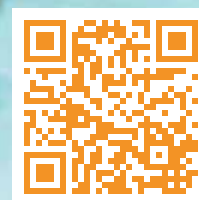


Le dossier :
Nouveautés en gastroentérologie

Le billet de A. Bourrillon

**Leucémies aiguës de l'enfant :
progrès récents et perspectives**

**Adénolymphite mésentérique :
est-elle vraiment responsable de douleurs abdominales ?**



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. Jousset, 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: 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Janvier 2021

n° 245

BILLET DU MOIS

- 3** Les enfants aussi...
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Nouveautés en gastroentérologie

- 4** En pratique, on retiendra
- 5** Éditorial
P. Tounian
- 6** Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque: ce qu'il faut retenir
J. Lemale
- 10** Biothérapies des maladies inflammatoires du tube digestif: quelles indications?
C. Martinez-Vinson
- 16** Endoscopie digestive à visée thérapeutique: progrès et perspectives
J. Viala

REVUES GÉNÉRALES

- 20** Leucémies aiguës de l'enfant: progrès récents et perspectives
M. Simonin



- 30** Adénolymphite mésentérique: est-elle vraiment responsable de douleurs abdominales?
L. Titomanlio, A. L'homme

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 34** Intérêt d'un traitement par golimumab lors de la découverte d'un diabète de type 1 chez l'enfant
- L'exposition au plomb dans l'enfance entraîne-t-elle une modification des structures cérébrales à l'âge adulte?
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture
© Photographee.eu/shutterstock.com

Billet du mois

Les enfants aussi...

Bonne Nouvelle a-t-on pu lire sur une affiche : l'année 2020 est terminée. Ce fut une année sombre :

Victimes innombrables d'une pandémie mondiale.

Organisation des soins bouleversée, activités économiques paralysées, conditions d'accès aux enseignements éprouvées, nécessaires respirations culturelles et sportives mises à l'arrêt.

Toute une société s'est engagée avec craintes et incertitudes afin que tous soient secourus et ce, quel que soit le prix à payer. Le prix qui conduit à subir, se relever, recommencer, espérer. Avec un but premier : "Prendre Soin" et une seule méthode : Tenir.

Ce fut sur la scène médiatique une succession d'experts habituellement pondérés pour les plus authentiques ayant parfois perdu toute prudence vis-à-vis de certaines de leurs affirmations, soutenu avec assurance des hypothèses non documentées, ignoré les dimensions éthiques de leurs propos.

Hommages soient rendus aux pédiatres qui ont su témoigner avec rigueur et humilité des données épidémiologiques de leurs études, alerter précocement à propos des risques induits par les confinements sur la santé psychique de l'enfant, des conséquences de la déscolarisation, des risques de négligences dans les soins notamment préventifs chez les plus défavorisés, des diverses maltraitements.

Reconnaissance aussi envers les pédiatres spécialistes ayant témoigné dans leurs études chez l'enfant des complications cardiovasculaires et systémiques de ce nouveau coronavirus sans générer médiatiquement des inquiétudes.

Les pédiatres ont fait l'honneur de notre spécialité...

"Vous tenez en vos mains l'intelligence et l'âme des enfants", nous a rappelé la lettre de Jean Jaurès aux instituteurs. "Ils seront hommes. Il faut qu'ils sachent quelle est la racine de toutes nos misères : l'égoïsme aux formes multiples ; quel est le principe de notre grandeur : la fierté unie à la tendresse."

Puisse l'année qui commence nous permettre de voir se cicatriser des blessures toujours ouvertes, d'accueillir les preuves de solidarités actives et retrouver plus sereinement les émerveillements des belles surprises de l'enfance.

"Le succès n'est pas final. L'échec n'est pas fatal. C'est le courage de continuer qui compte", écrivait Churchill.

Avec le respect dû à l'écoute des silences où se réfugient les grandes interrogations...

Cela aussi, les enfants nous l'ont appris.



A. BOURRILLON

■ Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque : ce qu'il faut retenir

- En cas de suspicion de maladie cœliaque, un dosage des IgA totales et des IgA anti-transglutaminases (ATG) doit être réalisé en première intention. Les anticorps anti-endomysium (EMA), anti-peptide déaminé de la gliadine (DGP) ou anti-gliadine ne doivent pas être mesurés lors du screening initial.
- Après explication à la famille, les biopsies digestives ne sont pas utiles au diagnostic si les ATG sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale et qu'un second dosage retrouve des IgA EMA positives.
- En cas d'ATG < 10 fois la limite supérieure de la normale, une endoscopie digestive haute avec au moins 4 biopsies duodénales et une biopsie bulbaire doit être réalisée pour infirmer ou non le diagnostic.
- La présence de symptômes et la détermination du HLA ne sont pas des critères obligatoires pour porter le diagnostic de maladie cœliaque sans réaliser de biopsies si les critères sérologiques requis sont présents et après discussion avec la famille.
- Chez les enfants avec des IgA totales basses, un dosage des IgG ATG ou EMA ou anti-DGP est nécessaire.
- Les patients présentant des modifications histologiques minimales avec des IgA ATG ou EMA positives doivent être réévalués régulièrement au cours du temps.

Biothérapies des maladies inflammatoires du tube digestif : quelles indications ?

- Les biothérapies peuvent être indiquées en première intention dans la maladie de Crohn chez des patients à risque de mauvaise évolution, en cas d'atteinte périnéale fistulisante active, en cas d'atteinte extra-digestive sévère.
- Dans la RCH, les biothérapies sont indiquées en première intention en cas de colite aiguë grave si échec de la corticothérapie veineuse dès J3-5.
- Les biothérapies ayant l'AMM chez l'enfant sont l'infliximab et l'adalimumab.
- Il est primordial avant toute prescription de biothérapie d'éliminer une infection tuberculeuse et de vérifier/mettre à jour le calendrier vaccinal. Sous biothérapies, les vaccins vivants sont interdits.
- En cas de perte de réponse aux anti-TNF, il est utile de s'aider des dosages de résiduel et d'anticorps anti-drogue afin d'établir une stratégie thérapeutique. D'autres biothérapies, n'ayant pas l'AMM chez l'enfant, peuvent s'envisager après échec des anti-TNF.

Endoscopie digestive à visée thérapeutique : progrès et perspectives

- L'endoscopie interventionnelle tend à remplacer la chirurgie dans certaines indications.
- Dans ces indications, l'endoscopie permet de réduire la morbidité des thérapeutiques invasives avec une efficacité comparable à la chirurgie.
- Le traitement de référence de l'achalasie cardiaque est dorénavant endoscopique.
- Ces techniques récentes doivent être étudiées et réalisées par des centres experts.

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Éditorial

Chaque année, *Réalités Pédiatriques* vous propose un numéro spécial intitulé “Quoi de neuf ?” qui reprend dans chaque surspécialité pédiatrique les publications scientifiques de l’année jugées comme étant les plus pertinentes. Nous savons qu’il est très apprécié par nos lecteurs. Il nous semble également intéressant de publier des dossiers traitant des nouveautés dans un domaine précis afin de développer plus amplement certaines d’entre elles. La gastroentérologie pédiatrique a été choisie ce mois-ci.

L’article de **Julie Lemale** résume l’actualisation des recommandations de la Société européenne de gastroentérologie pédiatrique (ESPGHAN) concernant la maladie cœliaque. La principale information est la simplification des critères diagnostiques qui reposent maintenant uniquement sur la sérologie, le typage HLA n’est donc plus nécessaire. La pédiatrie est ainsi en avance car la biopsie intestinale est toujours obligatoire pour poser le diagnostic de maladie cœliaque chez l’adulte.

Les biothérapies ont révolutionné le traitement et donc le pronostic des maladies inflammatoires du tube digestif. Le papier de **Christine Martinez-Vinson** vous donne un aperçu complet des différentes biothérapies utilisées et de leurs indications.

L’endoscopie digestive interventionnelle est plus développée chez l’adulte que chez l’enfant car les indications sont plus vastes. Elle prend cependant de plus en plus d’ampleur en pédiatrie. **Jérôme Viala** est de toute évidence l’expert français le plus reconnu dans ce domaine. Son article vous permettra de mieux connaître cette technique qui tend à remplacer la chirurgie dans certains cas.

“*Le mot progrès n’aura aucun sens tant qu’il y aura des enfants malheureux*”, disait Albert Einstein. Gageons que les progrès relatés dans ce dossier rendront les enfants moins malheureux, tout du moins ceux souffrant de pathologies digestives.



P. TOUNIAN

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

■ Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque : ce qu'il faut retenir

RÉSUMÉ : La maladie cœliaque reste encore sous-diagnostiquée en pédiatrie du fait de sa présentation hétérogène. En 2012, des experts de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques avaient établi des recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant, avec notamment la possibilité d'un diagnostic sans biopsie digestive dans certaines situations.

À partir de nouvelles données de la littérature, ces experts ont actualisé ces critères diagnostiques en 2020. En cas de suspicion de maladie cœliaque, un dosage des IgA totales et des IgA anti-transglutaminases doit être réalisé. Que l'enfant soit symptomatique ou non, si les IgA anti-transglutaminases sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale, après accord de la famille, les IgA anti-endomysium sont dosées sur un deuxième prélèvement et, en cas de positivité de celles-ci, le diagnostic est confirmé sans biopsie digestive. Le typage HLA DQ2/DQ8 n'est plus nécessaire. Si l'enfant a des IgA anti-transglutaminases < 10 fois la normale, au moins 4 biopsies duodénales et 1 biopsie bulbaire sont nécessaires. En cas d'IgA totales basses, des tests sérologiques basés sur des IgG doivent être utilisés.



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

En 2012, un groupe de travail d'experts de la Société savante européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) avait établi de nouvelles recommandations diagnostiques pour la maladie cœliaque (MC). Le principal message, qui avait révolutionné les pratiques, était le diagnostic possible de MC sans réaliser de biopsies digestives. Pour cela, les enfants, issus d'une famille dont la compréhension était bonne, devaient avoir des symptômes évoquant une MC (particulièrement une malabsorption), un taux d'IgA anti-transglutaminases (ATG) ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale et, sur un second prélèvement, un taux d'IgA anti-endomysium (EMA) et un HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs [1].

Plusieurs études prospectives récentes ont démontré l'efficacité de cette straté-

gie, les experts de l'ESPGHAN ont donc mis à jour à partir des données de la littérature, début 2020, les recommandations pour le diagnostic de la MC de l'enfant et de l'adolescent en abordant 10 questions spécifiques [2].

■ Signes et symptômes

>>> La prévalence de la MC est-elle différente chez les enfants présentant une constipation, des douleurs abdominales, un syndrome de l'intestin irritable, une dyspepsie, une malabsorption, une anémie par carence martiale, une aphtose buccale par rapport à la population générale ?

Un spectre étendu de symptômes et signes a été rapporté chez des patients présentant une MC. Si le diagnostic doit

être suspecté devant un tableau classique de malabsorption avec diarrhée chronique, retard de croissance et perte de poids, plusieurs travaux ont mis en évidence que les enfants avec des symptômes moins spécifiques comme un syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée, une anémie par carence martiale, une constipation chronique, une aphtose buccale récidivante ou encore des anomalies de l'émail dentaire avaient un risque augmenté d'avoir une MC [3-5]. De plus, comme lors des recommandations de 2012, une MC doit être recherchée dans des situations spécifiques d'antécédents familiaux de MC, d'auto-immunité ou encore dans le cadre de certains syndromes.

En pratique, les experts recommandent de rechercher une MC chez les enfants et les adolescents présentant les signes et symptômes rapportés dans le **tableau I**.

■ Statut HLA

>>> La détermination du statut HLA apporte-t-elle un bénéfice pour le diagnostic d'une maladie cœliaque ?

