17].

■ Aripiprazole (famille des antipsychotiques):

– I : schizophrénie chez l'adolescent à partir de 15 ans, épisodes maniaques

modérés à sévères des troubles bipolaires de type I à partir de 13 ans ;
– P : 10 mg/j en 1 prise ; dose maximum : 30 mg/j ; durée maximum 12 semaines.

La FDA autorise également, à partir de 13 ans : la rispéridone, la quétiapine, l'olanzapine (mais risque important de syndrome métabolique et prise de poids) et l'halopéridol.

■ Lithium (famille des thymorégulateurs):

– I : épisode maniaque ou mixte (curatif et/ou préventif) ;
– A : 16 ans, lithiémie efficace : 1,4 mEq/L ;
– P : < 30 kg, 300 mg/j ; ≥ 30 kg, 300 mg, 2-3 fois par jour.

>>> Dans le syndrome Gilles de la Tourette (présence de tics moteurs

multiples et vocaux, pas nécessairement de manière simultanée, et persistants depuis plus d'un an), le traitement n'élimine pas complètement les tics mais vise à les réduire (de 25 à 50 %) pour limiter leurs retentissements psychosociaux. Les recommandations privilégient plutôt des molécules qui n'ont actuellement pas l'AMM dans l'indication. En pratique, favoriser l'aripiprazole en 1^{re} intention (de 1 à 5 mg pour des tics modérés, jusqu'à 10-15 mg pour des tics sévères). La rispéridone dispose également d'un bon niveau de preuve.

Les molécules ayant l'AMM en France (pour le syndrome Gilles de la Tourette mais aussi pour les troubles graves du comportement) sont l'halopéridol et le tiapride à partir de 3 ans. Citons aussi le pimozide qui aurait la même efficacité

Bilan préthérapeutique	Suivi							
	0	M1	M2	M3	M6	M9	M12	
Interrogatoire et examen clinique								
– Antécédents et absence de contre-indication (antécédents de syndrome malin, d'agranulocytose toxique, d'épilepsie, d'IR ou d'IHC, de trouble de la conduction, d'allergies) – Interactions médicamenteuses ou prises de toxiques	– Efficacité d'un AP : entre 4 et 8 semaines de traitement à posologie optimale – Observance – Effets indésirables plus sévères que chez l'adulte : neurologiques (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, épilepsie), cardiaques (allongement du QT, syncope, hypotension orthostatique), endocriniens (hyperprolactinémie, prise de poids, syndrome métabolique), anticholinergiques (neuroleptiques classiques), hématologiques (agranulocytose : clozapine), syndrome malin des neuroleptiques							
Croissance staturale-pondérale et constantes								
Poids, taille, IMC	+	+	+	+	+	+	+	
PA, pouls	+	+	+	+	+	+	+	
Bilan biologique								
NFS, plaquettes	+						+	Exception : clozapine
Ionogramme, urée, créatinine	+						+	
ALAT, ASAT	+			±	±		+	
Glycémie, cholestérol HDL, LDL, TG	+			+	+		+	
Prolactinémie	+			±	±		+	± Si signes d'hyperprolactinémie
Amylasémie	+						+	Renouveler si signes de pancréatite
TSH	±						+	Si quétiapine
25OHD3	+						+	
Autres								
ECG : QT long congénital	+	+	±	±	+		+	± Si facteurs de risque
EEG	±							Si clozapine ou points d'appel
Suivi ophtalmologique								Si quétiapine

Tableau VI : Bilan préthérapeutique et surveillance des antipsychotiques (AP) chez l'enfant et l'adolescent, adapté des guidelines du CAMESA [18-20].

L'année pédiatrique

mais une meilleure tolérance (AMM en France chez l'adulte et AMM chez l'enfant à partir de 6 ans pour les troubles graves du comportement).

En l'absence de réponse évidente après 6 semaines à posologie efficace, il est recommandé de prescrire une autre molécule (**tableau VI**).

Conclusion

La prescription de psychotropes chez l'enfant est une décision complexe qui demande une réflexion mesurée et concertée. Les psychotropes ne doivent jamais être proposés en première intention, mais réservés aux cas d'échec des prises en charge de première ligne (thérapies psychologiques, rééducations, remédiations, aménagements éducatifs et pédagogiques...). C'est le degré de sévérité des troubles qui incite à envisager l'utilisation de médicaments, en particulier quand il existe une souffrance de l'enfant au niveau familial, scolaire et/ou social.

Le challenge est d'importance, tant il est "plus facile de construire des enfants solides que de réparer des hommes brisés..." (Frédéric Douglass)

BIBLIOGRAPHIE

1. KOVESH V, CHOPPIN S, GAO F *et al.* Psychotropic medication use in french children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015;25:168-175.
2. COULON S, AZIBI I, WILLOQUET G *et al.* Prescription médicamenteuse en pédopsychiatrie. Pharmacocinétique des psychotropes chez l'enfant. *Inf Psychiatr*, 2018;94:95-100.
3. PERRAUDIN M, COULON S, WILLOQUET G *et al.* La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie. *Inf Psychiatr*, 2018;94:101-107.
4. HATHAWAY EE, WALKUP JT, STRAWN JR. Antidepressant treatment duration in pediatric depressive and anxiety disorders: how long is long enough? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2018;48:31-39.
5. HAS. Guide Affection de Longue Durée - Troubles anxieux graves. 2007.
6. KATZMAN MA, BLEAU P, BLIER P *et al.* Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post-traumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 2014;14:S1.
7. NICE Guidance. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. 2013.
8. NICE Guidance. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment. 2005.
9. BENAROUS X, CRAVERO C, COHEN D. Prescription d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents. *EMC - Psychiatrie*, 2018;15:1-11.
10. LOCHER C, KOECHLIN H, ZION SR *et al.* Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017;74:1011-1020.
11. HAS. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, *Recommandation de bonne pratique*, 2014;199.
12. NICE Guidance. Overview: Depression in children and young people: identification and management. 2019.
13. JANE GARLAND E, KUTCHER S, VIRANI A *et al.* Update on the Use of SSRIs and SNRIs with Children and adolescents in clinical practice. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016;25:4-10.
14. NICE Guidance. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2018.
15. GORMAN DA, GARDNER DM, MURPHY AL *et al.* Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, or conduct disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*, 2015;60:62-76.
16. D'AMBROGIO T, SPERANZA M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2012;60:52-61.
17. MCCLELLAN J, STOCK S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013;52:976-990.
18. PRINGSHEIM T, PANAGIOTOPOULOS C, DAVIDSON J *et al.* Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*, 2012;17:12B-21B.
19. BONNOT O, INAOUI R, LLORET LINARES C *et al.* Principes de surveillance des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2010;58:431-438.
20. COHEN D, BONNOT O, BODEAU N *et al.* Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 2012;32:309-316.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



J. PAUTRAT

Centre de pneumologie de l'enfant,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

GINA 2019 : enfin du nouveau

>>> Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La version 2019 du GINA présente le plus important changement en 30 ans dans la stratégie de prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans : il n'est plus recommandé d'initier le traitement avec un bronchodilatateur de courte durée d'action seul [1].

Pourquoi ce changement ? Il concerne la population des asthmatiques légers (qui regroupe l'asthme intermittent et persistant léger) qui est une population à risque elle aussi d'exacerbation sévère. Il a été montré qu'environ 30 % des adultes avec crise d'asthme, 16 % des patients ayant un asthme aigu avec arrêt respiratoire imminent et 15-20 % des adultes décédés d'un asthme avaient moins d'un symptôme par semaine dans les 3 mois précédents l'événement [2]. En effet, on sait maintenant que même les patients ayant des symptômes légers présentent une inflammation des voies aériennes.

De plus, l'utilisation régulière ou excessive des bronchodilatateurs de courte durée d'action (ou agoniste bêta-2 à courte durée d'action [SABA]) entraîne une régulation à la baisse des récepteurs bêta avec une réponse diminuée, provoquant une utilisation accrue. La distribution de 3 cartouches de SABA ou plus par an (en moyenne 1,5 bouffée par jour ou plus) est associée à un risque accru de visite aux urgences ou d'hospitalisation et la distribution de

12 cartouches ou plus par an (une par mois) augmente le risque de décès.

Il est donc dorénavant recommandé de débuter un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) dès que le diagnostic d'asthme est posé car :

- les patients ayant un asthme léger peuvent présenter des exacerbations sévères ;
- les doses faibles de CSI réduisent les risques d'hospitalisations et de décès ;
- les doses faibles de CSI préviennent les exacerbations sévères, améliorent la fonction respiratoire, préviennent le risque d'asthme d'effort, même chez les patients avec un asthme léger ;
- les patients présentant des exacerbations sévères sans CSI ont une fonction respiratoire au long terme altérée par rapport aux patients traités.

La plupart des patients asthmatiques ne nécessitent que des doses faibles de CSI. Leur traitement peut donc être débuté avec des doses faibles de CSI-formotérol à la demande (ou bien dose faible de CSI à chaque prise de SABA) ou une dose faible de CSI en traitement de fond.

GINA a aussi édité cette année **un guide de poche spécial asthme sévère de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans**, qui détaille l'étape 5 de la prise en charge [3] (**fig. 1**). Ce guide précise d'abord la définition des termes utilisés.

L'asthme non contrôlé comprend un ou les deux éléments suivants :

- mauvais contrôle des symptômes (symptômes fréquents, activité limitée par l'asthme, réveil nocturne) ;

- exacerbations fréquentes (≥ 2 /an) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO) ou exacerbations sévères (≥ 1 /an) nécessitant une hospitalisation.

L'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré le traitement GINA étape 4 ou 5 ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes. Cela ne signifie pas un "patient difficile". Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, ou en raison d'un diagnostic incorrect.

L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter (**fig. 2**). C'est un asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué. L'asthme sévère est donc actuellement une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois "asthme sévère réfractaire" car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré l'optimisation du traitement inhalé et des doses

L'année pédiatrique

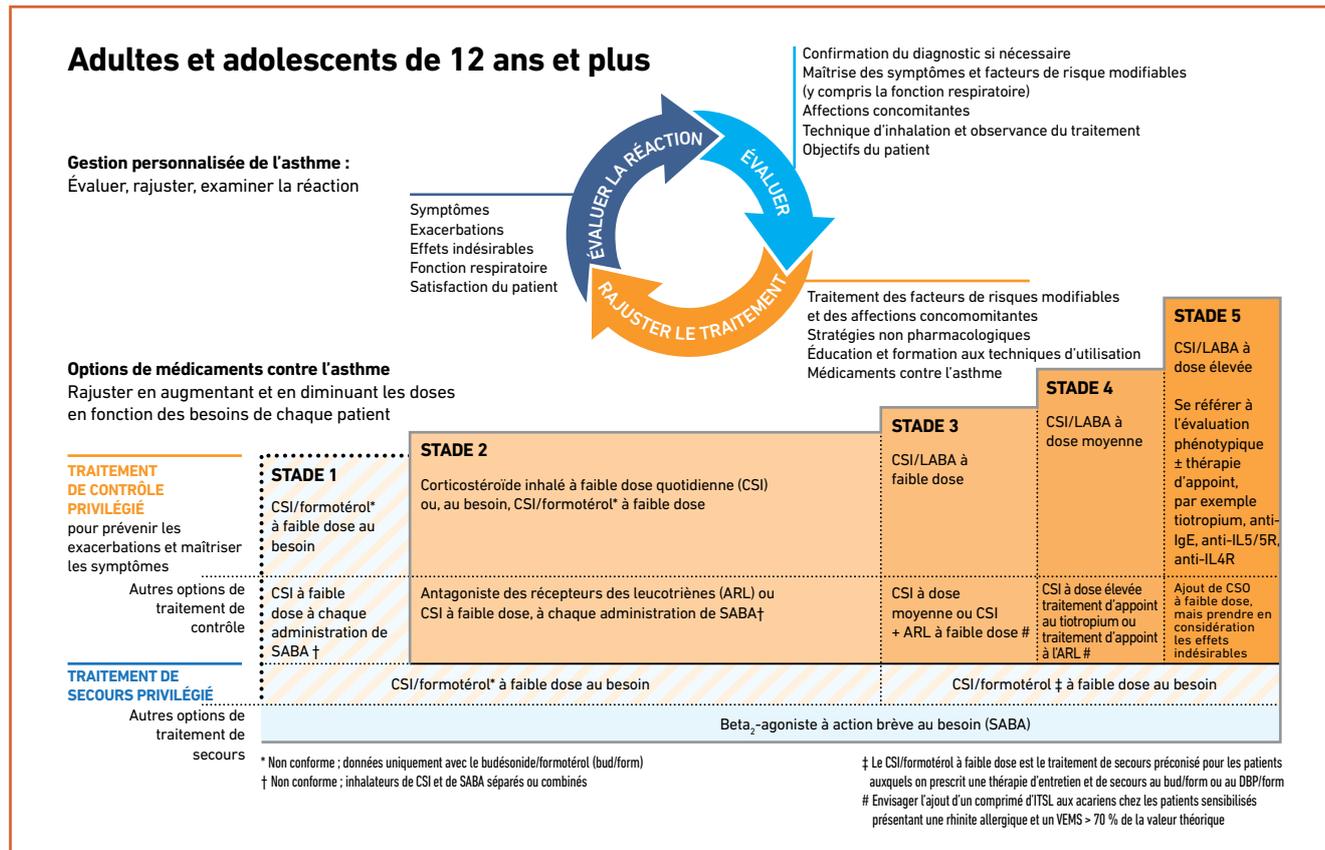


Fig. 1 : 5 étapes de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent, GINA 2019 [1].