En 2012, le typage HLA faisait partie du diagnostic sans biopsie d'une MC en cas de sérologie positive (≥ 10 fois la normale). Cependant, ce dosage n'est pas toujours disponible, il est cher et n'améliore pas le diagnostic sans biopsie [6]. La détermination du typage HLA est à discuter en cas de forte suspicion clinique avec une sérologie négative. Dans ce cas, un HLA DQ2/DQ8 négatif exclura de façon quasi certaine une MC. La positivité du test ne confirmera pas le diagnostic mais pourra faire discuter la réalisation d'une endoscopie digestive haute.

En pratique, le typage HLA n'est pas recommandé chez les patients ayant des IgA ATG positives et de surcroît des IgA EMA positives si le patient répond aux critères diagnostiques sans biopsie (recommandation forte).

Signes digestifs	– Diarrhée chronique ou intermittente – Constipation chronique résistante au traitement habituel – Douleurs abdominales chroniques – Distension abdominale
Signes extra-digestifs	– Perte de poids, retard de croissance pondérale et/ou staturale – Retard pubertaire, aménorrhée – Irritabilité, fatigue chronique – Neuropathie – Arthrite, arthralgies – Anémie par carence martiale chronique – Déminéralisation osseuse (ostéopénie, ostéoporose) – Fractures répétées – Aphtes récurrents, stomatites – Dermate herpétiforme (type rash) – Lésions de l'émail dentaire – Anomalies du bilan hépatique
Situations spécifiques	– Maladie cœliaque chez les apparentés du premier degré – Pathologie auto-immune : diabète de type 1, thyroïdite, hépatopathie – Trisomie 21, syndrome de Turner – Syndrome de Williams – Déficit en IgA

Tableau I : Signes et symptômes pouvant faire évoquer une maladie cœliaque.

■ Anticorps

>>> L'algorithme proposé (fig. 1) pour éviter les biopsies chez les patients symptomatiques est-il adapté pour les patients asymptomatiques ?

Bien que les populations étudiées soient très hétérogènes, des études récentes ont montré que l'algorithme avec l'absence de biopsies peut être utilisé chez les patients asymptomatiques [7]. À noter que les travaux ayant inclus les patients avec un diabète de type 1, groupe très spécifique, n'ont pas été pris en compte pour les recommandations des experts. Par ailleurs, chez les enfants asymptomatiques, la valeur prédictive positive d'avoir des IgA ATG ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale pourrait être plus faible que chez les enfants symptomatiques.

En pratique, les experts émettent des recommandations conditionnelles sur

le fait que la stratégie diagnostique est la même chez les patients symptomatiques et asymptomatiques, l'absence de réalisation de biopsies doit être discutée avec la famille et l'enfant si son âge le permet (recommandation faible).

>>> Quel test sérologique est le plus approprié pour le diagnostic de maladie cœliaque ?

Quel que soit l'âge de l'enfant et qu'il soit symptomatique ou non, les dosages des IgA totales et des IgA ATG doivent être prescrits en première intention chez les enfants suspects de MC ou chez les enfants issus d'un groupe à risque. Il faut au préalable vérifier que l'enfant consomme des quantités normales de gluten (recommandation forte).

>>> Plusieurs tests sérologiques sont-ils nécessaires et selon quelle stratégie ? Quelle est la limite de la positivité des tests pour pouvoir faire un diagnostic

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

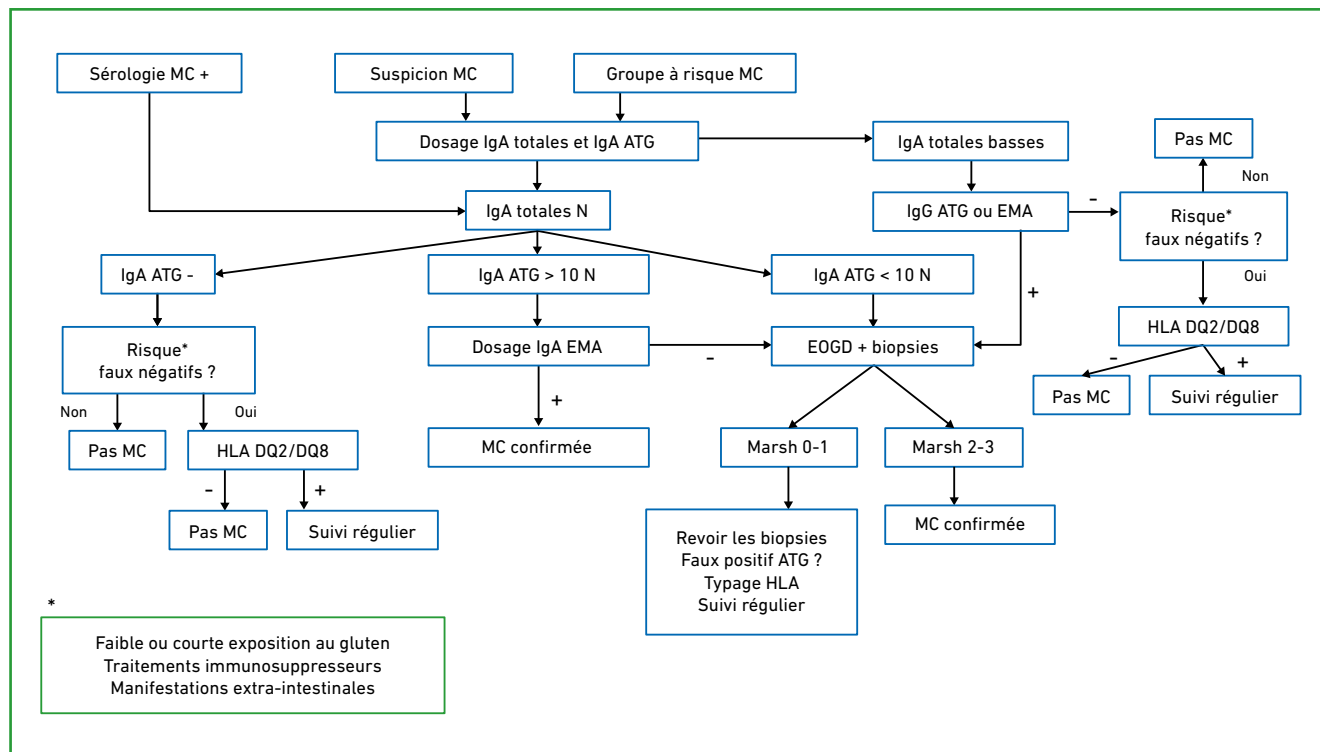


Fig. 1 : Algorithme pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant. ATG : anti-transglutaminases ; EMA : anti-endomysium ; EOGD : endoscopie œso-gastro-duodénale ; MC : maladie cœliaque ; N : normale.

sans biopsie ? La recherche d'anticorps EMA est-elle toujours nécessaire dans la stratégie sans biopsie ?

Si les IgA ATG sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale, seuil prédisant une entéropathie avec atrophie villositaire partielle ou totale (classification Marsh 2/3), et qu'un 2^e prélèvement montre des IgA EMA positives, le diagnostic de MC peut être affirmé sans réaliser de biopsies. Ce deuxième prélèvement est indispensable car les IgA EMA sont très spécifiques, il permet d'éliminer les faux positifs en confirmant l'auto-immunité cœliaque. Cette stratégie doit être réalisée avec l'accord des parents et de l'enfant si possible (recommandation forte).

Si les IgA ATG sont positives à un taux < 10 fois la limite supérieure de la normale, une endoscopie digestive haute avec biopsies doit être réalisée (recommandation forte).

En cas de concentration basse d'IgA (inférieure à la normale pour l'âge ou $< 0,2$ g/L chez l'enfant de plus de 3 ans), un dosage sérologique des IgG (IgG anti-peptide déaminé de la gliadine [DPG], EMA ou ATG) sera fait en 2^e intention. En cas de positivité de l'un de ces premiers tests, il est recommandé d'adresser l'enfant à un pédiatre spécialisé en gastroentérologie pour la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies (recommandation forte).

■ Biopsies

>>> Y a-t-il des variations d'interprétation des biopsies ? Quelles sont les biopsies nécessaires ?

Il existe une grande variabilité des lésions histologiques d'une biopsie à l'autre, nécessitant donc la réalisation d'au moins 4 biopsies duodénales et d'une biopsie bulbaire qui est par-

fois le seul endroit où des lésions sont visibles [5]. L'interprétation des lésions par les anatomopathologistes peut être améliorée par des procédures opérationnelles standards validées.

En pratique, outre les 5 biopsies réalisées, la lecture de celles-ci doit répondre à une orientation spécifique, un ratio villosités/cryptes < 2 indique des lésions de la muqueuse. En cas de résultats discordants entre la sérologie et l'histologie, une nouvelle coupe des biopsies ainsi qu'une lecture par un autre anatomopathologiste sont nécessaires (recommandation forte).

>>> Les patients avec une sérologie positive présentant des lésions histologiques minimales (classification Marsh 1) ont-ils plus de risque de développer une maladie cœliaque au cours du temps par rapport à ceux n'ayant pas de lésions histologiques (classification Marsh 0) ?

Les patients avec IgA ATG et IgA EMA positives n'ayant pas de lésion histologique ou des lésions mineures sont considérés comme ayant une maladie cœliaque latente. Cependant, de tels résultats peuvent se voir avec une consommation faible de gluten au moment des biopsies, de mauvaises conditions de prélèvement ou une mauvaise orientation des biopsies au moment de leur lecture. La vérification de ces données est nécessaire pour différencier une maladie cœliaque latente d'une réelle maladie cœliaque.

Les patients avec des lésions histologiques de type Marsh 1 ont plus de risque de développer une atrophie villositaire au cours du temps que les patients sans lésion histologique [8]. Un suivi clinique et biologique prolongé (marqueurs sérologiques, nouvelles biopsies) est donc nécessaire (recommandation forte).

>>> La non-réalisation de biopsies pour le diagnostic d'une maladie cœliaque entraîne-t-elle un risque de méconnaître un autre diagnostic (infections à *Helicobacter pylori*, œsophagite à éosinophiles)?

En respectant la stratégie diagnostique et si les critères sérologiques sont présents, il y a peu de risque d'omettre un autre diagnostic en ne réalisant pas de biopsie (recommandation forte).

■ Conclusion

Ces nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant ont pris en compte les nouvelles publications principalement en rapport avec les recommandations émises en 2012. Certains points restent discutés, notamment sur les différences de dosages des IgA ATG et l'absence de normes communes selon les pays, sur l'intérêt éventuel de la réalisation du typage HLA dans certains groupes à risque, hors diabète de type 1, ou encore sur l'uniformisation de l'analyse histologique. De plus, des études sont nécessaires sur l'approche diagnostique sans biopsie chez les patients asymptomatiques, en particulier ceux atteints d'un diabète de type 1.

BIBLIOGRAPHIE

1. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.*; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:136-160.
2. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
3. KANSU A, KULOGLU Z, DEMIR A *et al.* Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *J Paediatr Child Health*, 2015;51:1066-1070.
4. SHAKERI R, ZAMANI F, SOTOUDEHMANESH R *et al.* Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol*, 2009;9:44.
5. WERKSTETTER KJ, KORPONAY-SZABO IR, Popp A *et al.*; ProCeDE study group. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology*, 2017;153:924-935.
6. SANDSTROM O, ROSEN A, LAGERQVIST C *et al.* Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;57:472-476.
7. JANSEN M, VAN ZELM M, GROENEWEG M *et al.* The identification of celiac disease in asymptomatic children: the Generation R Study. *J Gastroenterol*, 2018;53:377-786.
8. AURICCHIO R, TOSCO A, PICCOLO E *et al.* Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol*, 2014;109:913-921.

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

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Biothérapies des maladies inflammatoires du tube digestif : quelles indications ?

RÉSUMÉ : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) à début pédiatrique sont associées à une évolution plus sévère, à une atteinte plus étendue avec des complications telles que retard de croissance et pubertaire et à un recours à la chirurgie précoce.

En pédiatrie, seuls les anti-TNF ont l'AMM pour induire une rémission après échec des immunosuppresseurs dans les MICI. Dans la maladie de Crohn, ils sont indiqués dès la première ligne de traitement dans la maladie périnéale fistulisante active chez des patients à risque de mauvaise évolution ou ceux avec atteinte extra-digestive sévère associée. Dans la RCH, ils sont indiqués en première intention en cas de colite aiguë grave si échec de la corticothérapie.

L'échec primaire des anti-TNF doit être évalué dès la troisième injection et doit faire discuter leur arrêt. En cas de réponse partielle ou de perte de réponse, mesurer le résiduel d'anti-TNF peut aider à la stratégie de prise en charge. Après échec des anti-TNF, d'autres biothérapies peuvent être envisagées.



C. MARTINEZ-VINSON
Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Les biothérapies pour changer l'histoire naturelle de la maladie

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) à début pédiatrique représentent 10 à 25 % des MICI [1, 2]. Leur incidence a doublé de 1988 à 2011 [3] (*fig. 1*). Elles sont associées à une évolution plus sévère, à une atteinte plus étendue avec des complications telles que retard de croissance et pubertaire [4, 5] et à un recours à la chirurgie précoce : 50 % des patients atteints de maladie de Crohn auront une résection chirurgicale étendue avant l'âge de 30 ans [5]. L'objectif du traitement a évolué ces dernières années. En effet, l'objectif actuellement n'est pas seulement d'obtenir une guérison des symptômes, une croissance normale et une amélioration de la qualité de vie tout en évaluant bien la balance bénéfice-risque, mais bel et bien d'obtenir une cicatrisation muqueuse qui pourrait changer l'histoire naturelle de la maladie.

Considérer la maladie de Crohn comme une atteinte progressive induisant des dommages structuraux cumulatifs est un concept qui a émergé ces dernières années. Le score de Lémann (*fig. 2*), score de dommages digestifs, permettrait d'identifier les patients avec une atteinte sévère ou ceux à risque d'évolution rapide et permettrait ainsi d'identifier les patients à risque susceptibles de recevoir une biothérapie [6]. Les *guidelines* ECCO ont défini des patients pédiatriques atteints de maladie de Crohn à haut risque de mauvaise évolution et donc pour lesquels les anti-TNF étaient indiqués dès l'induction [7].

Pour la rectocolite hémorragique (RCH), l'évolution de l'inflammation peut induire des lésions irréversibles telles que microrectie, troubles de la motilité et cancer colorectal. Il a été prouvé que l'infliximab permettait d'induire une rémission clinique et une guérison muqueuse, et diminuait le recours à la colectomie chez les patients adultes suivis pour RCH active [8].

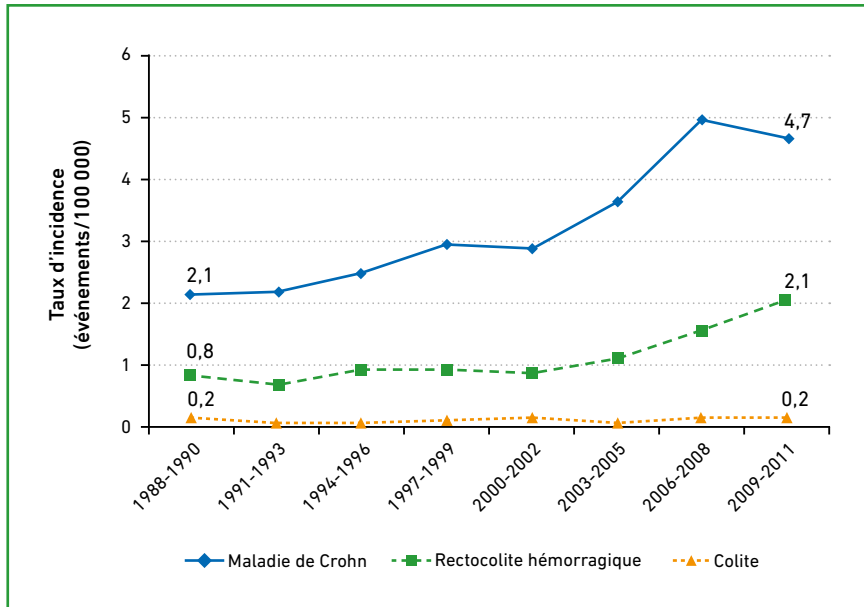


Fig. 1 : Données EPIMAD : incidence de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la colite chez l'enfant de 1988 à 2011 (d'après [3]).

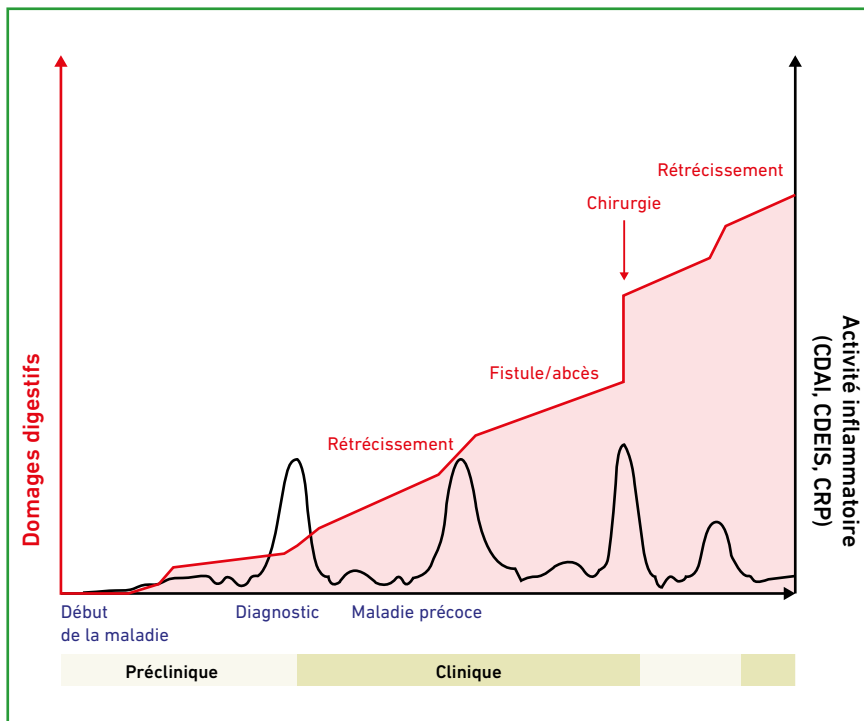


Fig. 2 : Progression des lésions intestinales et de l'activité inflammatoire chez un patient atteint de maladie de Crohn théorique (d'après [6]).

Avant toute prescription de biothérapie, la recherche de tuberculose est obligatoire avec une radio thorax de face et

une IDR 5 UI : positif si diamètre de l'induration (48 à 72 h) supérieur à 5 mm ou virage tuberculinique en cas d'anté-

cédents de vaccination par le BCG ou test interféron-gamma selon la recommandation de l'ANSM.

Il faut également contrôler et mettre à jour les vaccinations [9]. Sont recommandés le vaccin VZV (varicelle zona) si sérologie négative ou absence de varicelle, le vaccin HPV (*human papillomavirus*) si jeune fille adolescente, le vaccin pneumococcique (1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivi d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après), le vaccin hépatite B si non fait et sérologie négative et le vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans. Les vaccins vivants seront contre-indiqués sous biothérapie, soit le BCG, le ROR (rougeole oreillon rubéole), ceux contre la varicelle et la fièvre jaune.

Avant un traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes, s'il n'y a pas urgence à traiter, les vaccinations suivantes peuvent se "rattraper" :

- au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur : vaccination contre la varicelle (2 doses à 4 semaines d'intervalle) ;
- 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur (pas moins de 2 semaines avant) : mettre à jour le ROR et envisager la vaccination contre la fièvre jaune pour les sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie.

■ Maladie de Crohn

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux qui se lient au TNF- α [10] (**fig. 3**). Ils sont indiqués pour :

- induire et maintenir une rémission après échec des immunosuppresseurs ;
- induire une rémission en cas de corticorésistance ;
- induire et maintenir une rémission chez les patients avec atteinte périnéale fistulisante active ;
- induire une rémission chez les patients à risque [11].

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

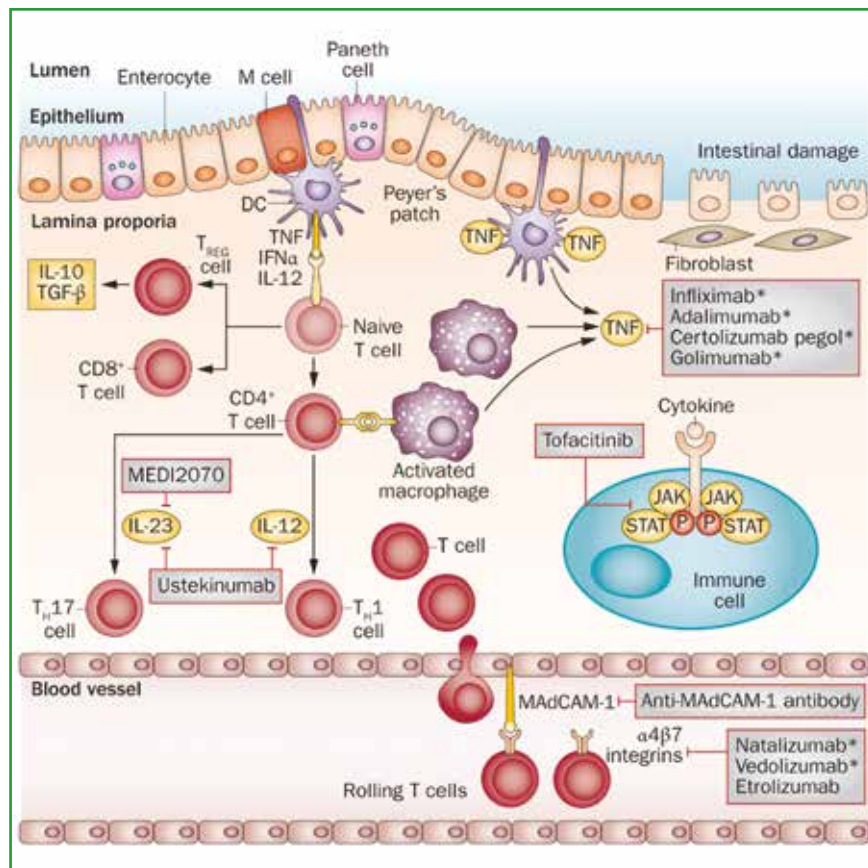


Fig. 3 : Mécanisme d'action des biothérapies (d'après [10]).

Âge au diagnostic	A1a: 0 à < 10 ans
	A1b: 10 à < 17 ans
	A2: 17-40 ans
	A3: > 40 ans
Localisation	L1: 1/3 distal de l'iléon terminal et limité au cæcum
	L2: colique
	L3: iléocolique
	L4a*: atteinte proximale, au-dessus du Treitz L4b*: atteinte proximale en deçà du Treitz, au-dessus du 1/3 distal de l'iléon terminal
Type	B1: non sténosant, non pénétrant
	B2: sténosant
	B3: pénétrant
	B2B3: sténosant et pénétrant quel que soit le timing P: atteinte périnéale
Croissance	G0: pas de retard de croissance
	G1: retard de croissance

*L4a et b peuvent coexister avec L1, L2 et L3.

Tableau I: Classification de Paris dans la maladie de Crohn de l'enfant (d'après [12]).

Sont définis comme patients à risque des patients ayant :

- des ulcérations profondes coliques en endoscopie ;
- une maladie sévère malgré le traitement d'induction ;
- une maladie étendue (pan-entérique) ;
- un retard de croissance marqué ($> -2,5$ DS) ;
- une ostéoporose sévère ;
- une maladie sténosante et/ou pénétrante au diagnostic (B2 et/ou B3 selon la classification de Paris) [12] (**tableau I**) ;
- en cas d'atteinte extra-digestive sévère (arthrite, *pyoderma gangrenosum*).