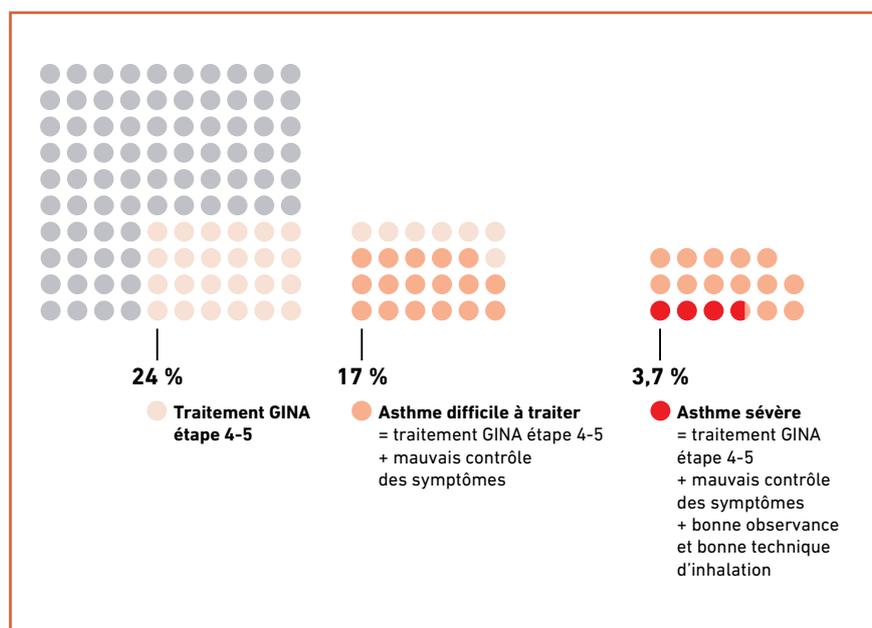


Fig. 2 : Quelle proportion d'adultes souffre d'asthme sévère ou difficile à traiter [1]?

élevées de corticoïdes. Mais ce terme n'est maintenant plus vraiment approprié avec l'avènement des thérapies biologiques.

Ce guide comprend ensuite une prise en charge très claire "pas à pas" selon 8 sections. Les changements clés sont :

- section 5 : le patient présente-t-il une inflammation de type 2 des voies aériennes ? Les taux choisis d'éosinophilie sanguine/expectorations et de FeNO sont ceux les plus bas associés à une bonne réponse pour toutes les thérapies biologiques proposées ensuite (éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{L}$, éosinophilie expectorée $\geq 2\%$, FeNO ≥ 20 ppb) ;
- section 6b : ajout du dupilumab ou anti-IL4-R (en plus des anti-IgE, anti-IL5 et anti-IL5-R) ;
- section 6b : prolonger de 6 à 12 mois le traitement biologique si la réponse n'est pas claire après 4 mois de traitement ;

– section 7 : selon la bonne ou la mauvaise réponse au traitement biologique, la suite de la prise en charge est détaillée (quand faire la décroissance des traitements inhalés par exemple si bonne réponse, ou quels examens complémentaires effectuer si mauvaise réponse).

En tant que pédiatres, nous savons que l'adolescence est un passage difficile pour l'observance des traitements et qu'il faut être encore plus vigilants face à cette population en leur rappelant que l'asthme tue encore. Le site de la Gregory Pariente Foundation (gpfd.fr), créée suite au décès de ce jeune homme de 14 ans d'une crise d'asthme alors qu'il était asthmatique connu mais sans traitement de fond, insiste notamment sur la sensibilisation des adolescents et des éducateurs sportifs, avec une vidéo de prévention marquante nommée "la chaise vide".

>>> En ce qui concerne les enfants de 6 à 11 ans, plusieurs modifications sont à noter :

- la création d'un tableau propre à cette tranche d'âge (**fig. 3**) et non plus des astérisques ajoutés au tableau adulte ;
- il est conseillé de se référer à un avis d'expert à partir du stade 4, soit d'une dose moyenne de CSI-LABA (LABA ou agoniste bêta-2 de longue durée d'action) ;
- il manque des études sur l'effet CSI-formotérol à la demande chez les enfants, l'utilisation seule des bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA) est donc maintenue pour cette classe d'âge de moins de 12 ans. Il n'y a qu'une étude sur CSI-SABA à la demande chez les enfants [4], mais aucune sur CSI-formotérol ;
- le tiotropium (bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action), qui n'était indiqué qu'à partir de 12 ans,

est indiqué maintenant chez l'enfant de 6 à 11 ans aussi au stade 4 donc pour un asthme modéré à sévère, en traitement additionnel.

Une étude récente s'est intéressée à l'efficacité du tiotropium sur la fonction respiratoire des enfants en fonction de leur statut allergique [5]. En effet, les enfants ayant un asthme modéré à sévère à partir de l'âge de 6 ans ont pour la grande majorité un asthme allergique : la question posée était donc de savoir si les enfants atteints d'asthme allergique avaient la même réponse au tiotropium sur leur fonction respiratoire que les autres. Les auteurs ont rassemblé les résultats de 4 études de phase III, portant sur 1 590 enfants de 6 à 17 ans recevant une dose unique journalière de tiotropium (Respimat inhaler, 2 bouffées de 1,25 µg pour l'asthme modéré ou 2,5 µg pour l'asthme sévère)

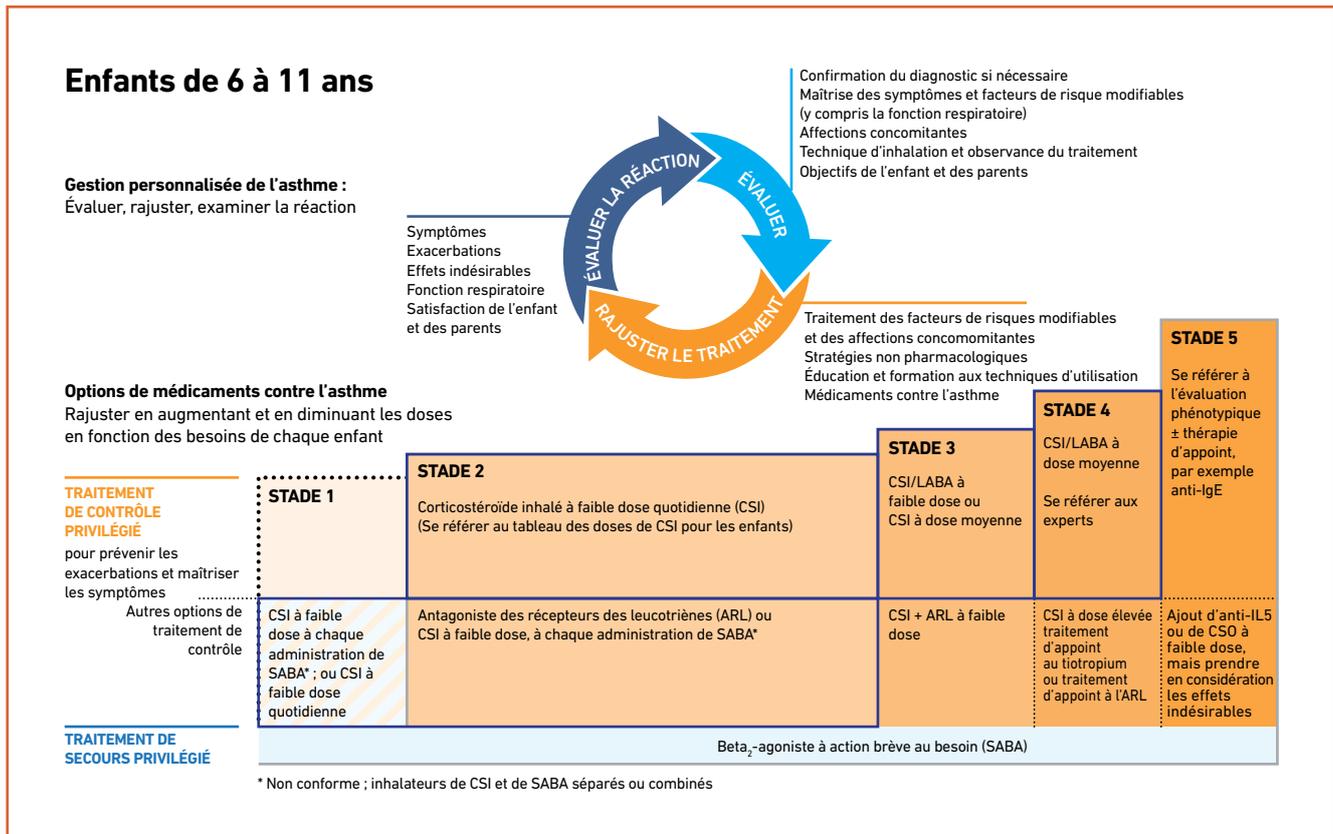


Fig. 3 : 5 étapes de la prise en charge de l'asthme chez l'enfant de 6 à 11 ans, GINA 2019 [1].

I L'année pédiatrique

contre placebo, comme traitement additionnel aux CSI. Ces enfants pouvaient aussi recevoir d'autres traitements pour contrôler leur asthme. La moitié avait un asthme modéré et l'autre moitié un asthme sévère. Les enfants atteints d'asthme allergique étaient identifiés par le dosage des IgE sériques et l'éosinophilie sanguine.

Le critère principal d'évaluation était le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) mesuré 3 heures après l'inhalation de tiotropium, après 12 semaines de traitement pour les asthmatiques sévères et 24 semaines de traitement pour les asthmatiques modérés. Les résultats ont montré une amélioration significative du VEMS dans tous les groupes traités par rapport aux groupes placebo. L'étude conclut donc qu'une dose unique journalière de tiotropium en traitement additionnel à des CSI améliore la fonction respiratoire des enfants et adolescents ayant un asthme modéré et sévère, quels que soient leurs taux d'IgE sériques ou d'éosinophiles sanguins.

>>> Enfin, pour l'enfant d'âge préscolaire de moins de 5 ans, l'actualisation du guide de poche GINA 2019 est attendu.

Asthme sévère ou trouble fonctionnel respiratoire ?

Le trouble fonctionnel respiratoire (en anglais *dysfunctional breathing*, en français plusieurs termes existent : désordre respiratoire somatoforme ou TFR) est important à identifier car il peut mimer une crise d'asthme ou l'aggraver, mais son diagnostic peut être difficile.

L'équipe anglaise de Sheffield qui étudie et prend en charge les TFR de l'enfant depuis de nombreuses années a écrit un guide pratique [6]. Il précise la définition du TFR : c'est une altération de la biomécanique respiratoire normale, entraînant des symptômes intermittents ou chroniques qui peuvent être thoraciques

et/ou extra-thoraciques (comme une dysfonction des cordes vocales faisant partie d'un groupe plus large regroupant les obstructions laryngées).

Il décrit la physiopathologie de ces TFR : un profil respiratoire modifié à type par exemple de respiration thoracique avec utilisation des muscles accessoires, d'hyperinflation, de fréquence respiratoire irrégulière, de volumes respiratoires irréguliers et/ou de soupirs fréquents. Cela peut être accompagné d'une hyperventilation ou d'une respiration paradoxale. Les patients décrivent une gêne respiratoire au repos et/ou à l'effort.

Ces modifications du profil respiratoire sont difficiles à identifier cliniquement lorsqu'on observe le patient respirer, à part pour le kiné ou médecin spécialisé dans les TFR. Ce guide donne donc des symptômes typiques à rechercher lors de l'entretien (par exemple un stridor, une sensation de soif d'air ou le peu d'effet des traitements inhalés) et les examens complémentaires qu'ils préconisent : spirométrie avec évaluation de l'échelle de Borg avant et après test d'effort, laryngoscopie si obstruction laryngée suspectée avant et après ou pendant l'effort, pléthysmographie à lumière structurée (dispositif sans contact pour mesurer la fréquence respiratoire par la détection des mouvements du thorax et de l'abdomen), ECG et mesure de la pression artérielle pour éliminer une pathologie cardiaque.

Une fois que le trouble est identifié, sa prise en charge est efficace grâce à une rééducation respiratoire par des kinés spécialisés ou orthophonistes si trouble laryngé. Ce guide est un bon reflet de la longue expérience de cette équipe anglaise. Toutefois, en pratique, le bilan préconisé et la prise en charge par des kinés ou orthophonistes spécialisés n'est pas à la portée de tous. Pour ces raisons, les services des Explorations fonctionnelles et de Pneumologie de l'hôpital Robert Debré à Paris (rdv.

explo.rdb@aphp.fr) ont mis en place un hôpital de jour dédié aux dyspnées de l'enfant afin d'identifier les TFR et de les prendre en charge grâce à une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

Dyskinésie ciliaire primitive : vers une définition plus spécifique

Un groupe d'expert s'est rassemblé afin de définir le terme d'exacerbation respiratoire chez le patient ayant une dyskinésie ciliaire primitive (DCP) [7], en vue des recherches cliniques ultérieures.

La dyskinésie ciliaire primitive est une maladie génétique provoquant des symptômes hétérogènes, on estime qu'elle touche 1/10 000 à 20 000 individus en Europe. C'est une maladie qui est encore sous-diagnostiquée. Ce sont les exacerbations pulmonaires que l'on guette, que l'on traite, que l'on évalue dans les études cliniques et qui sont la cause d'une grande morbidité chez ces patients. Ces exacerbations sont souvent traitées comme celles dans la mucoviscidose et les bronchectasies dites non mucoviscidosiques, mais la DCP n'a pas la même physiopathologie ni le même pronostic que ces maladies.

Un groupe d'experts multidisciplinaires et de patients s'est donc rassemblé pour donner une définition spécifique de l'exacerbation pulmonaire pour la DCP de l'adulte et l'enfant. Elle consiste en la présence de 3 ou plus des 7 items suivant :

- intensification de la toux ;
- changement des expectorations en volume et/ou en couleur ;
- augmentation de la dyspnée perçue par le patient ou le parent ;
- décision de débuter ou changer un antibiotique à cause de symptômes pulmonaires ;
- malaise, fatigue, léthargie ;
- survenue d'hémoptysie ou aggravation de l'hémoptysie ;
- température > 38 °C.

Cette définition devra donc être dorénavant utilisée dans les prochaines études sur la DCP afin de la valider.

Attention à la cigarette électronique chez nos adolescents

La question de l'innocuité des cigarettes électroniques est souvent posée par nos patients, parents ou adolescents. Son usage s'est diffusé de façon importante depuis le début des années 2010. On manque encore de recul et de données scientifiques robustes sur ses effets en termes d'aide à l'arrêt du tabac, son innocuité et son éventuel effet "porte d'entrée" vers le tabagisme, notamment parmi les jeunes.

Une alerte sanitaire a été lancée aux États-Unis concernant une épidémie de pneumopathies sévères chez les vapeurs : 1 299 cas dont 26 décès ont été rapportés au 8 octobre 2019. Les données connues actuellement sur ces plus de 1 000 cas sont : 70 % d'hommes de 13 à 75 ans dont 80 % ont moins de 35 ans et 15 % moins de 18 ans. Une forte proportion (80 %) des patients consommait des liquides contenant de la nicotine et des dérivés de cannabis. Il s'agit donc pour la majorité de cas d'usages détournés de la cigarette électronique en utilisant des produits illégaux. Néanmoins, la nature exacte des produits qui pourraient être en cause n'est pas connue, on ne peut donc pas écarter un rôle des produits commercialisés dans les circuits de distribution autorisés. Les atteintes pulmonaires décrites actuellement évoquent des pneumonies toxiques sous diverses formes (syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonies lipidiques, à éosinophiles, d'hypersensibilité, organisées, dommage alvéolaire diffus) [8].

À ce jour, il n'a pas été détecté d'épidémie en France. Un dispositif de signalement et d'investigation des cas de pneumopathie sévère chez des utilisateurs de dispositifs de vapotage a été mis en place. Les médecins peuvent effectuer le signalement des cas sur le portail internet dédié (signalement-sante.gouv.fr) et suivre les informations actualisées sur l'alerte américaine sur le site du *Center of Disease Control* (cdc.gov).

Afin d'informer au mieux nos patients, nous pouvons retenir pour le moment l'avis du Haut Conseil de la santé publique, actualisé en 2016, dont il ressort que la cigarette électronique :

- peut être considérée comme une aide au sevrage tabagique pour les fumeurs désireux d'arrêter leur consommation de tabac ;
- constitue, en usage exclusif, un outil de réduction des risques du tabagisme (pour les usagers concomitants de tabac et de cigarette électronique, le débat reste ouvert) ;
- pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme (risque qui serait contrebalancé par le fait que la cigarette électronique pourrait retarder l'entrée dans le tabagisme) ;
- induit un risque de renormalisation de la consommation de tabac, compte tenu de l'image positive véhiculée par son marketing et sa visibilité dans les espaces publics.

Kinésithérapie respiratoire et bronchiolites : l'éternel débat

Dans l'attente d'une actualisation des recommandations pour la prise en charge des bronchiolites, le réseau Bronchiolite a publié une étude multicentrique évaluant l'efficacité de la kinésithérapie respiratoire pédiatrique avec augmentation du flux expiratoire dans la prise en charge en ville des nourrissons atteints de bronchiolite¹ : l'étude est nommée Bronkilib 2 [9]. En

effet, la prescription de kiné respiratoire est fréquente mais souvent critiquée en France, entre autres car non recommandée dans les pays anglosaxons depuis longtemps. Il n'existait pas d'étude en ville qui démontrait concrètement un effet.

Cette étude a été menée dans 4 centres entre décembre 2016 et février 2017, chez 82 enfants de moins de 12 mois se présentant pour bronchiolite non sévère (sévérité évaluée selon le score de Wang qui prend en compte la fréquence respiratoire, le *wheezing* et les sibilants, le tirage et l'appréciation clinique de l'état général). 41 enfants ont bénéficié de la séance de kiné et 41 enfants du groupe contrôlé ont patienté 30 minutes. Les personnes évaluant le score de sévérité avant et 30 minutes après ne connaissaient pas la répartition des enfants.

Les résultats montrent une différence significative entre les deux groupes : 29 nourrissons (70,7 %) montraient une amélioration de leur état respiratoire contre 4 nourrissons (9,76 %) dans le groupe contrôle. Ce résultat suggère donc un effet symptomatique à court terme (car dans les 30 minutes) d'amélioration de l'état respiratoire chez des nourrissons ayant une bronchiolite modérée pris en charge en ville. Cela confirme donc l'impression jusque-là subjective d'effet positif des séances de kiné respiratoire chez ces nourrissons présentant une bronchiolite peu sévère en ville et dont une part non négligeable est aussi liée au rôle rassurant du kiné, interlocuteur de proximité. Il sera intéressant aussi de préciser dans ces groupes si les séances sont aussi efficaces chez les nourrissons très sifflants ou bien plutôt encombrés, car en pratique ce sont surtout ceux encombrés que l'on adresse au kinésithérapeute.

¹ La HAS a publié le 14 novembre 2019 de nouvelles recommandations qui contre-indiquent la kiné respiratoire traditionnelle chez l'enfant de moins de 12 mois pour une 1^{re} bronchiolite (néanmoins, il est précisé la nécessité de poursuivre des études sur la technique d'augmentation du flux expiratoire).

L'année pédiatrique

Le très à la mode microbiote respiratoire

Après le microbiote digestif très étudié, on s'intéresse beaucoup au microbiote respiratoire, qui pourrait entre autres moduler des réponses immunitaires locales. Une équipe finlandaise s'est intéressée au lien entre ce microbiote et la sévérité des infections respiratoires aiguës du nourrisson dans sa première année de vie [10]. En effet, en modulant les réponses immunitaires locales, le microbiote pourrait contribuer à la susceptibilité et à la sévérité de ces infections respiratoires aiguës qui sont une cause majeure de maladie chez les nourrissons, estimées à 5 à 7 par an [11, 12].

Cette étude prospective a suivi 839 enfants en bonne santé, de la naissance à l'âge de 24 mois. Un prélèvement nasal était analysé par séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomique 16S à l'âge de 2 mois. Un prélèvement pulmonaire n'était pas possible car trop invasif sur une large population d'enfants sains et il y aurait une corrélation entre le microbiote des voies aériennes hautes et basses. L'infection respiratoire aiguë comprenait celle des voies aériennes supérieures (définie par une rhinite ou une toux) et inférieures (définie par une bronchiolite, une pneumopathie). Cinq profils différents de microbiotes ont été identifiés, à prédominance de *Moraxella*, *Streptococcus*, *Dolosigranulum*, *Staphylococcus* et *Corynebacteriaceae*.

Il a été mis en évidence que les enfants avec un microbiote nasal prédominant en *Moraxella* avaient la plus forte incidence d'infection respiratoire aiguë, tandis que ceux avec un profil à *Corynebacteriaceae* présentaient la plus faible incidence. Ils concluent qu'un profil *Moraxella* dominant du microbiote nasal est associé à un taux plus élevé d'infection respiratoire aiguë durant les 2 premières années de la vie. Cette étude est discutable sur de nombreux points (absence de distinction

entre infections hautes et basses, prélèvement nasal et non pulmonaire, pas de caractérisation des types de bactéries, le résultat d'"association" ne signifiant pas causalité...) mais elle a le mérite d'être faite sur un grand nombre d'enfants sains et ouvre les portes d'une médecine toujours plus personnalisée, avec de futures mesures préventives pour les enfants identifiés comme à haut risque d'infection respiratoire aiguë.

La pollution de l'air est liée aux décès des nourrissons et à une fonction respiratoire diminuée chez l'enfant

Entre le fameux "notre maison brûle et nous regardons ailleurs" de Jacques Chirac et le désormais célèbre "vous avez volé mes rêves et mon enfance" de Greta Thunberg, l'actualité nous ramène à l'impact de l'environnement sur notre santé. Deux abstracts ont attiré l'attention lors du dernier congrès de l'*European Respiratory Society* d'octobre 2019. Les résultats de ces études ne sont pas encore publiés.

Le premier [13] est une analyse des données de près de 8 millions de naissances et des décès de nourrissons de moins de 1 an, en Angleterre et Pays de Galles de 2001 à 2012, selon leur exposition à 3 types de polluants (particule en suspension PM10, dioxyde d'azote NO₂ et dioxyde de soufre SO₂). L'étude montre que l'exposition à ces 3 polluants de l'air, pris séparément ou ensemble, est associée à une augmentation de 20 à 50 % du risque de décès toute cause des nourrissons nés dans les zones les plus polluées par rapport à ceux nés dans les zones les moins polluées. Un des intérêts de cette étude est le fait d'avoir étudié 3 types de polluants de façon séparée, ce qui permet de trouver par exemple après ajustement sur différents facteurs (malnutrition, poids de naissance, âge maternel, etc.) que le SO₂ est particulièrement impliqué dans le risque de décès dans les 28 premiers jours de vie. Une des hypothèses est celle d'un transfert du SO₂ via le placenta maternel.

Le 2^e abstract [14] concerne la cohorte britannique ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort*)

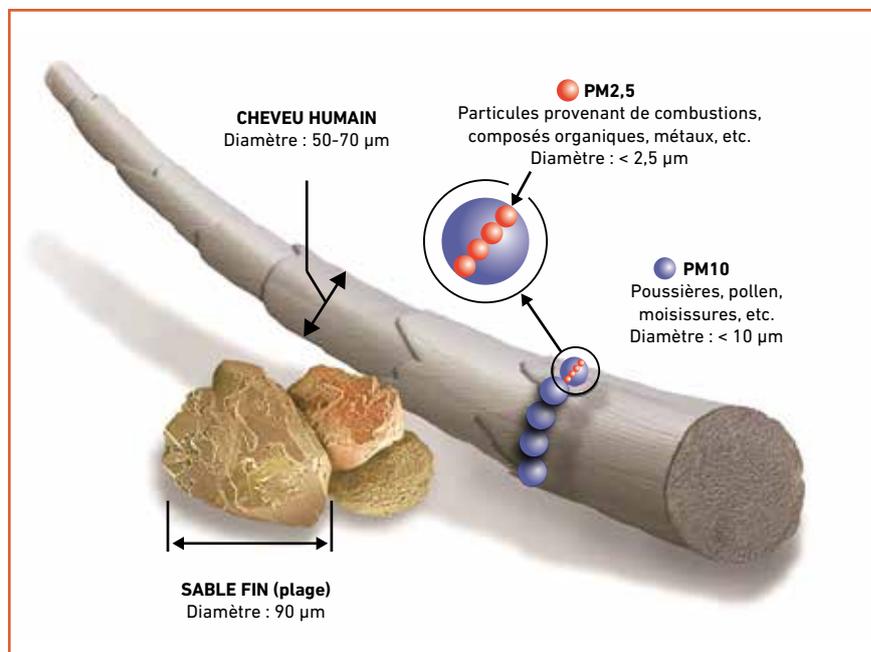


Fig. 4: Dimensions des particules PD10.

sur laquelle a été évalué l'effet de la pollution de l'air au cours de la grossesse, de la petite enfance, de l'enfance, sur la fonction respiratoire d'enfants à l'âge de 8 ans et 15 ans [15]. Le polluant étudié était les particules en suspension PM10 du trafic routier : l'exposition individuelle à ces particules était estimée à chaque trimestre de la grossesse, pendant les 12 premiers mois de vie, puis annuellement jusqu'à l'âge de 15 ans, sur plus de 13 000 enfants. Le VEMS et la CVF (capacité vitale forcée) étaient mesurés à 8 et 15 ans. Les résultats montrent que l'exposition aux PM10 (fig. 4) de la circulation routière dès le 1^{er} trimestre de grossesse peut entraîner des réductions faibles, mais significatives, du VEMS et de la CVF à l'âge de 8 ans. En revanche, cette diminution de la fonction respiratoire n'est pas retrouvée à l'âge de 15 ans : l'auteur émet plusieurs hypothèses, comme le fait que les émissions de diesel ont diminué dans le temps, ou que l'effet de la pollution est faible et que la croissance pulmonaire permet de la compenser à l'adolescence. Cette étude suggère ainsi une susceptibilité du développement pulmonaire à la pollution pendant la vie intra-utérine et dans la petite enfance, et suscite des hypothèses de mécanismes de réparation à étudier dans le futur.