1. Anti-TNF indiqués

Les anti-TNF ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la maladie de Crohn de l'enfant sont :

>>> L'infliximab (injection intraveineuse hospitalière) est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murine) commercialisé depuis 2000. La dose est de 5 mg/kg J0, J15, J45 puis toutes les 8 semaines. En cas d'échappement, des doses plus élevées peuvent être prescrites (jusqu'à 10 mg/kg toutes les 4 semaines) sous couvert d'un monitoring des taux résiduels d'infliximab prélevés avant la perfusion. La prémédication n'est pas indiquée en routine. Les taux résiduels d'infliximab peuvent aider à ajuster la thérapeutique en cas de réponse partielle ou d'absence de réponse (en entretien, des résiduels entre 3 et 7 sont attendus si atteinte luminale, supérieurs à 10 si atteinte périnéale). Il est raisonnable de prescrire une combothérapie lors des 6 premiers mois de traitement (de façon à éviter l'immunisation). L'arrêt de la combothérapie sera discuté chez les patients en rémission profonde.

>>> L'adalimumab (injections sous-cutanées à domicile) est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2003. Pour les patients de plus de 40 kg, le schéma proposé est 160 mg à J0, 80 mg à J15, puis 40 mg tous les 15 jours (80-40-20 mg pour les moins de 40 kg).

En cas d'échappement, des doses plus élevées ou plus rapprochées (hebdomadaires) peuvent se discuter. Les taux résiduels d'adalimumab peuvent aider à ajuster la thérapeutique en cas de réponse partielle ou d'absence de réponse (en entretien, résiduels attendus entre 5 et 10).

L'échec primaire des anti-TNF doit être évalué dès la troisième injection et doit

faire discuter leur arrêt. En cas de réponse partielle ou de perte de réponse, mesurer le résiduel d'anti-TNF peut aider à la stratégie de prise en charge [13] (fig. 4).

2. Autres thérapeutiques

>>> L'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui bloque l'action de deux cytokines du système immunitaire, l'interleukine 12 (IL12) et l'interleukine 23

(IL23) [10] (fig. 3). Il est approuvé depuis 2016 pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (et plus récemment dans la RCH), et peut s'envisager en pédiatrie après échec des anti-TNF [14].

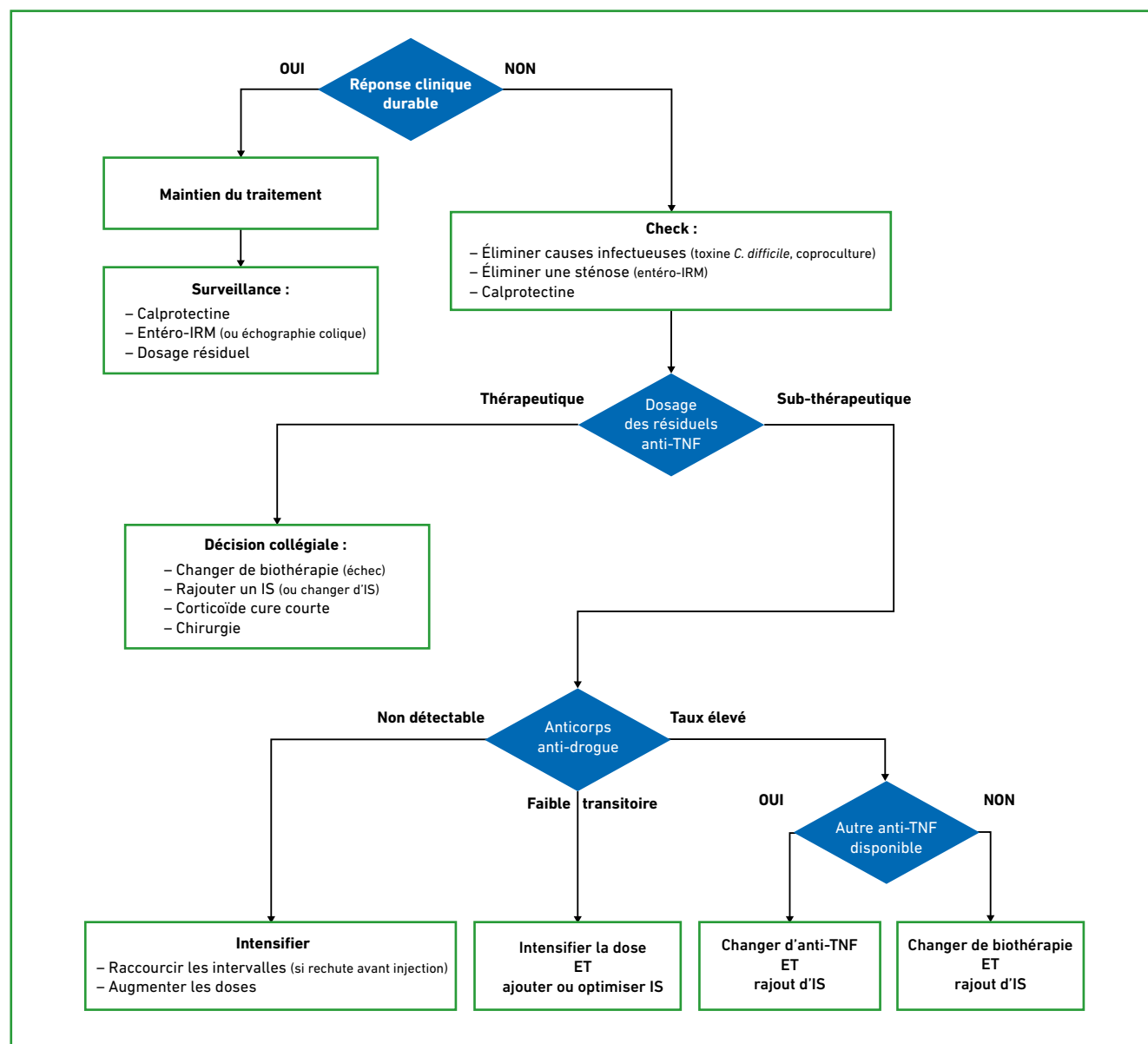


Fig. 4 : Algorithme de traitement en cas de perte de réponse aux anti-TNF (d'après [13]).

I Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

La première injection se fait en milieu hospitalier par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg (soit 260 mg chez les patients de moins de 55 kg, 390 mg chez les patients entre 55 et 85 kg, et 520 mg chez les plus de 85 kg). L'entretien se fait par des injections sous-cutanées de 90 mg toutes les 8 semaines.

>>> **Le védolizumab** est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé à 100 % qui agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, qui est une molécule clé permettant l'acheminement des lymphocytes au niveau du tube digestif. Il est approuvé depuis 2014 dans la maladie de Crohn et la RCH de l'adulte et peut s'envisager en pédiatrie après échec des anti-TNF, après discussion collégiale [10] (**fig. 3**).

■ Rectocolite hémorragique

Les anti-TNF sont indiqués pour la RCH chronique active ou corticodépendante non contrôlée par les thiopurines, pour induire et maintenir la rémission [15].

>>> En première indication, l'**infiximab** est indiqué. Chez les patients de moins de 30 kg, hypoalbuminémique, avec un syndrome inflammatoire, des doses plus élevées doivent être prescrites.

>>> **L'adalimumab ou le golimumab** devraient être considérés pour ceux qui ont eu une perte de réponse secondaire ou une intolérance à l'infiximab (après dosage du résiduel d'infiximab et des anticorps). Ils ne sont pas indiqués s'il n'y a pas eu de réponse primaire à l'infiximab.

Le golimumab (injection sous-cutanée à domicile) [15] est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2009. Pour les patients de plus de 45 kg, la dose est de 200 mg à S0, 200 mg à S2 puis 100 mg/mois. Pour les patients de moins de 45 kg, elle est de 115 mg/m² à S0, 60 mg/m² à S2 puis 60 mg/m² une fois par mois. Les résiduels recherchés en maintenance doivent être supérieurs à 4 mcg/mL.

>>> **Le védolizumab** est indiqué après échec des anti-TNF (6 mg/kg ou 300 mg/1,73 m², max 300 mg et 300 mg à partir de 40 kg, à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines). L'effet est tardif et peut ne pas se voir avant S6, une réponse complète ne se voit souvent pas avant S14. Le rapprochement des injections toutes les 4 semaines peut s'envisager chez les répondeurs partiels [16].

La colite aiguë grave est une urgence médicale [17]. Elle est définie en pédiatrie par un score de PUCAI > 65 [18] (**tableau II**). Il faut exclure une infection bactérienne (coproculture, recherche de

toxine *C. difficile*). Le cytomégalovirus (CMV) sera recherché chez les patients qui ne répondent pas à 3 jours de corticoïdes intraveineux. Une anticoagulation prophylactique sera prescrite chez les patients à risque et une corticothérapie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/j sera mise en place après avoir éliminé un mégacôlon toxique (ASP diamètre du côlon transverse > 55 mm ou > 40 mm chez les moins de 10 ans) d'autant plus s'il existe une fièvre, une tachycardie, une déshydratation, des troubles de la conscience, une hypotension artérielle. À 3 jours de la corticothérapie, un score de PUCAI > 45 doit faire envisager une

Douleurs abdominales	
Pas de douleur	0
La douleur peut être ignorée	5
La douleur ne peut pas être ignorée	10
Saignement rectal	
Pas de sang observé	0
Faible quantité (moins de 50 % des selles)	10
Faible quantité (dans les selles molles)	20
Quantité importante (dans plus de 50 % du contenu des selles)	30
Consistance des selles	
Formées/normales/solides	0
Partiellement formées/molles	5
Liquides	10
Nombre de selles par 24 h	
0-2	0
3-5	2
6-8	10
> 8	15
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)	
Non	0
Oui	10
Niveau d'activité	
Pas de limitation de l'activité	0
Limitation occasionnelle de l'activité	5
Restriction sévère de l'activité	10
TOTAL	

Tableau II : Score de PUCAI (d'après [16]). Rémission PUCAI < 10, maladie légère 10-35, modérée 35-65, sévère 65-85.

deuxième ligne thérapeutique : infliximab à la dose de 10 mg/kg/j à S0, S1 et S4 [17].

■ Conclusion

Les biothérapies peuvent être indiquées en première intention dans la maladie de Crohn chez des patients à risque de mauvaise évolution, en cas d'atteinte périnéale fistulisante active, en cas d'atteinte extra-digestive sévère. Dans la RCH, les biothérapies sont indiquées en première intention en cas de colite aiguë grave si échec de la corticothérapie veineuse dès J3-5. Les biothérapies ayant l'AMM chez l'enfant sont l'infliximab et l'adalimumab.

Il est primordial avant toute prescription de biothérapie d'éliminer une infection tuberculeuse et de vérifier/mettre à jour le calendrier vaccinal. Sous biothérapies, les vaccins vivants sont interdits. En cas de perte de réponse aux anti-TNF, il est utile de s'aider des dosages de résiduel et d'anticorps anti-drogue afin d'établir une stratégie thérapeutique. D'autres biothérapies, n'ayant pas l'AMM chez l'enfant, peuvent s'envisager après échec des anti-TNF.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOURAKI V, SAVOYE G, DAUCHET L *et al.* The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:1133-1142.
2. ABRAHAM BP, MEHTA S, EL-SERAG HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:581-589.
3. GHIONE S, SARTER H, FUMERY M *et al.* Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988-2011): a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol*, 2018;113:265-272.
4. VERNIER-MASSOUILLE G, BALDE M, SALLERON J *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2008; 135:1106-1113.
5. PIGNEUR B, SEKSIK P, VIOLA S *et al.* Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010;16:953-961.
6. PARIENTE B, COSNES J, DANESE S *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17: 1415-1422.
7. RUEMMELE FM, VERES G, KOLHO KL *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2014;8:1179-1207.
8. TORRES J, BILLIQUOT V, SACHAR DB *et al.* Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*, 2012;18:1356-1363.
9. Vaccination des personnes Immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations HAS. 2^e édition. Décembre 2014.
10. DANESE S, VUITTON L, PEYRIN-BIROULET L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015;12:537-545.
11. LAWSON MM, THOMAS AG, AKOBENG AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD005112.
12. LEVINE A, GRIFFITHS A, MARKOWITZ J *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*, 2011;17: 1314-1321.
13. GREUTER T, MAILLARD MH, JULLERAT P *et al.* Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a delphi technique-based consensus. *Digestion*, 2019;28:1-9.
14. CHAVANNES M, MARTINEZ-VINSON C, HART L *et al.* Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multi-centred cohort study. *J Crohns Colitis*, 2019;13:578-584.
15. TURNER D, RUEMMELE FM, ORLANSKI-MEYER E *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: ambulatory care-an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:257-291.
16. LEDDER O, ASSA A, LEVINE A *et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*, 2017;11:1230-1237.
17. TURNER D, RUEMMELE FM, ORLANSKI-MEYER E *et al.* Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:292-310.
18. TURNER D, HYAMS J, MARKOWITZ J *et al.* Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*, 2009;15:1218-1223.