L'Université Paris-Est Créteil, en collaboration avec Airparif, a mis en ligne un dispositif gratuit de formations (www.airducation.eu) sous forme de modules de *e-learning* sur la pollution de l'air et ses effets sur la santé. Quatre parcours sont proposés, dont les contenus sont adaptés en fonction des différents publics : citoyens, jeunes, santé

et environnement. Le parcours santé est composé d'interviews de spécialistes et en pratique de cas cliniques sous forme de concordance de scripts très bien faits pour nous aider à mieux connaître les risques liés à la pollution de l'air, afin d'en faire bénéficier nos patients en termes de prévention et de recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global Initiative For Asthma, 2019. ginasthma.org
2. DUSSEY D, MONTANI D *et al.* Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007;62:591-604.
3. Global Initiative for Asthma. *Asthme difficile à traiter et asthme sévère, chez les patients adolescents et adultes. Diagnostic et prise en charge.* 2019. ginasthma.org
4. MARTINEZ FD, CHINCHILLI VM, MORGAN WJ *et al.* Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:650-657.
5. HAMELMANN E, VOGELBERG C, VOELKER B *et al.* Tiotropium add-on therapy improves lung function in children and adolescents with moderate and severe symptomatic asthma, independent of markers of allergic status. *Pediatrics*, 2018;142.
6. BARKER N, UGONNA K, THEVASAGAYAM R *et al.* Practical guide to the management of dysfunctional breathing. *Paediatr Child Health*, 2018;2:149-151.
7. LUCAS JS, GAHLEITNER F, AMORIM A *et al.* Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res*, 2019;5. Pii:00147-2018.
8. LAYDEN JE, GHINAI I, PRAY I *et al.* Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - preliminary report. *N Engl J Med*, 2019 [Epub ahead of print].
9. SEBBAN S, EVENOU D, JUNG C *et al.* Symptomatic effects of chest physiotherapy with increased exhalation technique in outpatient care for infant bronchiolitis: a multicentre, randomised, controlled study. *Bronkilib 2. J Clin Res Med*, 2019;2:1-7.
10. TOIVONEN L, HASEGAWA K, WARIS M *et al.* Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax*, 2019;74:592-599.
11. SARNA M, WARE RS, SLOOTS TP *et al.* The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*, 2016;51:1336-1346.
12. TOIVONEN L, SCHUEZ-HAVUPALO L, KARPPINEN S *et al.* Rhinovirus infections in the first 2 years of life. *Pediatrics*, 2016;e20161309..
13. KOTCHA S *et al.* Effects of air pollution on all cause neonatal and post-neonatal mortality: population based study. Abstract n° PA297, ERS, 2019.
14. HANSELL A *et al.* Prenatal, early-life and lifetime exposure to air pollution and childhood lung function and asthma: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) Cohort Study. Abstract n° OA482, ERS, 2019.
15. GULLIVER J, ELLIOTT P, HENDERSON J *et al.* Local- and regional-scale air pollution modelling (PM10) and exposure assessment for pregnancy trimesters, infancy, and childhood to age 15 years: Avon Longitudinal Study of Parents And Children (ALSPAC). *Environ Int*, 2018;113:10-19.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Ce “Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique” est une sélection des articles parus en 2018 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

■ Dermatite atopique

Deux études publiées en 2014 [1, 2] ont montré que l'application d'émollient en prévention primaire chez les nouveau-nés et nourrissons à risque permettait de retarder l'apparition de la dermatite atopique (DA) tant que le traitement émollissant était appliqué. Les auteurs de cette étude cherchent à savoir :

– d'une part, si l'application d'émollient en prévention primaire diminue globalement le risque de survenue d'une DA même après la phase active du traitement ou ne fait que décaler le début de la maladie ;

– d'autre part, si l'application d'émollient en prévention primaire diminue le risque de sensibilisation.

Dans cette étude australienne PEBBLES [3], un émollissant à base de céramides était appliqué 2 fois par jour de la naissance à 6 mois chez des enfants à risque de DA avec des antécédents familiaux d'atopie. L'impact sur la survenue d'une DA était évalué à l'âge de 12 mois ainsi que la fonction barrière cutanée par la mesure de la perte en eau transépidermique. Les auteurs montrent une “tendance” à une réduction du risque de DA et d'allergies alimentaires (blanc d'œuf, arachide et lait de vache) à 12 mois, sans toutefois pouvoir l'affirmer. Par ailleurs, il n'y avait pas de modifications de la fonction barrière de la peau.

Une autre étude BEEP de plus grande envergure est en cours en Angleterre. Elle a pour objectif d'étudier l'impact d'une application quotidienne d'émollient pendant 1 an sur 1 400 enfants avec un suivi de 2 ans [4].

Enfin, l'utilisation d'additifs émollissants dans le bain ne semble pas avoir d'intérêt dans la prise en charge de la dermatite atopique [5].

En 2018, des recommandations européennes sur la prise en charge de la DA ont été publiées. Les recommandations sur la prise en charge de la DA sévère de l'enfant nous donnent des indications sur quel traitement systémique débiter mais peu d'informations sur quand débiter un traitement systémique.

Pour la prise de décision, le clinicien peut s'aider des recommandations de l'*International Eczema Council* publiées dans le *JAAD* en 2017 [6] et des recommandations européennes pour le traitement de la dermatite atopique publiées dans le *JEADV* en juin 2018 (**fig. 1**) [7].

Avant de débiter un traitement systémique chez l'enfant, il convient d'optimiser le traitement local et l'adhésion thérapeutique, d'adresser l'enfant à un programme d'éducation thérapeutique, de rechercher des facteurs aggravants (eczéma de contact, infections).

Les recommandations européennes nous indiquent que, lorsque l'eczéma est persistant malgré les étapes précédentes et/ou que le SCORAD est > 50, un traitement systémique est indiqué

chez l'enfant avec, en première ligne, la ciclosporine puis le méthotrexate.

Ces recommandations n'intègrent pas les scores de qualité de vie. Elles seront bientôt à mettre à jour avec les nouvelles données du dupilumab chez l'adolescent qui ont été présentées au congrès de l'EADV 2018 par E. Simpson.

Le dupilumab ayant fait la preuve de son efficacité chez l'adulte, les résultats de cette étude chez l'adolescent étaient très attendus, ils ne sont pas encore publiés. Cette étude de phase III a inclus 251 adolescents de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (IGA ≥ 3, EASI ≥ 16, EVA prurit ≥ 4, BSA ≥ 10). Les patients étaient randomisés dans 3 bras : placebo (n = 85), dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines (n = 84), dupilumab toutes les 2 semaines avec une dose adaptée au poids (300 mg pour les enfants de plus de 60 kg, 200 mg pour les enfants de moins de 60 kg ; n = 82). Les adolescents avaient un score moyen EASI plus élevé au départ (35,5/35,8/35,3

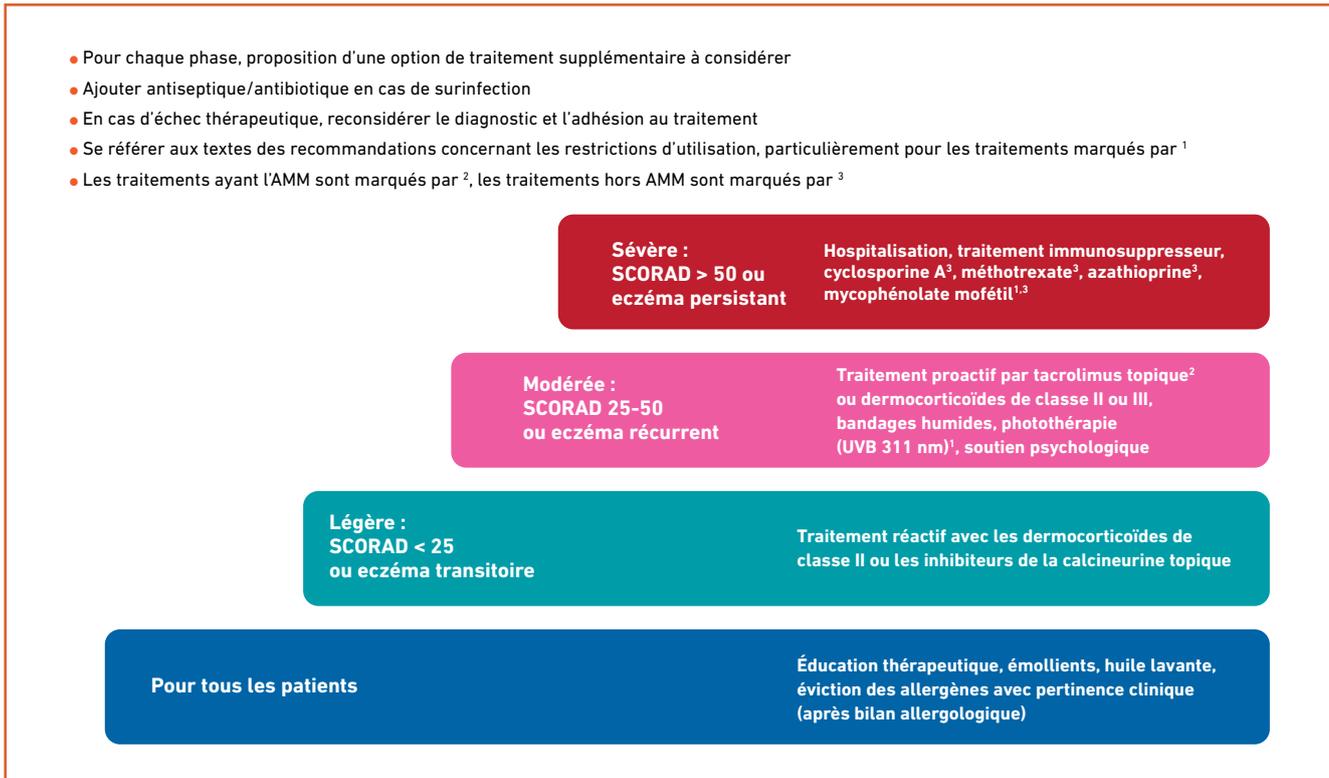


Fig. 1 : Recommandations de traitement pour les enfants atteints de DA.

respectivement pour chaque bras) comparé au score EASI moyen retrouvé dans l'étude de phase III chez l'adulte.

À la semaine 16, 17,9 % des patients obtenaient un IGA 0 ou 1 dans le bras 300 mg/4 sem et 24,4 % dans le bras 200 ou 300 mg/2 sem, *versus* 2,4 % dans le bras placebo. 38,1 % des patients avaient une réduction de 75 % du score EASI dans le bras 300 mg/4 sem et 41,5 % dans le bras 200 ou 300 mg/2 sem, *versus* 8,2 % dans le bras placebo. Ces résultats ne sont pas vraiment modifiés lorsque sont inclus dans l'analyse les patients ayant utilisé des dermocorticoïdes pendant l'étude.

Le profil de tolérance est le même que chez l'adulte, avec notamment environ 10 % de conjonctivites chez les patients traités.

En résumé, le dupilumab est efficace pour le traitement de la DA de l'adoles-

cent, avec un meilleur profil de réponse lorsque les injections sont réalisées tous les 15 jours ainsi qu'un bon profil de tolérance.

■ Psoriasis de l'enfant

Afin d'explorer la prise en charge du psoriasis en France, les auteurs de cette étude ont adressé par mail un questionnaire à des médecins généralistes (n = 2 067), des pédiatres (n = 717) et des dermatologues (n = 426) [8]. 51,3 % des médecins généralistes, 49,8 % des pédiatres et 83,3 % des dermatologues interrogés avaient vu un enfant atteint de psoriasis au cours des 3 derniers mois. Moins de 5 % des médecins traitants et des pédiatres prescrivent un traitement systémique aux enfants atteints de psoriasis *versus* 32,4 % des dermatologues. 2,9 % des dermatologues utilisaient les 4 traitements systémiques suivants :

acitrétine, méthotrexate, étanercept et ciclosporine. 23,7 % des dermatologues utilisaient des scores de sévérité pour le psoriasis de l'enfant. Cette étude laisse à penser que des progrès restent à faire dans la prise en charge de cette pathologie.

Le psoriasis est associé à un risque cardiovasculaire augmenté chez l'adulte mais les données chez l'enfant sont contradictoires. Cette revue de la littérature à propos de 16 articles sélectionnés montre une augmentation significative du surpoids et de l'obésité chez les enfants atteints de psoriasis [9]. En revanche, il n'y avait pas d'augmentation des autres comorbidités telles que hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique et événements cardiovasculaires sévères. Par ailleurs, 2 études en particulier suggèrent qu'un début pédiatrique du psoriasis n'augmente pas le risque de survenue de ces comorbidités à l'âge adulte.

I L'année pédiatrique

Une étude à propos de 15 enfants présentant une éruption papulo-squameuse associée à une mutation hétérozygote de *CARD14* précise le phénotype : les enfants ont souvent une atteinte des joues, des oreilles et du menton. Cette éruption associe des éléments de psoriasis mais aussi de pityriasis *rubra* pilaire [10]. On retrouve bien sûr souvent une histoire familiale. Enfin, cette éruption papulo-squameuse est mal soulagée par les traitements systémiques habituels (méthotrexate, anti-TNF). Les auteurs rapportent 6 cas de bonne réponse à l'ustekinumab.

Durant les JDP 2018, une étude rétrospective a été présentée à propos du taux de maintien des biothérapies chez l'enfant (C. Phan, CO077). Trois biothérapies sont autorisées dans la prise en charge du psoriasis de l'enfant : adalimumab, étanercept et ustekinumab. Les données à propos de 135 enfants atteints de psoriasis traités par biothérapies ont été recueillies. Les PASI moyens étaient de 14,5. L'âge moyen du début de la biothérapie était de 13,2 ans. La biothérapie la plus prescrite était l'étanercept, suivie de l'adalimumab puis de l'ustekinumab. Le taux de maintien sur 2 ans était significativement meilleur pour l'ustekinumab *versus* l'étanercept et l'adalimumab. Dans cette étude, 8 enfants ont eu des effets indésirables graves (grippe sévère, varicelle, poussée de psoriasis, prise de poids, zona). Ces effets étaient similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

■ Malformations vasculaires

Les connaissances génétiques dans le domaine des anomalies vasculaires sont en plein essor.

Il existe un spectre entre malformation et tumeur vasculaire, avec des présentations cliniques et des évolutions variables. Depuis plusieurs années sont identifiées des anomalies génétiques germinales ou somatiques à l'origine de ces anomalies et reliées au phénotype,

permettant une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique et l'identification de nouvelles thérapies. On connaît par exemple les mutations *TEK* (= *TIE2*) dans les malformations veineuses, *PIK3CA* dans les malformations lymphatiques, *HRAS* dans les granulomes pyogéniques ou botryomycome, et *GNAQ* dans les hémangiomes congénitaux.

Des auteurs espagnols de l'équipe de Barcelone ont rapporté la description d'une nouvelle entité d'anomalie vasculaire avec un phénotype entre la malformation et la tumeur vasculaire [10]. Ils décrivent dans cet article une lésion se présentant initialement par une macule érythémateuse comme une malformation capillaire, avec évolution secondairement hypertrophique, apparition d'une coloration bleutée/violacée et aggravation à la puberté. L'histologie n'est ni celle d'un botryomycome, ni celle d'un hémangiome congénital. L'imagerie met en évidence une lésion hypervascularisée, avec un drainage veineux lent et une absence de signe de malformation artério-veineuse. Une analyse génétique a mis en évidence une mutation *GNAQ* (comme dans les hémangiomes congénitaux ou les Sturge-Weber) et une mutation *HRAS* (comme dans les granulomes pyogéniques). L'évolution était favorable sous sirolimus.