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

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

Endoscopie digestive à visée thérapeutique : progrès et perspectives

RÉSUMÉ : Ces dernières années, des techniques de plus en plus interventionnelles d'endoscopie digestive ont été développées. Initialement mises au point chez l'adulte, ces procédures gagnent la gastroentérologie pédiatrique, remplaçant certaines approches chirurgicales.

Ainsi, la myotomie endoscopique est en train de supplanter la myotomie chirurgicale de Heller pour le traitement de l'achalasie de l'œsophage. L'émergence de l'entéroscopie à double ballon permet de réaliser des gestes thérapeutiques au sein même de l'intestin grêle, tels que des polypectomies au cours du syndrome de Peutz-Jeghers. De nombreuses techniques voient le jour et demandent à être évaluées par des centres experts.



J. VIALA

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Depuis plusieurs années sont développées en chirurgie pédiatrique des procédures de moins en moins invasives. Le recours massif à l'utilisation de la cœlioscopie ou l'apparition plus récente des robots chirurgicaux illustrent cette évolution. Plus récemment, l'endoscopie digestive a suivi une évolution semblable. Plusieurs techniques d'endoscopie interventionnelle sont ainsi apparues chez l'adulte, avant d'être adaptées à l'enfant.

L'œsophage, un organe accessible

De par son accessibilité, l'œsophage est un site fréquent d'utilisation de l'endoscopie

interventionnelle. Les sténoses œsophagiennes sont une indication classique de thérapie endoscopique chez l'enfant. La stratégie thérapeutique classique utilise des dilatations endoscopiques au ballonnet ou à la bougie [1]. En cas de résistance de la sténose aux dilatations, des traitements locaux à type de mitomycine C ou de triamcinolone peuvent être utilisés endoscopiquement pour favoriser l'efficacité des dilatations suivantes [2]. La dernière étape fait appel à la chirurgie en cas de résistance.

Pour éviter le recours à la chirurgie, de nouvelles techniques d'endo-incision de l'anneau fibreux sténosant sont apparues (**fig. 1**). Chez 36 enfants porteurs de sténose postopératoire de chirurgie

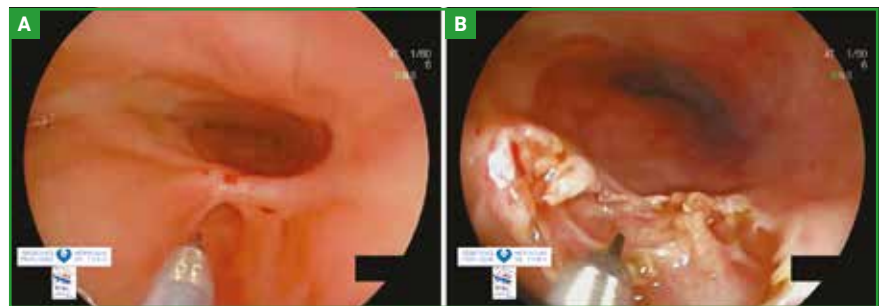


Fig. 1 : L'endo-incision permet de traiter des sténoses réfractaires de l'œsophage. Les premières études portent sur les sténoses anastomotiques de l'atrésie de l'œsophage (A). Le bistouri endoscopique Needle Knife (Olympus) réalise une électro-section monopolaire (B).

d'atrésie de l'œsophage, l'endo-incision avait un taux de succès de 61 % pour les sténoses réfractaires à plus de 7 dilata-tions [3]. Pour les sténoses moins réfrac-taires, le taux de succès était de 100 % [3]. L'expérience française est en cours de publication et confirme la possibilité d'améliorer environ la moitié des sténoses multi-réfractaires grâce à l'endo-incision.

Encore récemment, les perforations digestives représentaient une contre-indication à l'endoscopie. Les fuites ou lâchages anastomotiques sont des complications graves des chirurgies répa-ratrices de l'œsophage. Le traitement conservateur par antibiothérapie et mise à jeun permet souvent d'obtenir la fer-meture de la perforation. Quand la fuite perdure, ces patients sont souvent parti-culièrement fragiles et la chirurgie peut représenter un risque morbide impor-tant. Plusieurs publications pédiatriques ont montré que la mise en place d'en-doprothèses couvertes représente une alternative efficace à la chirurgie (**fig. 2**). Ainsi, la pose d'endoprothèse a permis d'obtenir la cicatrisation de 9/10 per-forations œsophagiennes chez l'enfant [4]. La plupart des fuites étaient liées à des lâchages parfois complets d'une anasto-mose œsophago-œsophagienne.

La migration de la prothèse représente la complication la plus fréquente, sur-tout pour les prothèses plastiques [5]. Une endoprothèse large migre moins mais peut comprimer la trachée et être responsable de nécrose ischémique ou de détresse respiratoire. Enfin, si la per-foration occupe plus de la moitié de la circonférence œsophagienne, sa cicatri-sation peut s'accompagner d'une sténose dans la moitié des cas et nécessiter des traitements complémentaires tels que des dilatations endoscopiques ou une reprise chirurgicale [4]. La pose d'en-doprothèse peut servir d'alternative à la chirurgie pour traiter une perforation chez un patient instable.

L'achalasie cardiale est classiquement traitée par dilatation endoscopique ou

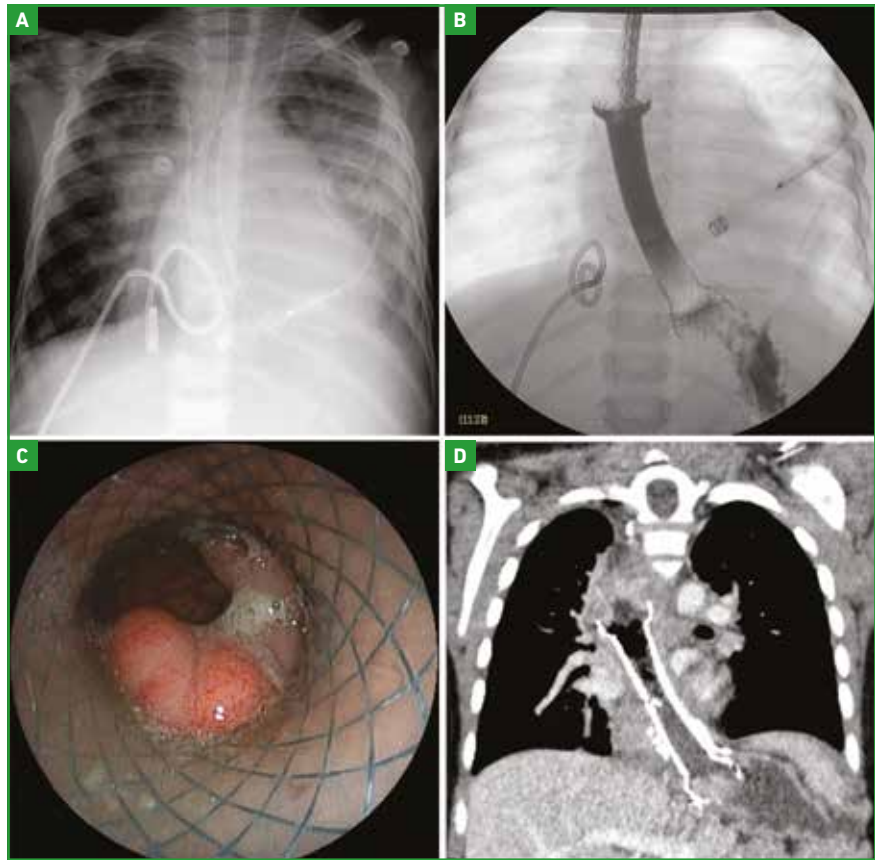


Fig. 2 : Après un lâchage anastomotique d'une œsogastroplastie de Gaveriliu, l'enfant était trop instable pour une reprise chirurgicale malgré le drainage pleural (A). Une endoprothèse entièrement couverte a été posée par endoscopie (B et C), permettant la résolution de l'épanchement pleural et la fermeture de la perforation (D).

chirurgie de Heller [6]. Le développe-ment de la technique du POEM (*per oral endoscopic myotomy*) offre une alterna-tive endoscopique à la chirurgie. Cette technique consiste à créer un chenal sous-muqueux grâce à une dissection endoscopique de l'œsophage jusqu'au cardia, qui est découpé longitudinale-ment à l'intérieur du chenal. Le retrait de l'endoscope effondre le chenal dont l'en-trée est maintenue fermée par des clips.

Une méta-analyse adulte de 2019 rap-porte un meilleur rendement sur le score de dysphagie d'Eckardt que la myotomie de Heller [7]. Choné *et al.* ont rapporté 117 POEM chez des enfants d'un âge moyen de 14 ans. Le taux de succès cal-culé sur le score d'Eckardt est estimé à plus de 90 % après un suivi moyen de 545 jours [8]. Parmi ces 117 patients,

7 complications ont été rapportées sous forme de 4 perforations, 2 emphysemes sous-cutanés et 1 fistule œsotrachéale. À l'inverse de l'intervention de Heller, le POEM ne peut s'associer à un geste antireflux. Après quelques mois d'évo-lution, le taux de reflux est estimé à 15 % [8]. Une partie des patients trai-tés par POEM pourraient donc à terme nécessiter une nouvelle intervention pour lutter contre le reflux.

Le reflux gastro-œsophagien résistant est également une indication chirurgicale. De nombreuses techniques endoscopiques ont été proposées pour remplacer les interventions de type Nissen ou Toupet. Cependant, nombre de ces procédures ont été abandonnées du fait de complications sévères, telles que l'embolie pulmonaire ou la perforation œsogastrique. L'Esofix

Le dossier – Nouveautés en gastroentérologie

est encore en développement et ressemble à une machine à coudre qui se fixe à l'extrémité de l'endoscope. Une fois placé à la jonction œsogastrique, le matériel permet de rapprocher la paroi œsophagienne de la grande tubérosité gastrique. Le pli tissulaire est alors cousu tandis que la rotation de l'endoscope permet de fixer la valve dans une position similaire au Nissen. L'Esofix permet de réduire la production d'acide enregistré au cours d'une pHmétrie de manière assez similaire à un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP). L'efficacité à long terme et la faisabilité chez les enfants sont encore à étudier.

L'intestin grêle enfin accessible

Depuis le début des années 2000, l'entéroscopie à double ballon (EDB) permet d'accéder à l'intestin grêle. Cette technique consiste à ramper dans l'intestin grâce à un système endoscopique tracté par 2 ballons qui peuvent être successivement gonflés et dégonflés. Cette procédure est maintenant couramment utilisée chez l'enfant dans des centres experts [9].