Dans une seconde étude anglaise, l'équipe du Pr Kinsler rapporte l'identification de nouvelles mutations dans le domaine des malformations artério-veineuses (MAV) [11]. Les auteurs se sont intéressés au cas de patients atteints de MAV (n = 25) et de malformation vasculaire à flux lent (MV) (n = 135) pour lesquels aucune anomalie génétique n'avait été mise en évidence. Grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'analyse génétique (*deep* NGS), les auteurs ont mis en évidence l'identification de variant RAS/MAPK chez 9 des 25 MAV (mutation des gènes *KRAS*, *BRAF* et *MAP2K1*) et chez 5 des 135 MV (*KRAS* et *NRAS*). Un modèle de *zebrafish* a été développé ; les auteurs mettent en évidence l'efficacité du vemu-

rafenib qui est un inhibiteur de *BRAF* utilisé en cancérologie sur ce modèle.

Ainsi, il existe 2 grands modèles d'anomalie génétique à l'origine des malformations vasculaires :

- des mutations germinales peu pathogènes qui nécessitent la survenue d'une seconde mutation somatique (*second hit*) à l'origine de la malformation : *TEK* ou glomuline pour les MV ; *RASA1*, *EPHB4*, *PTEN*, *CCVR1*, *ENG* pour les MAV ;
- des mutations plus sévères somatiques conduisant à l'apparition de la malformation directement : *TEK*, *AKT1*, *PIK3CA*, *GNAQ*, *GNA11*, *MAP3K3* pour les MV ; *MAP2K1* et les mutations *KRAS* et *BRAF* décrites dans cet article.

Ainsi, grâce à l'évolution des connaissances, le génotypage des anomalies vasculaires permet d'adapter et de cibler la prise en charge thérapeutique.

Cette étude, publiée par une équipe française dans *Nature* en 2018, est la démonstration de cette évolution [12]. Les auteurs rapportent 19 cas de patients atteints de PROS (*PIK3CA* related overgrowth syndrome) traités par BYL719 qui est un inhibiteur de *PIK3CA* développé en oncologie. Alors que le sirolimus était moyennement efficace dans cette indication, le BYL719 a été à l'origine d'une amélioration de la symptomatologie chez tous les patients avec une diminution des malformations vasculaires, une réduction de l'hémihypertrophie et une amélioration de la fonction cardiaque, avec un bon profil de tolérance. Ces données sont à confirmer sur une étude de plus grande envergure.

Le sirolimus a été de plus en plus utilisé ces dernières années pour la prise en charge des malformations vasculaires de bas débit. Un PHRC (PERFORMUS) a été mené en France par le professeur Maruani dont les résultats sont en attente. La forme topique du sirolimus est de plus en plus utilisée et son efficacité a été rapportée sur quelques cas, notamment

à propos de lymphangiectasies. Cette étude [13] rapporte l'utilisation de sirolimus topique 0,1 % chez 6 enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de malformations lymphatiques macro- ou microkystiques (n = 3), d'une malformation veineuse, d'un angiokératome et d'un hémangiome infantile. Le taux plasmatique de sirolimus était mesuré à S1, M1 et M3. Une réponse n'a été mise en évidence que dans les cas de malformations lymphatiques. Le dosage de sirolimus plasmatique était indétectable chez tous les enfants. Il n'y a pas eu d'effet indésirable en dehors de quelques cas d'irritation.

Les résultats de l'étude CONAPE ont été publiés en 2018. Cette étude avait pour objectif d'analyser les caractéristiques cliniques ou hémodynamiques associées à une anomalie de longueur des membres inférieurs chez les enfants atteints de malformations capillaires des membres inférieurs [14]. 96 enfants âgés en moyenne de 5,6 ans étaient inclus. 32 avaient une anomalie veineuse associée, 13 une anomalie lymphatique, 1 un Parkes-Weber. Une différence de longueur des membres inférieurs (DLMI) était jugée significative quand elle était ≥ 2 %. Une augmentation du diamètre au-dessus du genou était associée à une DLMI. Enfin, une différence de débit artériel ≥ 50 % était plus souvent retrouvée chez les enfants avec une DLMI : 33 % (4/12) versus 9 % (6/67) (p = 0,04).

■ Hémangiomes infantiles

L'efficacité du propranolol dans la prise en charge des hémangiomes infantiles (HI) est maintenant bien établie. L'AMM pour l'introduction du traitement est de 5 semaines à 5 mois pour une durée de 6 mois. Cette étude rapporte l'intérêt du traitement prolongé après l'âge de 6 mois jusqu'à l'âge de 12 mois chez les enfants avec des HI à risque (n = 45) (de taille importante ou avec un risque fonctionnel), avec un profil de tolérance identique. Cette attitude est déjà bien souvent réalisée en pratique, mais il est

plus confortable de pouvoir la justifier par des études publiées [15].

Concernant la sécurité d'utilisation du propranolol, de nouvelles études ont été publiées en 2018. Tout d'abord une étude française de pharmacovigilance réalisée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie : 1 753 enfants de moins de 3 ans traités par au moins 2 prises de solution buvable de propranolol. Chez les enfants sans antécédents particuliers (n = 1 484), 2 événements cardiovasculaires étaient rapportés, 51 événements respiratoires (avec plus de bronchiolites hospitalisées par rapport à la population générale) et 3 événements métaboliques. Chez les enfants porteurs de comorbidités étaient identifiés 11 événements cardiovasculaires (essentiellement chez des enfants avec des malformations cardiaques congénitales). Cette étude confirme le bon profil de tolérance du traitement [16], avec des effets secondaires connus, notamment respiratoires.

Par ailleurs, le propranolol traversant la barrière hémato-encéphalique, des interrogations sur le retentissement neurologique de ce traitement ont été soulevées. Dans cette étude évaluant le développement de l'enfant au moyen de questionnaires standardisés envoyés aux parents d'enfants traités par propranolol pendant au moins 3 mois durant la première année de vie (n = 162), il a été montré que les scores de développement moteur étaient significativement plus bas chez les 10-24 mois ; chez les 9 enfants ayant un retard plus important, 6 avaient un développement normal 3 mois plus tard lors d'une évaluation pédiatrique, 2 avaient un léger retard persistant à 17 et 18 mois, 1 était perdu de vue. Il n'y avait pas de différence pour les enfants plus âgés. Il n'y avait pas non plus de différence pour les scores émotionnels quel que soit l'âge. Ainsi, cette étude suggère que le propranolol peut induire un retard transitoire des acquisitions motrices [17].

Par ailleurs, il n'est pas toujours évident de savoir s'il convient ou non de débiter

le traitement par propranolol. Un score de sévérité a été publié pour aider le médecin à la prise de décision : l'*Hemangioma Severity Scale* [18]. Dans cette étude, les auteurs ont pour objectif de déterminer des valeurs seuils [19]. Un score HSS < 6 paraît être associé à l'absence de nécessité de débiter un traitement, un score > 11 est associé à la nécessité de débiter un traitement par propranolol. Entre ces deux valeurs, il faut prendre en considération l'âge de l'enfant, le type d'HI et la préférence des parents.

Concernant la forme topique (timolol), de nombreuses études ont été publiées, certaines suggérant une efficacité surtout pour les HI peu épais et une bonne tolérance. D'autres études ont suggéré un passage systémique non nul du produit avec un effet du timolol beaucoup plus puissant que le propranolol et donc un risque d'effet secondaire.

Cette étude prospective à propos de 26 enfants a étudié l'efficacité et la tolérance du timolol topique. Pour les lésions de diamètre < 2 cm une goutte de timolol gel 0,5 % était appliquée 2 fois par jour, et 2 gouttes si la lésion avait un diamètre > 2 cm. 40 % des enfants ont eu une réponse significative à 16 semaines. 20 enfants ont eu des dosages plasmatiques, 38 % avaient un taux plasmatique compris entre 0,3 et 1,6 ng/mL. Le taux plasmatique n'était pas corrélé avec la réponse clinique au traitement, il n'y avait pas d'effet secondaire rapporté et le taux plasmatique était significativement plus important quand l'HI était situé sur le scalp, suggérant une absorption transcutanée plus importante sur cette localisation [20].

■ Génodermatoses

Les descriptions des caractéristiques génétiques des syndromes cardio-facio-cutanés sont hétérogènes dans la littérature. Dans cette étude française à propos de 45 patients atteints de syndromes cardio-facio-cutanés, syndromes

L'année pédiatrique

de Noonan et Costello, l'équipe de Bessis *et al.* rapporte les caractéristiques dermatologiques de ces différents syndromes [21]. Les anomalies des cheveux étaient systématiques : une rareté ou une absence de cheveux, des cheveux ondulés ou bouclés étaient retrouvés chez 73 et 69 % des patients respectivement. Une kératose pileaire, un ulérythème ophryogène, une kératodermie palmoplantaire et des nævus mélanocytaires multiples étaient retrouvés chez 82 %, 44 %, 27 % et 29 % respectivement.

Une rareté ou une absence de sourcils, l'association d'une kératodermie palmoplantaire et d'un ulérythème ophryogène, une kératose pileaire diffuse et des nævus mélanocytaires multiples semblent être des signes cliniques pertinents retrouvés plus souvent dans le syndrome cardio-facio-cutané. Sur le plan thérapeutique, l'acitrétine était efficace pour le traitement de la kératodermie palmoplantaire, le sirolimus topique ne semblait pas efficace pour le traitement de l'ulérythème ophryogène.

La progéria de Hutchinson-Girford est un syndrome de vieillissement précoce pour lequel il n'y a pas de traitement à ce jour. La mortalité est liée le plus souvent à une insuffisance cardiaque. Cette étude rapporte les cas de 258 patients atteints de cette maladie et compare le pronostic des patients traités *versus* ceux non traités parmi la cohorte de patients (données rétrospectives). Le traitement utilisé est le lonafarnib qui est un inhibiteur de la protéine farnésyltransférase. Il y avait une diminution significative de la mortalité observée chez les patients traités après une durée moyenne de traitement de 2,2 ans [22].

La dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X est associée à un déficit en ectodysplasine A, à l'origine d'une absence de développement des glandes sudorales et leur altération définitive avec un risque important d'hyperthermie. Dans cette étude, les auteurs rapportent le traitement lors de

la vie fœtale de 3 enfants par injection dans le liquide amniotique d'une protéine comprenant le site de liaison au récepteur de cette protéine [23]. Ce traitement permet un développement normal des glandes sudorales. Les enfants traités avaient à la naissance une sudation normale et n'ont pas développé la pathologie à 14 et 22 mois. Un effet positif était également retrouvé sur la dentition, les glandes de Meibomius et la densité des cheveux.

Sclérodémie cutanée de l'enfant

La sclérodémie cutanée de l'enfant est une dermatose parfois sévère avec un risque de séquelles esthétiques et fonctionnelles. Dans cette étude rétrospective avec revue de la littérature, les auteurs analysent 133 cas de sclérodémie cutanée de l'enfant. La sévérité de la pathologie était évaluée par l'échelle LoSCAT (*Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool*) et la thermographie.

Dans cette étude, 12,5 % des patients avaient une maladie toujours active à 10 ans : il s'agissait d'une sclérodémie linéaire dans tous les cas. 22,2 % des patients avaient rechuté, en moyenne 20 mois après l'arrêt du traitement, 19,8 % gardaient des séquelles fonctionnelles, 27,8 % des patients avaient une forme avec atteinte sévère d'emblée sur une courte période. Surtout, les auteurs rapportent que le délai à l'initiation du traitement est corrélé à une évolution plus longue et à un taux de rechute plus important [24]. Le traitement de référence était le méthotrexate associé le plus souvent à une corticothérapie orale les 3 premiers mois.

Pelade

Il s'agit d'une série de patients traités par tofacitinib topique 2 % montrant une amélioration dans 8 cas et une rechute

dans 2 cas pendant le traitement. Il n'y avait pas d'effet indésirable [25].

Déficit immunitaire primitif et granulome

Une étude multicentrique apporte de nouvelles données sur l'hypothèse du rôle pathogène du virus atténué de la rubéole présent dans les vaccins dans la formation des granulomes chez les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) [26]. Des études antérieures avaient montré la présence du virus dans les granulomes des enfants atteints de DIP lié à une anomalie de réparation de l'ADN. De nouveaux patients ont été inclus avec des DIP différents, parfois moins sévères et diagnostiqués plus tardivement après la vaccination. Dans les cas des enfants ayant été traités par greffe de moelle osseuse, les granulomes régressaient.

BIBLIOGRAPHIE

1. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
2. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
3. LOWE AJ, SU JC, ALLEN KJ *et al.* A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol*, 2018;178:e19-21.
4. CHALMERS JR, HAINES RH, MITCHELL EJ *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2017;18:343.
5. SANTER M, RUMSBY K, RIDD MJ *et al.* Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT. *Health Technol Assess Winch Engl*, 2018;22:1-116.

6. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
7. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*, 2018;32:850-878.
8. MAHÉ E, BURSZEJN AC, PHAN A *et al.* Management of childhood psoriasis in France. A national survey among general practitioners, pediatricians, and dermatologists. *Dermatol Ther*, 2018;31.
9. BADAOUI A, TOUNIAN P, MAHÉ E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr*, 2019;26:86-94.
10. CASTEL P, BAGUÉ S, GRANELL E *et al.* A novel vascular tumour characterized by coexisting HRAS and GNAQ activating mutations. *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.17393. [Epub ahead of print]
11. AL-OLABI L, POLUBOTHU S, DOWSETT K *et al.* Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*, 2018;128:5185.
12. VENOT Q, BLANC T, RABIA SH *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*, 2018;558:540-546.
13. LE SAGE S, DAVID M, DUBOIS J *et al.* Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatr Dermatol*, 2018;35:472-477.
14. SAMIMI M, DURIEUX-VERDE M, CAILLE A *et al.* Clinical and haemodynamic risk factors associated with discrepancies in lower limb length with capillary malformations: data from the national paediatric French cohort CONAPE. *Br J Dermatol*, 2018;178:520-526.
15. BASELGA E, DEMBOWSKA-BAGINSKA B, PRZEWRATIL P *et al.* Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. *Pediatrics*, 2018;142.
16. DROITCOURT C, KERBRAT S, RAULT C *et al.* Safety of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatrics*, 2018;141.
17. MAHON C, HERON G, PERKINS D *et al.* Oral propranolol for infantile haemangioma may be associated with transient gross motor delay. *Br J Dermatol*, 2018;178:1443-1444.
18. HAGSTROM AN, BEAUMONT JL, LAI JS *et al.* Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol*, 2012;148:197-202.
19. MOYAKINE AV, HERWEGEN B, VAN DER VLEUTEN CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:868-873.
20. BOROK J, GANGAR P, ADMANI S *et al.* Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *Br J Dermatol*, 2018; 178:e51-52.
21. BESSIS D, MORICE-PICARD F, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in cardiofaciocutaneous syndrome: a prospective multicentric study of 45 mutation-positive patients. *Br J Dermatol*, 2019;180:172-180.
22. GORDON LB, SHAPPELL H, MASSARO J *et al.* Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA*, 2018; 319: 1687-1695.
23. SCHNEIDER H, FASCHINGBAUER F, SCHUEPBACH-MALLEPELL S *et al.* Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *N Engl J Med*, 2018;378:1604-1610.
24. MARTINI G, FADANELLI G, AGAZZI A *et al.* Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review. *Autoimmun Rev*, 2018;17:727-734.
25. PUTTERMAN E, CASTELO-SOCCIO L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1207-1209.e1.
26. BUCHBINDER D, HAUCK F, ALBERT MH *et al.* Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol*, 2019;39:81-89.

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

I Un germe et sa prévention

Le méningocoque



F. CARON
Infectiologue,
CHU et Université de Rouen-Normandie.

■ Une émergence récente ?

L'implication de *Neisseria meningitidis* comme pathogène humain pourrait n'avoir que cinq siècles : un rien à l'échelon de l'humanité. Alors que maintes maladies infectieuses telles que la peste ou la rage ont été rapportées dès la Haute Antiquité, la première description d'infection invasive à méningocoque (IIM) semble être celle de Willis en 1669 en Angleterre, décrivant alors une épidémie de "*méningite épidémique*" [1]. Il faut attendre l'an 1808 pour une caractérisation bien plus précise par Vieusseux, à travers l'autopsie de victimes après une épidémie ayant fait 33 morts en 1805 dans le canton de Genève [2]. Puis, viennent différentes descriptions dont celle de Clymer en 1872 à New York, ayant cerné la dimension transmissible d'un "*agent morbifique spécifique*" après 790 cas dont 607 mortels [3]. Le premier signalement de méningite cérébrospinale en Afrique

est celui d'une épidémie chez des soldats à Alger en 1840 [4]. C'est en 1887 que Weichselbaum identifie le premier la bactérie dans le prélèvement de 6 victimes, la dénommant alors *Diplococcus intracellularis meningitis* [5]. Kiefer relate le portage par un sujet sain en 1896 [6], tandis qu'il faut attendre les travaux de Dopter en 1909 [7] pour l'identification de différents sérogroupes aidant à la compréhension des bases de la sérothérapie, tentée dès 1906 par Jochmann [8].

L'absence de description d'épidémie avant le XVII^e siècle ne peut qu'interroger, compte tenu des caractéristiques de la maladie : symptômes caricaturaux à la phase d'état pour la méningite et plus encore le purpura *fulminans* pathognomonique de *N. meningitidis*, mortalité naturelle quasi certaine hormis de rares formes cliniques focalisées (arthrite, pleurésie...) ou chroniques (bactériémie paucisymptomatique), fréquence des cas groupés, tout ceci ne pouvant qu'attirer l'attention, effrayer et rester gravé dans la mémoire collective avant même la reconnaissance de l'étiologie microbienne des maladies infectieuses.

Si les analyses phylogénétiques de la microbiologie moderne donnent parfois l'opportunité, ne serait-ce qu'approximativement, de dater une émergence (comme par exemple pour l'infection à VIH) en étudiant la divergence actuelle entre clones pour en déduire l'ancienneté de l'ancêtre commun, cette approche est entravée chez *N. meningitidis* par la très grande diversité : la recombinaison est si fréquente qu'il est impossible ou difficile de reconstruire le cadre phylogénétique de l'évolution

de *N. meningitidis* [9]. S'agissant d'une bactérie d'habitat strictement humain, une émergence par franchissement d'une barrière d'espèce apparaît exclue (au contraire par exemple du réservoir simien du VIH). Aussi est-il postulé une émergence récente, voilà seulement quelques siècles, plausiblement à partir d'autres *Neisseria* de portage pharyngé totalement avirulents, telle *N. lactamica* ayant divergé en acquérant des facteurs de virulence pour se transformer en *N. meningitidis*.

■ Dr Jekyll et M. Hyde

De longue date, il est établi que le méningocoque se comporte comme "*Dr Jekyll et M. Hyde*", étant l'archétype de la bactérie commensale pouvant devenir ultra-virulente : portée de façon parfaitement saine dans le pharynx de 5 à 10 % de la population générale, elle est parfois responsable d'infections invasives, alors quasi constamment mortelles en l'absence de traitement. D'un point de vue déterministe, cette invasion est un échec du commensalisme, n'apportant aucun avantage sélectif à la bactérie qui va mourir avec l'hôte.

Les facteurs bactériens responsables de cette "double vie" sont dominés par la capsule, élément clé pour l'invasion en aidant au franchissement de la barrière épithéliale pharyngée puis à la résistance à la lyse bactérienne induite par le sérum ("défense non spécifique"). Ainsi, beaucoup de méningocoques en situation de portage sont dépourvus de capsule, ceci suffisant à leur avirulence. *A contrario*, toutes les souches capsulées ne sont pas à haut risque d'invasion, seuls quelques complexes clonaux dits hyperinvasifs

étant à l'origine de l'essentiel des IIM. De telles souches cumulent d'autres facteurs de virulence, en particulier endotoxines (déclenchant une cascade inflammatoire très délétère pour l'hôte) et système de captation du fer (à partir de l'hémoglobine humaine, aidant à la multiplication bactérienne).

Très rarement, des facteurs de terrain se surajoutent pour favoriser l'IIM, en particulier en cas de déficit immunitaire (congénital ou acquis), avec alors un risque accru d'infection mais aussi une sévérité paradoxalement moindre (une large part des symptômes du purpura *fulminans* étant le fait de la cascade inflammatoire, ici atténuée) [10].

Chaque individu rencontre au cours de sa vie de nombreuses souches de *N. meningitidis* et de *N. lactamica*. Que la souche soit non virulente ou potentiellement pathogène, la colonisation pharyngée est un processus immunisant induisant en quelques semaines la production d'anticorps bactéricides également actifs sur des souches génétiquement proches [11]. Aussi, la plupart des IIM surviennent chez des sujets non immuns pour la souche en cause et dans les 1 à 14 jours suivant son acquisition pharyngée avant qu'une protection naturelle ait pu être constituée [12]. Là est la justification du délai bref d'intervention pour la prévention (chimiothérapie et parfois vaccin) dans l'entourage d'un cas : au-delà de 10 jours, il est admis que le risque d'IIM est négligeable, soit que le sujet contact n'ait pas acquis le clone, soit qu'il se soit immunisé.

De cela découle l'épidémiologie selon l'âge des IIM : rareté chez le nouveau-né protégé par les anticorps maternels, fréquence chez le nourrisson, atténuation dans la seconde enfance avec la construction progressive de l'immunité, deuxième pic chez l'adolescent et l'adulte jeune se socialisant beaucoup et rencontrant de nouveaux clones (d'autant que promiscuité, *french kiss* et tabagisme actif ou passif sont des facteurs de risque

d'acquisition, le portage pharyngé étant bien plus élevé dans cette tranche d'âge), rareté à l'âge adulte, dernier pic chez le sujet âgé surtout par souches rares non rencontrées dans la jeunesse (exemple des IIM W et IIM Y en France quasi inexistantes voilà 50 ans).

Vacciner contre l'invasion et si possible contre le portage

L'immunité naturelle contre *N. meningitidis* bute sur la diversité des souches : 12 sérogroupes capsulaires dont 6 fréquents dans le monde (A, B, C, W, Y, X), des dizaines de sérotypes et de séro-sous-types, plus de cinquante souches hyperinvasives distinctes circulant annuellement en France, et une aptitude à la transformation et à la recombinaison à l'origine d'échappement immunitaire. Dès lors, la protection des populations passe par la vaccination, d'autant que celle-ci a fait des progrès considérables ces deux dernières décennies, y compris pour les pays du Sud.

La vaccination anti-méningococcique naît en 1970, reposant pendant trois décennies sur des vaccins fabriqués à partir du polysaccharide capsulaire, actifs sur l'ensemble des souches du séro-groupe concerné et pouvant être dirigés contre A, C, W et Y [13]. Selon l'épidémiologie du pays, ils étaient produits en différentes formulations mono ou multivalentes (vaccins C, A-C et A-C-W-Y pour la France). Malgré la prédominance des IIM B dans maints pays tempérés, aucun vaccin polysaccharidique dédié n'a pu être développé pour des raisons de communauté antigénique entre la capsule B et les cellules neuronales, faisant craindre tant un défaut de protection qu'un risque d'auto-immunité [14]. Ces vaccins polysaccharidiques avaient le grand mérite d'induire des anticorps bactéricides et de limiter le risque d'IIM, mais étaient sans effet sur le portage et donc sur la transmission interhumaine des clones hyperinvasifs. De surcroît, la durée de protection était brève, requérant

un schéma initial à multidoses tandis que les rappels pouvaient ensuite s'accompagner d'une moins bonne réponse (phénomène d'hyporéactivité en particulier pour C) [15]. Cette approche appartient désormais à l'histoire.

En effet, une avancée majeure vient en 1999 avec la première validation clinique d'un vaccin polysaccharidique conjugué anti-méningococcique (en l'occurrence C), construit par analogie au bénéfice antérieurement démontré vis-à-vis d'*Hæmophilus influenzae* b, la liaison des saccharides de la souche vaccinale à une protéine porteuse immunogène majorant tous les effets : schéma à monodose (sauf chez le très jeune enfant), protection longue sans hyporéactivité au rappel, éradication du portage par immunité locale produisant un "effet troupeau" (les non-vaccinés devenant à moindre risque d'IIM du fait de la diminution de circulation des clones invasifs à condition que la couverture de la population soit élevée), tout ceci aboutissant à une diminution spectaculaire de la prévalence des IIM ciblées [16]. Les réticences initiales de "switch capsulaire" à grande échelle (clone hypervirulent C se transformant par exemple en B, alors inaccessible à tout vaccin) furent vite levées, le *switch* étant resté anecdotique. Aussi, après l'expérience pionnière au Royaume-Uni ayant terrassé une forte endémie d'IIM C par le vaccin conjugué, la vaccination C a été proposée en population générale dans de nombreux pays.

Puis ont été développés des vaccins conjugués quadrivalents A-C-W-Y en réponse notamment aux émergences W et Y, d'abord en Amérique du Nord (en particulier dans des campus universitaires) puis en Europe. En 2010, la technologie conjuguée a pu être adaptée aux contraintes africaines pour terrasser les épidémies d'IIM A de très grande ampleur qui y sévissaient épisodiquement dans une large zone dénommée "ceinture de la méningite de Lapeyssonnie" et qui se trouve désormais... ceinturée (cf. *Le saviez-vous?*).

Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

Ceinture sur la ceinture !

En 1963, Lapeyssonnie, médecin militaire français, professeur agrégé à l'École d'application du service de santé des troupes de Marine de Marseille, établit pour l'OMS un rapport de 114 pages intitulé *La méningite cérébro-spinale en Afrique* [17]. Tirant les enseignements de très nombreuses missions sur le terrain, il décrit une "bande de terrain relativement étroite (NDA: au prorata du continent car partagée par 7 pays du Sénégal à l'Éthiopie) et allongée (NDA: longueur de 4 200 km, largeur moyenne de 600 km, 2,5 millions de km², 28 millions d'habitants estimés à l'époque)" à laquelle il donne le nom de "ceinture de la méningite cérébro-spinale", appellation passée à la postérité y compris dans les ouvrages anglo-saxons comme la "ceinture méningée de Lapeyssonnie" (fig. 1).

Cette région était marquée par un "état endémo-sporadique élevé [d'IIM] avec retour inlassable de grandes poussées épidémiques apparaissant à des espaces de temps plus ou moins réguliers". Par exemple, rien que sur la période 1950-1960, Lapeyssonnie recense 340 272 cas et 53 356 décès. Lapeyssonnie souligne encore la très large dominance des cas à la saison sèche en faisant un "phénomène climato-pathologique dont le mode d'action nous échappe, mais dont la réalité semble bien établie" et pour lequel il évoque comme hypothèses "la radiation solaire, le déficit en vitamine A et la malnutrition". Plus tard, il sera montré que l'épidémiologie africaine était alors totalement dominée par les IIM A représentant plus de 90 % des cas [18], tandis que la saisonnalité a été attribuée au vent de sable sec et chaud générant une irritation pharyngée, favorisant l'acquisition et la transmission des clones invasifs [19].

Ces épidémies, qui au fil des décennies ont cumulé des millions de morts, appartiennent désormais au passé grâce à la mise à disposition – dans tous les sens du terme – en 2010 d'un vaccin conjugué A: MenAfriVac. Auparavant, seul un vaccin A polysidérique non conjugué avait été développé, mais dont le coût élevé et la logistique complexe (nécessité de respecter la chaîne du froid) représentaient des obstacles majeurs aux campagnes vaccinales de masse. Ceci a été contourné grâce au projet MVP (*Meningitidis Vaccine Project*) initié en 2001 par l'OMS et le PATH (*Programme for Appropriate Technology in Health*), financé par la fondation Bill et Melina Gates, ayant suscité une mobilisation internationale pour le développement d'un vaccin conjugué A parfaitement adapté: composition thermostable, brevet cédé pour une fabrication en Inde aboutissant à une dose individuelle à moins de 1 dollar.

La première campagne au Tchad fin 2011 a donné lieu à un suivi étroit incluant une étude de portage, dans une stratégie cas-témoin entre les districts ayant pu être vaccinés et ceux qui ne le furent pas la première année. Sur 1,5 million de personnes âgées de 1 à 29 ans ciblées par MenAfriVac, la couverture vaccinale fut de 94 %, apportant dès la première année une baisse d'incidence des IIM de 94 % (fig. 2). Une étude nichée focalisant le portage du clone épidémique A du pays révélait une baisse de 98 % [20].

Ainsi la ceinture des IIM A a été... ceinturée par MenAfriVac, apportant une protection directe mais aussi indirecte grâce à la réduction drastique de la circulation du méningocoque A [21]. Cependant, voilà qu'émergent maintenant en Afrique des IIM W, C et X [22], avec toutefois un vaccin pentavalent ACWYX en cours de développement et qui permettra de combler le manque vis-à-vis du groupe X [23].



Fig. 1 : Ceinture de Lapeyssonnie (reprise de [17]).

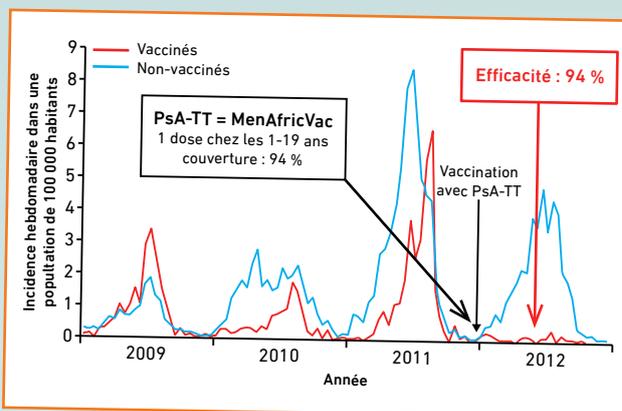


Fig. 2 : Incidence des IIM A au Tchad avant et après une campagne de vaccination de masse par MenAfriVac fin 2011 dans certains districts: saisonnalité chaque année (pic à la saison sèche); diminution drastique (94 %) dès 2012 dans les districts vaccinés (en rouge) versus ceux vaccinés ultérieurement (en bleu) (adaptée d'après [20]).

POINTS FORTS

- ACWY : vaccins polysaccharidiques conjugués (depuis 1999) éradiquant la maladie (méningite, purpura *fulminans*) mais aussi le portage pharyngé des clones virulents d'où un "effet troupeau" (immunité de groupe même chez les non-vaccinés), sous réserve d'une couverture vaccinale élevée.
- B : vaccins recombinants (depuis 2013) non universels (des clones B non couverts) et moins durables.
- WY : une forte émergence amenant à questionner la vaccination monovalente C dans de nombreux pays.
- X : une émergence en Afrique maintenant que les épidémies A ont été éradiquées par le A conjugué.

Longtemps, les IIM B sont restées orphelines de vaccins efficaces, à l'exception de l'approche à base de vésicules de membranes externes (OMV, *outer membrane vesicles*). Ces vaccins à base d'antigènes sous-capsulaires immunogènes génèrent une réponse immune majoritairement dirigée contre la protéine PorA (définissant le séro-sous-type), d'où une protection ciblée sur un clone donné. Ces OMV ont été appliquées dans 7 épidémies clonales B de grande ampleur dans différents pays d'Europe, d'Asie et d'Australasie de 1991 à 2013, la dernière campagne en France (Normandie) ayant eu pour originalité la réutilisation d'un vaccin mis au point deux décennies plus tôt en Norvège vis-à-vis d'un clone distinct mais génétiquement proche [24]. Ces vaccins n'ont aucune place pour la prévention des IIM B en population générale hors épidémie, leur spectre étant trop étroit au regard de la diversité des séro-sous-types des souches B. Leur bénéfice sur le portage demeure discuté.

La prévention des IIM B a été révolutionnée depuis 2013, avec la mise à disposition de deux vaccins recombinants se voulant "universels". Issus de la méthode de la vaccinologie inverse décrite en 2000 (qui décrypte la séquence du génome et sélectionne des protéines

immunogènes) pour l'un (le vaccin 4CMenB) [25] et des méthodes de criblage à haut débit pour l'autre (le vaccin bivalent rLP2086) [26], les deux vaccins ont pour composante majeure fHbp, protéine bactérienne impliquée dans la cascade inflammatoire, potentiellement présente dans toutes les souches de méningocoque mais d'expression variable.

Le premier vaccin recombinant B disponible en Europe associe à fHbp trois autres composants immunogènes (vaccin B à 4 composants : 4CMenB), tandis que le second combine deux sous-familles de fHbp (rLP2086). 4CMenB et rLP2086 sont à la fois "très larges et un peu étroits" car potentiellement actifs sur des IIM non B (non capsulaires les motifs sont partagés par d'autres séro-groupes) mais aussi inactifs sur certaines méningocoques B (15 % des souches B circulant en Europe échappent par exemple au 4CMenB) [27]. Par ailleurs, ces vaccins ne semblent pas avoir un impact significatif sur l'acquisition du portage du méningocoque B, requièrent des schémas multidoses (2 à 3 en primovaccination selon l'âge du sujet) et ont une durabilité anticipée brève [28].

Les Britanniques ont là encore été pionniers, introduisant le 4CMenB dans leur calendrier vaccinal pour le nourrisson

en 2015 devant une prévalence d'IIM B élevée à cet âge (tandis que les IIM C ont quasiment disparues du pays), avec un bénéfice sur l'incidence acquis dès la première année, même s'il persiste beaucoup d'inconnues quant à la durabilité [29, 30]. D'autres pays ont introduit plus récemment 4CMenB ou rLP2086 à leur programme vaccinal.

Calendrier vaccinal : des visions nationales très différentes

Le calendrier vaccinal illustre à la caricature les options différentes pouvant être arrêtées par les experts à moyens et épidémiologies comparables [31].

Tous les pays s'accordent sur la stratégie vaccinale définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les régions à haute incidence (> 10 cas pour 100 000 habitants par an) ou à moyenne incidence (2-10 cas/100 000) ou subissant de fréquentes épidémies : unanimité en faveur de programme vaccinaux de masse, ciblant préférentiellement les sujets jeunes (9-18 mois) avec recours chaque fois que possible à un vaccin actif sur le portage et donc à une formulation conjuguée pour A, C, W ou Y. La vision est également unanime en cas d'épidémie clonale : vaccination ciblée de la population concernée (une caserne, une université, un quartier...), là encore chaque fois que possible avec un vaccin actif sur le portage, ceci étant d'autant plus important lorsque les adolescents et adultes jeunes sont dans la cible vaccinale car ces sujets ont invariablement un taux élevé de portage de méningocoque et donc un rôle clé dans la chaîne de transmission. L'unanimité, enfin, est acquise pour la vaccination ciblée de populations à haut-risque d'IIM, même si leur définition varie discrètement d'un pays à l'autre (en général : déficit immunitaire, asplénie et personnel de laboratoire travaillant spécifiquement sur le méningocoque).

I Un germe et sa prévention

La stratégie vaccinale est moins consensuelle dans l'entourage domestique d'un cas d'IIM (prônée par exemple par 24 pays européens sur 33 enquêtés en 2013 [32]) ou en vue d'un voyage dans une zone de forte endémie (hormis le pèlerinage de La Mecque pour lequel un vaccin ACWY en cours de validité est obligatoire pour tout pèlerin âgé de plus de 2 ans, quel que soit son pays d'origine).

Cependant, l'essentiel des indications vaccinales anti-méningococciques concerne la prévention en population générale dans les pays de faible endémie (< 2 cas/100 000), aujourd'hui très majoritaires. La stratégie est là bien plus difficile à définir du fait d'une balance bénéfice-risque-coût moins évidente, aboutissant à une grande variabilité de recommandations selon les pays, y compris à niveaux socio-économiques proches.

Ainsi, en juillet 2019, parmi les 31 pays européens de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), 10 ne proposaient aucune vaccination au calendrier de la population générale (tous sérogroupes et tous âges confondus), 15 couvraient le risque C (8 exclusivement par un monovalent, 2 exclusivement par un quadrivalent ACWY, 5 par un mix de monovalent chez le nourrisson puis de quadrivalent vers l'adolescence) et 6 couvraient le B. Un seul de ces 31 pays a opté pour une obligation vaccinale quant aux IIM : la France pour la couverture C des nourrissons. Même si quelques variations d'épidémiologies nationales s'observent, notamment dans les émergences W et Y, ce sont certainement avant tout des visions différentes qui aboutissent à ces calendriers européens si différents.

Les mêmes divergences s'observent en d'autres continents : en Amérique du Nord où l'incidence globale est très faible ($\approx 0,5/100\,000$), les États-Unis se contentent d'un ACWY à l'âge de 12 ans (avec rappel à 16 ans), là où le Canada

prône un C chez le nourrisson avant un C ou un ACWY à l'âge de 12 ans. En Australasie où l'incidence est plus élevée ($\approx 1,5/100\,000$), c'est l'abstention de tout vaccin en Nouvelle-Zélande, alors que l'Australie propose une couverture B et ACWY au nourrisson puis à l'adolescent.

Dans ce contexte, différentes voix s'élèvent pour un changement du calendrier vaccinal français. Ne faut-il pas désormais couvrir les IIM B chez le nourrisson, car là est l'essentiel de la morbi-mortalité française en IIM (toutes souches et tous âges confondus) ? Et positionner un ACWY systématique autour de l'adolescence répondant à la fois aux émergences W et Y (en France comme dans les pays limitrophes très visités), à la couverture C insuffisante (surtout chez les 10-24 ans) et au taux de portage et de transmission proportionnellement bien plus élevé en cette tranche d'âge ?

Leçons de l'épidémie normande

La prévention primaire vaccinale est l'élément clé pour juguler une épidémie, comme dans la situation endémique de fond. Cependant, elle n'empêche pas tous les cas d'IIM, n'étant pas universelle, tandis qu'il y a de rares échecs vaccinaux (IIM due à une souche en principe couverte par un vaccin en cours de validité). Aussi, ne faut-il pas oublier la prévention "secondaire" visant à un diagnostic et à un traitement aussi prompt que possible de chaque cas d'IIM pour en limiter les conséquences.

Les enseignements de l'épidémie normande incitent d'abord à davantage parler des IIM au grand public mais aussi aux soignants hors situation de crise, à informer non seulement sur la mortalité – bien connue de tous ne serait-ce qu'à travers les cas médiatisés – mais aussi sur les séquelles largement tues alors qu'elles sont fréquentes et souvent lourdes (amputation, surdité, rupture de

cursus, dépression prolongée, impact familial...). Ceci ne pourra qu'aider à l'adhésion vaccinale, le rattrapage C prôné chez tout français de moins de 24 ans et dont découle l'immunité de groupe restant un fiasco.

Il faut aussi expliquer à tous les formes en deux temps à sémiologie initiale non spécifique (fièvre, asthénie), véritable piège car passant pour une virose automno-hivernale, alors même que les IIM connaissent la même saisonnalité. Il faut expliquer à chaque recours au soin l'importance d'une surveillance de tout état fébrile avec abattement, et ceci par un tiers car l'aggravation peut être si brutale que le patient ne donnera pas l'alerte : c'est la place de la famille, mais aussi des pairs comme cela est organisé dans les campus anglo-saxons afin de s'assurer, y compris en milieu de nuit, que le patient n'est "pas pire" (comme le disent parfois les Normands) et qu'il s'agit d'une virose banale et non d'une IIM débutante.

Il faut enfin enseigner le "test du gobelet", épreuve de vitro-pression de fortune réalisée par les patients eux-mêmes (ou leurs proches). Il s'agit, devant une éruption, d'appliquer dessus assez fermement le fond d'un verre : si la rougeur ne s'efface pas, il peut s'agir d'un purpura débutant, relevant d'une première dose d'antibiotique aussi vite que possible. Cela a été fait en Normandie et a contribué à sauver des situations, ainsi que cela avait été démontré antérieurement en Scandinavie et au Royaume-Uni.

Remerciements à M.-K. Taha, Directeur du CNR des méningocoques à l'Institut Pasteur, pour les discussions fructueuses autour de cet écrit comme tout au long de la gestion de l'épidémie d'infections à méningocoque ayant sévi en Normandie de 2003 à 2013.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLIS T. A description of an epidemical fever... 1661. In: *Practice of psysicks*. Londres: 1684, Treatise VIII:46-54.