Chez l'enfant porteur d'une polyposse de Peutz-Jeghers, il est recommandé de rechercher des polypes tous les 3 ans et de résecter ceux qui mesurent plus de 15 mm pour éviter une future invagination [10]. Dans cette indication, l'EDB permet de réaliser les polypectomies de l'intérieur sans laparotomie ni entérotomie, comme cela est nécessaire au cours de la technique antérieurement utilisée de l'entéroscopie peropératoire (fig. 3). L'ensemble de l'intestin grêle peut être atteint en réalisant 2 EDB, l'une par voie haute et l'autre par voie basse [9]. Dans une étude anglaise, parmi 22 entéroscopies pédiatriques assistées, la seule complication sévère (abcès intra-abdominal) était rapportée au cours d'une entéroscopie peropératoire, tandis que les 13 EDB n'avaient induit aucune complication significative [9].

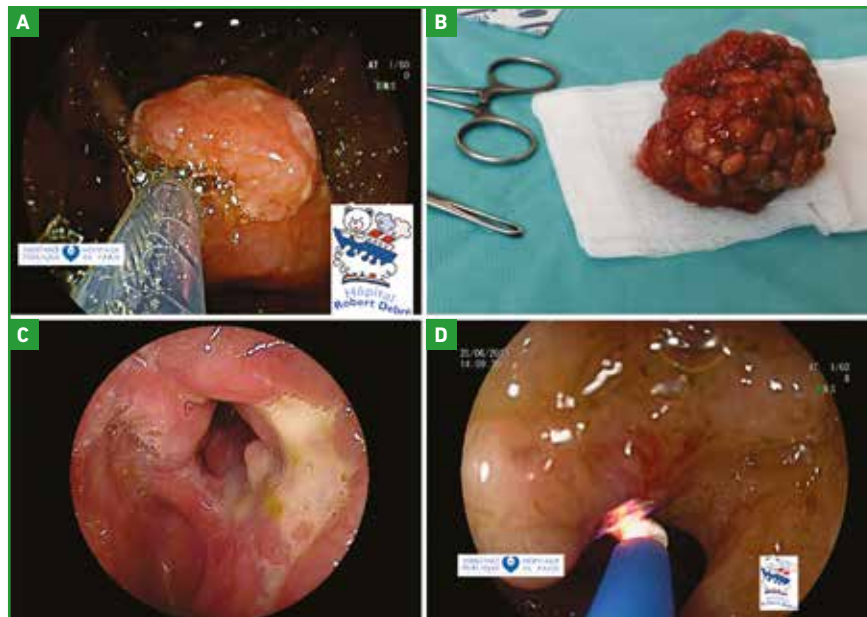


Fig. 3 : L'entéroscopie à double ballon permet de réaliser des traitements endoscopiques dans l'intestin grêle. Les polypes de Peutz-Jeghers peuvent être volumineux (A et B). Les sténoses peuvent être dilatées au cours de la maladie de Crohn (C). La thermocoagulation par plasma argon permet de traiter des lésions hémorragiques (D).

Les procédures thérapeutiques se multiplient au cours d'EDB, telles que des dilatations de sténoses au cours d'une maladie de Crohn, des extractions de corps étrangers, des biopsies de lésions inaccessibles aux endoscopies standards.

Conclusion

Ces quelques exemples non exhaustifs nous montrent l'activité intense de recherche qui se développe actuellement autour de l'endoscopie digestive interventionnelle. Celle-ci travaille de concert avec les chirurgiens. Il est probable que, dans l'avenir, certaines procédures fusionnent pour offrir une médecine de moins en moins agressive.

BIBLIOGRAPHIE

1. TRINGALI A, THOMSON M, DUMONCEAU JM *et al.* Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and

Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*, 2017; 49:83-91.

2. MICHAUD L, GOTTRAND F. Anastomotic strictures: conservative treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011;52:S18-S19.
3. MANFREDI MA, CLARK SJ, MEDFORD S *et al.* Endoscopic electrocautery incisional therapy as a treatment for refractory benign pediatric esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018;67:464-468.
4. CHAUVET C, BONNARD A, MOSCA A *et al.* Postsurgical perforation of the esophagus can be treated using a fully covered stent in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:e38-e43.
5. MANFREDI MA, JENNINGS RW, ANJUM MW *et al.* Externally removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia. *Gastrointest Endosc*, 2014;80: 246-252.
6. JUNG C, MICHAUD L, MOUGENOT JF *et al.* Treatments for pediatric achalasia: Heller myotomy or pneumatic dilatation? *Gastroenterol Clin Biol*, 2010; 34:202-208.
7. PARK CH, JUNG DH, KIM DH *et al.* Comparative efficacy of per-oral endoscopic myotomy and Heller myotomy

in patients with achalasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 2019; 90:546-558.

8. CHONE A, FAMILIARI P, VON RAHDEN B *et al*. Multicenter evaluation of clinical efficacy and safety of per-oral endoscopic myotomy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;69:523-527.

9. BELSHA D, URS A, ATTARD T *et al*. Effectiveness of double-balloon enteroscopy-facilitated polypectomy in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:500-502.

10. LATCHFORD A, COHEN S, AUTH M *et al*. Management of Peutz-Jeghers syn-

drome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:442.

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



22^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

À inscrire
sur votre agenda

■ **Jeudi 7 octobre 2021**
Infectiologie et vaccinologie
Pr Robert COHEN

■ **Vendredi 8 octobre 2021**
Pathologies fonctionnelles de l'enfant
Pr David COHEN

7 et 8 octobre 2021

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES

I Revues générales

Leucémies aiguës de l'enfant : progrès récents et perspectives

RÉSUMÉ : Les leucémies aiguës sont la première cause de cancer chez l'enfant et représentent près de 30 % de la totalité des cancers pédiatriques. Les progrès réalisés au cours des 50 dernières années ont conduit à une amélioration exceptionnelle du pronostic de ces pathologies autrefois incurables. Les protocoles actuels permettent d'atteindre une survie globale de l'ordre de 90 % pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Ces succès ne doivent pas faire oublier que des progrès doivent encore être obtenus, notamment dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes mais également dans les leucémies aiguës des nourrissons. L'enjeu principal demeure cependant la prise en charge des rechutes, cette dernière doit passer par le développement de thérapies innovantes s'appuyant nécessairement sur l'identification de nouvelles cibles révélées par l'essor et le perfectionnement des techniques de biologie moléculaire.



M. SIMONIN

Service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, PARIS, Sorbonne Université, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Necker, Différenciation lymphoïde normale et pathologique, Inserm U1151, Université de PARIS.

Les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans. On estime qu'elles comptent pour 30 % de l'ensemble des cancers pédiatriques, soit environ 500 nouveaux cas par an en France [1]. Au sein des leucémies aiguës, on fait la distinction entre les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Cette dichotomie est essentielle car il s'agit de deux entités propres, dont les traitements et les pronostics sont différents. Si le groupe des LAL a le plus bénéficié des progrès récents en matière d'innovation thérapeutique, nous verrons que les leucémies aiguës myéloïdes sont actuellement au cœur de nombreux essais cliniques prometteurs.

La première description remonte au milieu du XIX^e siècle par le Dr Virchow, qui baptisa cette maladie par la fusion de deux termes grecs : *leukos* pour blanc et *haima* pour sang. Il se passa ensuite près d'un siècle avant qu'une ébauche de traitement soit initiée sous l'impulsion

du Dr Farber à Boston. La première guérison durable de LAL ne fut observée qu'à partir des années 1960, pour atteindre actuellement des taux de survie proches de 90 % pour les LAL [2].

Le terme de leucémies aiguës englobe un grand spectre de sous-groupes cliniques et biologiques progressivement enrichi grâce aux avancées dans le domaine de la biologie. Dans cet article, nous présenterons les différents types de leucémies aiguës et leurs spécificités, nous aborderons les enjeux actuels dans leur prise en charge respective et, enfin, nous dresserons un paysage des futures opportunités thérapeutiques.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques

1. Épidémiologie

Les LAL représentent près de 80 % des leucémies aiguës de l'enfant. Leur incidence est stable, avec environ 400 cas par

an en France chez les moins de 15 ans [1]. Les LAL sont plus fréquentes chez le garçon avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans. Au sein des LAL, on distingue les LAL de la lignée B qui sont issues de progéniteurs lymphoïdes B (B pour *bone*) et les LAL-T (T pour "thymus").

2. Facteurs de risque

Les prédispositions génétiques ou les facteurs environnementaux jouent un rôle mineur dans le développement des LAL. On estime à moins de 5 % les cas de LAL en lien avec une prédisposition génétique [3]. Le syndrome de prédisposition aux LAL-B le plus fréquent est le syndrome de Down ou trisomie 21. Les enfants atteints d'un syndrome de Down ont un risque accru de développer une leucémie aiguë, que ce soit à la fois de type lymphoblastique ou myéloïde. On estime que ces enfants ont un risque de LAL augmenté d'un facteur 20 [4]. Les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale du gène *TP53*) et de pathologies à l'origine de défauts dans les mécanismes de réparations de l'ADN, comme l'anémie de Fanconi, présentent un risque accru de leucémie aiguë et de lymphomes. Certaines mutations constitutionnelles sont également associées à un risque accru de LAL (*ETV6*, *PAX5* ou *IKZF1*).

3. Physiopathologie

L'anomalie oncogénique la plus fréquemment rencontrée dans les LAL est une anomalie de type numérique. Il s'agit des LAL-B qualifiées d'hyperdiploïdes car ayant un nombre de chromosomes compris entre 51 et 65 par cellule leucémique. Elles représentent environ 25 % des LAL et sont associées à un excellent pronostic. À l'inverse, l'hypodiploïdie, qui se définit par un nombre de chromosomes inférieur à 44, est associée à un très mauvais pronostic.

On retrouve la translocation t(12;21) (p13;q22), qui génère un transcrit de fusion entre deux facteurs de transcrip-

tion hématopoïétiques *ETV6* et *RUNX1*, dans 20 % des LAL-B et celle-ci est associée à un bon pronostic. Les amplifications internes du gène *AML1* (*iAMP21*) représentent environ 2 % des LAL et sont associées à un mauvais pronostic.

La LAL-B avec translocation t(9;22) (ou à chromosome Philadelphie, *Phi+*) qui entraîne la production du transcrit de fusion BCR-ABL1, qui code pour une protéine à activité tyrosine kinase, est rare chez l'enfant alors qu'il s'agit de la forme la plus fréquente des LAL de l'adulte. Historiquement, les LAL *Phi+* étaient associées à un pronostic défavorable jusqu'à l'introduction de l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, à la fin des années 1990. L'utilisation de l'imatinib chez ces patients a permis de passer d'une survie sans rechute à 5 ans de 30 à 70 % sans recours systématique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [5].

Les LAL avec réarrangement du gène *KMT2A* représentent seulement 5 % des LAL-B pédiatriques mais près de 80 % des LAL du nourrisson et sont associées à un mauvais pronostic.

Les études d'expression génique ont permis de définir un groupe de patients présentant un profil qui partageait des similitudes avec les LAL *Phi+* alors que ces patients ne présentaient pas de t(9;22). Ces LAL-B, baptisées LAL *Phi-like*, doivent être identifiées car, à l'instar des LAL-B *Phi+*, elles peuvent être ciblées par des inhibiteurs de tyrosine kinase. Parmi les anomalies responsables d'un profil *Phi-like*, on citera les fusions impliquant les gènes *ABL1* (non-BCR), *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRB* et les anomalies de la voie JAK-STAT [6].

Les LAL-T se caractérisent par un phénotype d'arrêt de maturation à un stade précoce de la différenciation lymphoïde T. Ces hémopathies reproduisent les différentes étapes de l'ontogénie T puisqu'on retrouve au sein de ce groupe hétérogène des formes très immatures

(qui présentent des caractéristiques communes avec les LAM) mais également des formes de lymphoblastes très différenciés. Les LAL-T présentent une oncogenèse complexe et multi-étapes qui implique une grande variété d'anomalies moléculaires [7]. Elles comprennent entre autres les dérégulations des gènes *HOX* (*TLX1* et *TLX3*) et les anomalies de type *CALM-AF10*, *SIL-TAL1* et *MLL*. Les mutations les plus fréquentes sont celles impliquant la voie *NOTCH1*, qui joue un rôle majeur au cours de la lymphoïèse T. Ces mutations activatrices semblent associées à un pronostic favorable [8]. Cependant, de façon globale, les LAL-T conservent un pronostic plus sombre que les formes B et doivent bénéficier par conséquent d'un traitement plus intensif.

4. Présentation clinique

Les signes révélateurs d'une leucémie aiguë sont de deux types : d'une part les signes en lien avec l'insuffisance médullaire secondaire à l'envahissement blastique diffus qui va conduire à des cytopénies de degrés variables (anémie normochrome et arégénérative, thrombopénie, neutropénie) et d'autre part en lien avec le syndrome tumoral secondaire à l'infiltration blastique hématopoïétique (adénopathie, hépatosplénomégalie, infiltrat thymique) ou extra-hématopoïétique (reins, système nerveux central [SNC] et testicules).

Les atteintes du SNC peuvent être révélées par la présence de signes cliniques évocateurs (céphalées, paralysie faciale...) ou être asymptomatiques. Les atteintes testiculaires sont recherchées cliniquement et se présentent classiquement par une hypertrophie testiculaire parfois indolore. La majorité des patients atteints de LAL-T se présentent avec une masse médiastinale à risque de compression cardiovasculaire (**fig. 1A et B**). L'hyperleucocytose est fréquente au diagnostic et expose à des complications pouvant menacer le pronostic vital (leucostase pulmonaire et/ou cérébrale et syndrome de lyse tumorale).

Revue générale



Fig. 1 : Signes clinico-radiologiques en rapport avec l'infiltration blastique dans les leucémies aiguës. **A :** radiographie de thorax d'une patiente atteinte de leucémie aiguë lymphoblastique T. On retrouve un élargissement médiastinal secondaire à l'infiltration thymique. À noter la pleurésie gauche associée. **B :** radiographie de thorax de la même patiente après 8 jours de corticoïdes systémiques associés à une antibiothérapie à large spectre. On note la disparition de l'élargissement médiastinal et de l'épanchement pleural. **C :** infiltration blastique gingivale chez un patient présentant une leucémie aiguë myéloblastique.

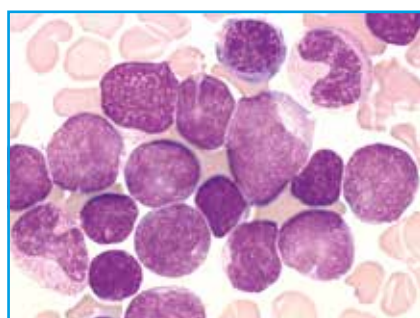


Fig. 2 : Frottis sanguin d'un patient présentant une LAL-B. Les lymphoblastes sont visibles en microscopie optique (x 100) après coloration au May-Grünwald Giemsa. On retrouve une prolifération monomorphe de cellules de tailles variables qui présentent un haut rapport nucléo-cytoplasmique.

5. Diagnostic positif

Une leucémie aiguë se définit par une infiltration blastique médullaire d'au moins 20 %. Les blastes ont un aspect typique en microscopie (**fig. 2**). Il n'existe pas de critères cytologiques permettant de faire la distinction entre les LAL-B et les LAL-T. Historiquement, les LAL étaient classées en 3 groupes selon la classification franco-américano-britannique (FAB) en fonction de caractéristiques morphologiques. Cette classification a été progressivement abandonnée au profit de nouvelles classifications basées sur les caractéristiques immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires [9].

6. Facteurs pronostiques

Un âge supérieur à 10 ans (ou inférieur à 1 an) et/ou un taux de globules blancs

supérieur à 50 000/mm³ sont des facteurs pronostiques péjoratifs toujours validés à l'heure de la biologie moléculaire. Historiquement, ces deux seuils ont été fixés pour distinguer les LAL-B de risque standard (NCI-SR: *National Cancer Institute Standard Risk*) des LAL de haut risque (NCI-HR). Environ deux tiers des patients se situent dans la première catégorie et ont une survie globale excellente (90 % à 5 ans) [10]. Les nourrissons de moins de 1 an sont d'emblée considérés comme à haut risque et sont traités dans des protocoles spécifiques adaptés à leur âge, mais également à leur risque cytogénétique particulier (remaniement *KMT2A*). Les atteintes du SNC et testiculaires sont également associées à un pronostic défavorable et justifient une intensification thérapeutique.

En complément de ces paramètres, le facteur pronostique le plus discriminant semble être la rapidité et la qualité de la

réponse au traitement. Une première évaluation de cette réponse est réalisée à J8 du début du traitement, elle vise à déterminer le caractère corticosensible ou *a contrario* corticorésistant de la LAL. Cependant, les protocoles actuels abandonnent progressivement ce critère de réponse pour se concentrer sur l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD: *Minimal Residual Disease*) en fin d'induction. Alors que la cytologie classique présente une capacité de détection de l'ordre de 1 à 5 %, les techniques de cytométrie en flux et/ou de détection du réarrangement clonal par PCR (*polymerase chain reaction*) sont capables de détecter une MRD de l'ordre de 10⁻³ à 10⁻⁵. L'impact pronostique péjoratif associé à une MRD positive (> 10⁻⁴) est reconnu internationalement [11]. Une MRD dont l'évaluation ne serait pas satisfaisante peut justifier à elle seule, indépendamment des caractéristiques génétiques et moléculaires de la LAL, une indication

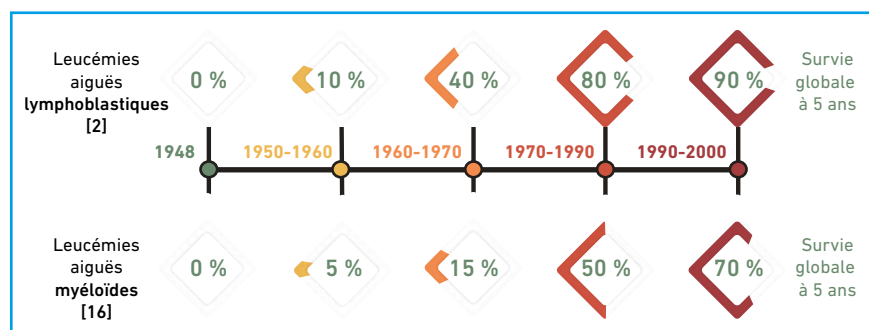


Fig. 3 : Évolution de la survie globale à 5 ans des leucémies aiguës de l'enfant entre les années 1950 et 2000 (d'après [2, 16]).

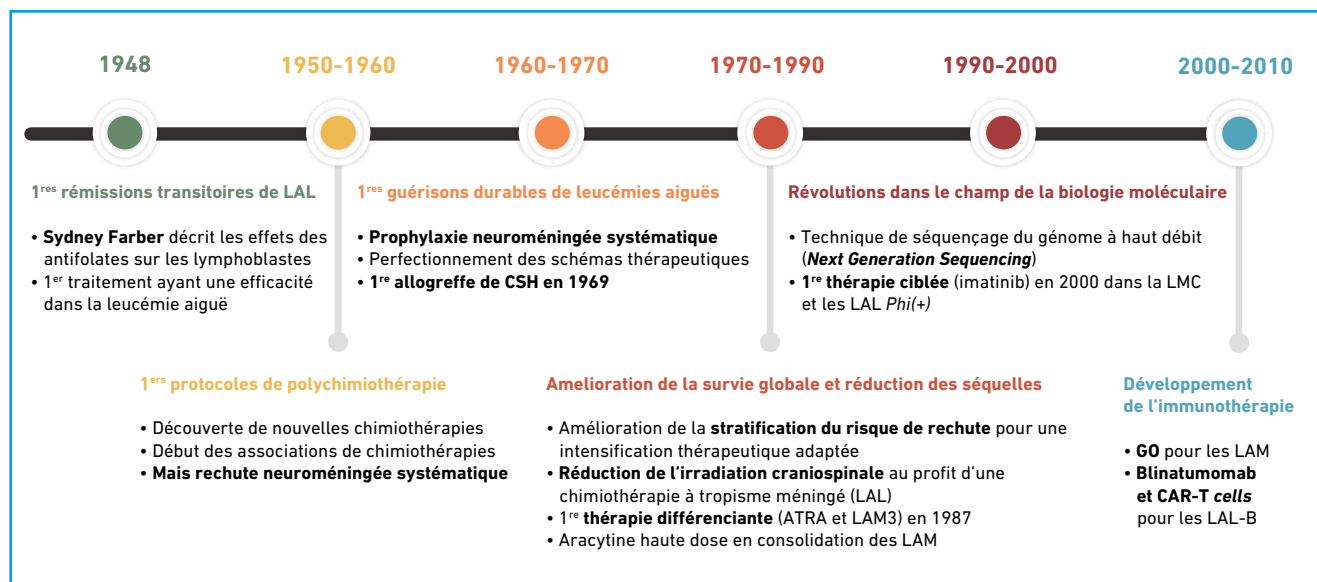


Fig. 4 : Progrès réalisés entre 1950 et 2010 dans la prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant. ATRA : acide rétinoïque ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; GO : gemtuzumab ozogamicin ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM3 : leucémie aiguë à promyélocytes ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

d'allogreffe de CSH en 1^{re} rémission complète ou l'introduction d'une thérapie ciblée (immunothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase selon les altérations moléculaires identifiées au préalable).

7. Traitement

Le pronostic des LAL a connu un bouleversement majeur au cours des 50 dernières années. Alors que la survie globale n'était que de 10 à 15 % dans les années 1960, celle-ci se situe actuellement aux alentours de 80-90 % selon les derniers protocoles (**fig. 3**) [2]. De nombreux facteurs permettent d'expliquer cet accroissement de la survie (**fig. 4**), au premier rang desquels les bénéfices apportés par la collaboration des différents groupes internationaux qui, au gré des nombreux protocoles thérapeutiques successifs, ont permis de toujours mieux adapter le traitement des LAL, dans l'optique d'améliorer la survie des patients tout en œuvrant à réduire les séquelles post-thérapeutiques.

Le schéma classique de traitement d'une LAL est aujourd'hui standardisé et la quasi-totalité des protocoles internatio-

naux s'articule autour de 4 à 5 phases successives (**fig. 5**) pour une durée totale de traitement d'environ 2 ans. Le traitement débute par une phase dite d'induction dont l'objectif est l'obtention d'une rémission complète ou RC (NFS normale et blastose médullaire inférieure à 5 %),

suivie d'une phase de consolidation qui repose sur l'utilisation de classes de chimiothérapies différentes de celles administrées au moment de l'induction, et ce afin d'éviter l'émergence d'un clone potentiellement chimiorésistant. À l'issue de cette phase, les protocoles récents

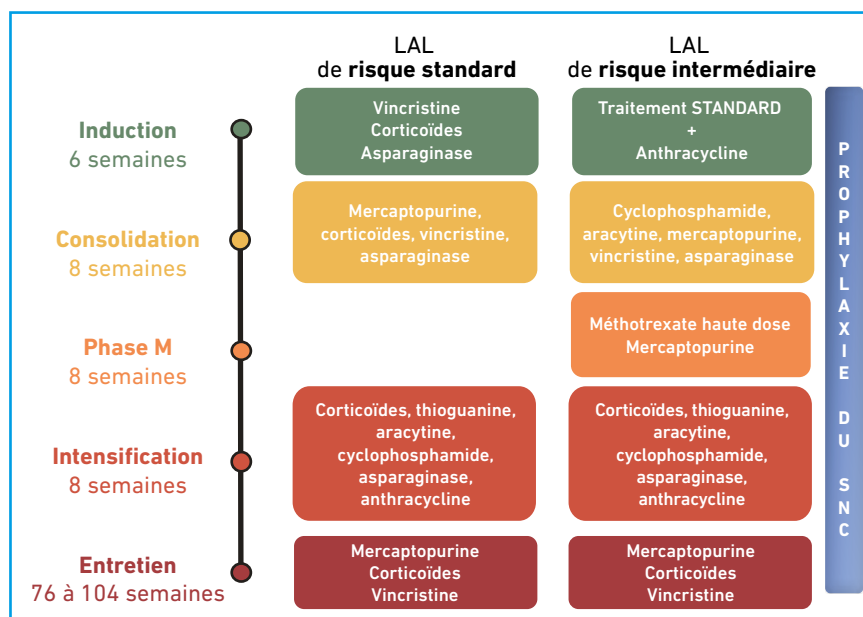


Fig. 5 : Les différentes phases de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (exemple du protocole CAALL-F01).