2. VIEUSSEUX M. Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. *J Med Chir Pharm*, 1806;11: 163-182.
3. CLYMER M. *Epidemic cerebro-spinal meningitidis*. Philadelphie: 1872.
4. CHALMERS AJ, O'FARRELL WR. Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan. *J Trop Med Hyg*, 1916;19:101-116.
5. WEICHSELBAUM A. Über die Aetiologie der akuten Meningitidis cerebro-spinalis. *Fort Med*, 1887;5:573-583;620-626.
6. ALBRECHT H, GHON A. Über die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitidis cerebro spinalis epidemica. *Wien Klin Wochenschr*, 1901;14:984.
7. DOPTER C. Étude de quelques germes isoies du rhino-pharynx, voisins du méningocoque (parameningocoques). *CR Soc Biol*, 1909;67:74.
8. JOCHMANN G. Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der epidemischen Genickstarre. *Dtsch Med Wschft*, 1906;32:788-793.
9. FEIL EJ, LI BC, AANENSEN DM *et al*. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol*, 2004;186:1518-1530.
10. ROSAIN J, HONG E, FIESCHI C *et al*. Strains responsible for invasive meningococcal disease in patients with terminal complement pathway deficiencies. *J Infect Dis*, 2017;215:1331-1338.
11. GOLD R, GOLDSCHNEIDER I, LEPow ML *et al*. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis*, 1978;137:112-121.
12. ROSENSTEIN NE, PERKINS BA, STEPHENS DS *et al*. Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 2001;344:1378-1388.
13. ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG *et al*. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*, 1970;282:417-420.
14. FINNE J, LEINONEN M, MÄKELÄ PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*, 1983;2:355-357.
15. BORROW R, JOSEPH H, ANDREWS N *et al*. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccines in adults. *Vaccine*, 2000;19:1129-1132.
16. RICHMOND P, GOLDBLATT D, FUSCO PC *et al*. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*, 1999;18:641-646.
17. LAPEYSSONNIE L. [Cerebrospinal Meningitis in Africa]. *Bull World Health Organ*, 1963;28:1-114.
18. MUSTAPHA MM, HARRISON LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges. *Human Vaccin Immunother*, 2018;14:1107-1115.
19. PÉREZ GARCIA-PANDO C, STANTON MC, DIGGLE PJ *et al*. Soil dust aerosols and wind as predictors of seasonal meningitis incidence in Niger. *Environ Health Perspect*, 2014;122:679-686.
20. DAUGLA DM, GAMI JP, GAMOUGAM K *et al*. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*, 2014;383:40-47.
21. KRISTIANSEN PA, DIOMANDÉ F, BA AK *et al*. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*, 2013;56:354-363.
22. TOPAZ N, CAUGANT DA, TAHA MK *et al*. Phylogenetic relationships and regional spread of meningococcal strains in the meningitis belt, 2011-2016. *EBioMedicine*, 2019;41:488-496.
23. CHEN WH, NEUZIL KM, BOYCE CR *et al*. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:1088-1096.
24. CARON F, DU CHÂTELET IP, LEROY JP *et al*. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal outbreak. *Lancet Infect Dis*, 2011;11: 455-463.
25. RAPPOLI R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*, 2000;3:445-450.
26. FLETCHER LD, BERNFIELD L, BARNIAK V *et al*. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*, 2004;72:2088-2100.
27. VOGEL U, TAHA MK, VASQUEZ JA *et al*. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:416-25.
28. READ RC, BAXTER D, CHADWICK DR *et al*. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*, 2014;384:2123-2131.
29. MCQUAID F, SNAPE MD, JOHN MD *et al*. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:760-766.
30. PARIKH SR, ANDREWS NJ, BEEBEEJAUN K *et al*. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*, 2016;388:2775-2782.
31. CRUM-CIANFLONE N, SULLIVAN E. Meningococcal vaccination. *Infect Dis Ther*, 2016;5:89-119.
32. VYGEN S, HELLENBRAND W, STEFANOFF P *et al*. European public health policies for managing contacts of invasive meningococcal disease cases better harmonised in 2013 than in 2007. *Euro Surveill*, 2016;21:23-31.

L'auteur a déclaré avoir agi comme consultant pour Sanofi Pasteur et MSD Vaccins.

I Actualités

Actualités dans l'accueil des enfants avec une allergie alimentaire en milieu scolaire

→ G. POUESSEL^{1, 2} et le groupe de travail

“Allergie en milieu scolaire” de la Société Française d'Allergologie*

¹ Service de pédiatrie, Pavillon médicochirurgical de pédiatrie, ROUBAIX,

² Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, LILLE.

Aujourd'hui, près de 5 % des enfants sont confrontés à l'allergie alimentaire médiée par les IgE. Les réactions allergiques sévères immédiates sont de plus en plus fréquentes, notamment chez les plus jeunes enfants. Tous les aliments peuvent être impliqués dans une anaphylaxie. Toutefois, l'arachide, les laits (lait de vache mais aussi lait de chèvre/brebis), l'œuf de poule, les fruits à coque (noisette, noix de cajou, pistache, principalement) et le kiwi concentrent la majorité des cas d'allergie alimentaire grave de l'enfant en milieu scolaire [1].

Si les allergies à l'œuf ou au lait de vache évoluent le plus souvent favorablement dans les premières années de vie, les allergies à l'arachide, aux fruits à coque, aux poissons et fruits de mer persistent dans la grande majorité des cas. À ce jour, le traitement de l'allergie alimentaire repose principalement sur l'éviction du ou des aliments à risque, sur la prescription d'une trousse d'urgence contenant très souvent un auto-injecteur d'adrénaline dans le contexte de l'allergie médiée par les IgE, associé à une conduite d'urgence à tenir écrite.

L'enfant passe, dès son plus jeune âge, beaucoup de temps hors de son entourage familial, notamment à l'école. Il est très souvent amené à fréquenter la restauration scolaire ou des activités périscolaires. L'allergie alimentaire expose l'enfant non seulement à un risque de réaction allergique grave mais peut altérer sa qualité de vie (régime, exclusion de la restauration scolaire, mise à l'écart, refus de sortie scolaire...).

Le projet d'accueil individualisé (PAI) a justement pour objectif de favoriser l'accueil des enfants avec une problématique de santé, notamment pour l'allergie alimentaire. L'allergie alimentaire est actuellement le deuxième motif de demande de PAI après l'asthme (environ 50 000 PAI pour allergie alimentaire en France chaque année). Si la première circulaire PAI date de 2003, des avancées importantes dans ce domaine voient le jour.

>>> Ainsi, les indications de mise en place d'un PAI pour allergie ont été actualisées [2]. Ces recommandations précisent les situations relevant d'un PAI, avec ou sans trousse d'urgence (avec ou sans adrénaline). Les indications obligatoires de mise en place d'un PAI pour allergie alimentaire avec une trousse comportant de l'adrénaline sont : antécédent d'anaphylaxie liée à un aliment, allergie alimentaire (en dehors d'un syndrome pollens-aliment, caractérisé par des réactions banales à type de démangeaisons ou gonflements des lèvres après la consommation d'un aliment cru comme la pomme) et asthme modéré ou sévère non contrôlé.

La mise en place d'un PAI pour allergie alimentaire avec une trousse d'urgence comportant de l'adrénaline (en dehors d'un syndrome pollens-aliment) doit être envisagée en cas d'association de 2 ou plus de ces situations : réaction allergique légère à modérée liée à l'arachide ou un fruit à coque, réaction allergique légère à modérée liée à des faibles quantités d'aliments, allergie alimentaire chez l'adolescent ou l'adulte jeune, éloignement de structure médicale et réaction allergique légère à modérée liée à un aliment.

>>> La Société Française d'Allergologie a proposé une actualisation de la conduite à tenir en cas d'allergie alimentaire [3]. Ce document est destiné à être utilisé par tous les médecins

*P. Beaumont, M. Braire, V. Cordebar, P. Dumond, C. Favre-Metz, V. Grandjean-Ceccon, L. Guenard-Bilbault, C. Hoarau, P. Krieger, C. Lapeyre-Santos, F. Le Pabic, V. Liabeuf, A. Martin-Blondel, B. Moltrecht, D. Nouar, G. Pouessel, J.-M. Rame, D. Sabouraud, G. Schoder, P. Sergeant.

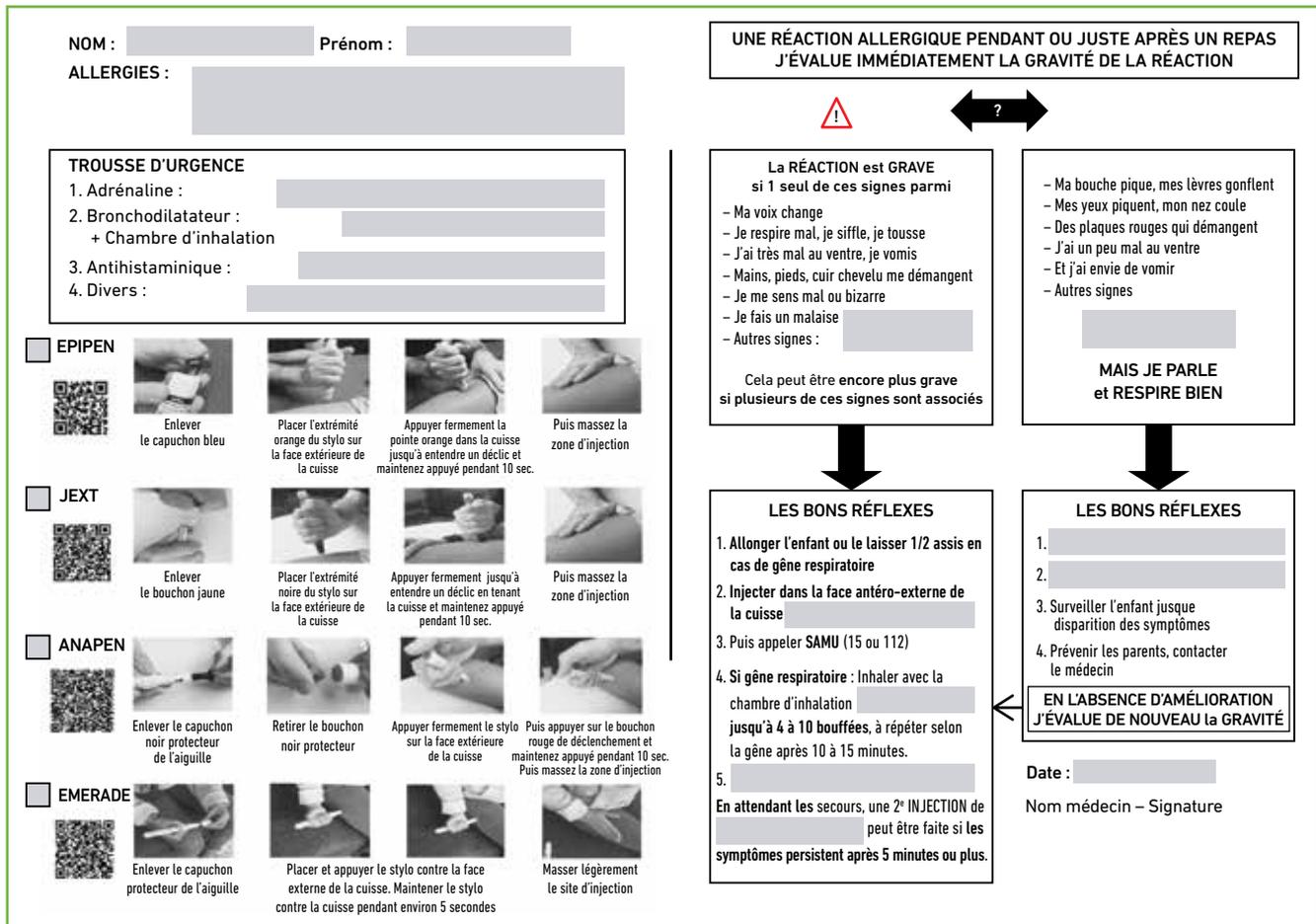


Fig. 1 : Nouvelle conduite à tenir en cas d'urgence pour allergie alimentaire chez l'enfant [3].

prescripteurs d'un PAI et devrait être mis à disposition de façon très large dans les mois à venir (fig. 1).

>>> L'actualité en France est aussi marquée par une demande du directeur général de l'enseignement scolaire, adressée en septembre 2019 aux recteurs et aux chefs d'établissements scolaires du second degré (collèges et lycées), de doter tous les établissements du second degré d'auto-injecteurs d'adrénaline afin de traiter les situations d'anaphylaxie. Cette disposition permettra aux personnels dans le second degré de traiter une anaphylaxie inaugurale (en dehors d'un PAI existant) après un avis médical auprès du SAMU. Cette évolution s'accompagnera d'un ensemble de dispositions visant à améliorer l'information et la formation des personnels sur la reconnaissance (affiches, notes d'informations) et le traitement des allergies graves. À ce jour, cette disposition ne concerne pas les écoles primaires mais des évolutions sont souhaitées.

>>> Enfin, une nouvelle circulaire portant sur l'organisation des soins et le protocole d'urgence en milieu scolaire est en

cours de finalisation au sein de l'Éducation nationale afin de modifier et uniformiser le cadre du PAI, en particulier pour les allergies alimentaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. POUESSEL G, DUMOND P, LIABEUF V *et al.* Gaps in the management of food-induced anaphylaxis reactions at school. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019 [Epub ahead of print].
2. POUESSEL G, DESCHILDRE A, BEAUDOIN E *et al.* Conditions d'établissement du projet d'accueil individualisé pour l'enfant allergique : position des groupes de travail "anaphylaxie", "allergie alimentaire" et "insectes piqueurs" sous l'égide de la Société Française d'Allergologie. *Rev Fr Allergol*, 2016;56: 434-440.
3. POUESSEL G *et al.* Actualisation de la conduite à tenir en cas d'urgence allergique chez l'enfant et l'adolescent. Position des groupes de travail "Allergie en milieu scolaire", "Allergie alimentaire", sous l'égide de la Société Française d'Allergologie. *Rev Fr Allergol*, 2019 (sous presse).

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

■ 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.



UNE DOUBLE EXIGENCE POUR UNE DOUBLE QUALITÉ

Respect rigoureux des exigences réglementaires

infantile + biologique



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



DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

*La formule Optima est légèrement acidifiée par du bifidus (1) Conformément à la réglementation