Revue générale

ajoutent une intensification retardée qui réintroduit les médicaments précédemment administrés. Dans les LAL de risque intermédiaire ou de haut risque, on ajoute 1 ou 2 phases comprenant des injections de méthotrexate à hautes doses, qui présentent l'intérêt de diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique à l'inverse des chimiothérapies classiques. Des injections intrathécales de chimiothérapie sont également réalisées tout au long du traitement pour prévenir les rechutes au niveau du système nerveux central. Le traitement des LAL se clôture par une phase de traitement d'entretien. Il s'agit d'une phase de traitement prolongée, en ambulatoire. Cette phase associe l'administration orale quotidienne de 6-mercaptopurine et hebdomadaire de méthotrexate pendant 18 à 24 mois.

Les LAL-T ont un schéma thérapeutique globalement superposable aux LAL-B mais plus intensif en raison de leur pronostic défavorable. Concernant les adolescents et les jeunes adultes (15 et 39 ans), il est intéressant de noter que ces derniers bénéficient très clairement d'une approche type "pédiatrique" malgré les spécificités qu'ils présentent (plus grande incidence des formes *Phi+* ou *Phi-like* par rapport aux formes pédiatriques par exemple) [12].

Le perfectionnement de la chimiothérapie au cours des dernières décennies a conduit à une diminution des indications d'allogreffe de CSH. Il s'agit de patients présentant une LAL de haut risque associée à une décroissance non optimale de la MRD (soit moins de 10 % d'entre eux). En revanche, l'allogreffe de CSH demeure quasi systématique en situation de rechute.

8. Rechute

Les extraordinaires avancées réalisées dans la prise en charge des LAL au cours des dernières décennies ne doivent pas faire oublier que 10 à 15 % des patients présenteront une rechute dans les 5 ans suivant le diagnostic. Le pronostic à la

rechute est défavorable avec une survie globale de l'ordre de 25 à 40 %, et ce malgré l'utilisation de protocoles de polychimiothérapies toujours plus intensifs et l'identification de nouvelles sources de donneurs permettant d'élargir les possibilités de recours à l'allogreffe de CSH.

L'un des principaux obstacles thérapeutiques au moment de la rechute est l'acquisition d'une chimiorésistance secondaire du clone leucémique. Comprendre les mécanismes de cette chimiorésistance au moment de la rechute est un des enjeux majeurs des recherches actuelles. Des études récentes [13] ont ainsi pu mettre en évidence l'apparition de mutations affectant des gènes impliqués dans la résistance aux corticoïdes (*NR3C1* et *NR3C2*) et/ou aux analogues des purines (*NT5C2*)

dans les prélèvements de rechute. Découvrir de nouvelles thérapeutiques innovantes est donc un double impératif dans ce contexte, d'une part pour tenter de contourner les mécanismes de résistance à la chimiothérapie dite "classique" mise en place à la rechute et, d'autre part, afin de proposer des traitements associés à une toxicité moindre que la chimiothérapie conventionnelle chez ces patients déjà lourdement traités.

9. Nouvelles thérapeutiques et perspectives

De nombreuses pistes thérapeutiques ont été développées ces dernières années dans le champ des LAL (**tableau I**). Ces traitements innovants ont des mécanismes d'action ciblés, dirigés contre un marqueur spécifique à la surface des

IMMUNOTHÉRAPIE		
Pathologie	Cible	Nom du traitement
Anticorps monoclonaux		
LAL-B	CD20	Rituximab
LAL-B	CD22	Inotuzumab, épratuzumab
LAL-B, LAL-T, LAM	CD38	Daratumomab
LAM	CD33	Gemtuzumab ozogamicin
Anticorps bispécifiques		
LAL-B	CD19 x CD3	Blinatumomab
LAM	CD123 x CD3	Flotétuzumab
Immunothérapie adoptive (CAR-T cells)		
LAL-B	CD19	Tisagenlecleucel
LAL-B	CD22	Phase I en cours
LAL-T	CD1a, CDR3	Arguments pré-cliniques
LAM	CD123	Arguments pré-cliniques
PETITES MOLÉCULES INHIBITRICES		
LAL-B <i>Phi</i> (+)	BCR-ABL	Imatinib, dasatinib
LAL-B <i>Phi-like</i>	ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R	Imatinib, dasatinib
LAL-B <i>others</i>	JAK2/CRLF2	Ruxolitinib
LAM, LAL-T	BCL-2	Vénétoclax
LAM	FLT3	Midostaurine, sorafénib
LAL-B, LAL-T, LAM	Protéasome	Bortezomib
LAM, LAL-T	ADN méthyltransférase	5-azacytidine, décitabine

Tableau I : Les thérapies innovantes dans les leucémies aiguës de l'enfant développées depuis les années 2000. CAR-T cells : Chimeric Antigen Receptor T cells ; CD : cluster de différenciation ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique.

cellules blastiques. C'est le cas par exemple de l'immunothérapie et des anticorps monoclonaux dirigés contre des clusters de différenciation (CD) spécifiques de certains sous-types leucémiques : CD19 (blinatumomab), CD20 (rituximab) et CD22 (inotuzumab) pour les LAL-B. Certains antigènes ne sont pas restreints à un sous-type leucémique, c'est le cas du CD38 que l'on peut retrouver sur les LAL-B, les LAL-T et également à la surface des blastes de LAM. Un anticorps anti-CD38 est actuellement disponible et en cours d'évaluation (daratumumab).

L'autre mécanisme d'action de ces nouvelles thérapies est d'inhiber spécifiquement certaines voies de signalisation intracellulaire anormalement activées dans la cellule leucémique, c'est le cas par exemple de la voie JAK-STAT dans les LAL-B avec dérégulation de *CRLF2*. Enfin, les activations dérégulées de certaines tyrosines kinases secondaires à des anomalies de fusion retrouvées dans le groupe des LAL *Phi-like* (fusion *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*) sont les cibles des inhibiteurs de tyrosine kinase

déjà disponibles. Parmi ces nouvelles pistes thérapeutiques, le blinatumomab et les CAR-T *cells* ont particulièrement impacté le pronostic des LAL de haut risque ou en rechute.

>>> Le blinatumomab

Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui possède une partie qui reconnaît le CD19, présent à la surface des lymphoblastes B, et une autre partie qui reconnaît le CD3, présent à la surface des lymphocytes T (**fig. 6A**). Ces deux parties sont reliées par un aminoacide flexible. À l'inverse des anticorps monoclonaux classiques, l'effet cytotoxique des anticorps bispécifiques passe par la mise en contact d'un blaste avec un lymphocyte T cytotoxique. La double fixation du blinatumomab va induire une réponse antitumorale indépendante du processus de présentation antigénique. L'intérêt est double, d'une part le lymphocyte T arrimé va détruire le blaste *via* le relargage de perforine/granzyme et, d'autre part, il va contribuer à l'expansion rapide d'une population lymphocytaire activée.

Différents essais, à la fois chez l'adulte et chez l'enfant, ont été menés ces dernières années avec des résultats encourageants. Un essai international est actuellement en cours chez les enfants présentant une LAL-B en rechute (IntReALL HR 2010). Cet essai vise à évaluer l'intérêt du blinatumomab à la place de la chimiothérapie au moment de la consolidation, avant la réalisation d'une allogreffe de CSH.

>>> L'immunothérapie adoptive : l'essor des CAR-T *cells*

Il s'agit d'une nouvelle classe d'immunothérapie qui apporte un espoir majeur dans la prise en charge des patients atteints de LAL-B en rechute ou réfractaire. Les CAR-T *cells* sont des lymphocytes T modifiés génétiquement afin d'exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) destinés à reconnaître spécifiquement un antigène présent à la surface des cellules tumorales (**fig. 6B**). L'originalité de cette reconnaissance antigénique réside dans l'indépendance de présentation associée au système HLA et la possibilité de choisir la cible antigénique par manipulation génétique.

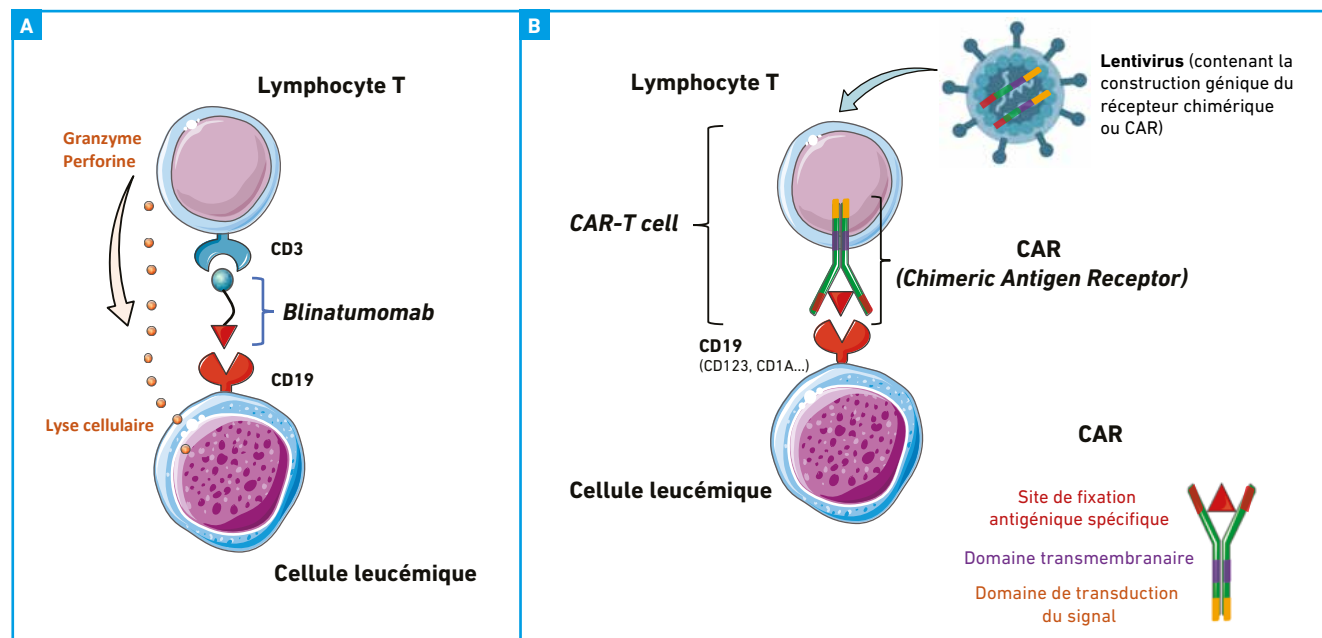


Fig. 6 : Représentation schématique de deux immunothérapies utilisées dans les leucémies aiguës. **A :** le blinatumomab (anticorps bispécifique anti-CD3 et anti-CD19). **B :** les CAR-T *cells*.

Revue générale

Les CAR-T *cells* se composent classiquement de trois domaines : un domaine de liaison extracellulaire qui porte la spécificité de reconnaissance antigénique, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire ayant pour rôle de déclencher l'activation lymphocytaire T une fois la liaison CAR-antigène tumoral réalisée. Les CAR-T *cells* sont initialement des lymphocytes T du patient (ou provenant d'un donneur sain) qui vont être recueillis par un système de tri cellulaire. Ces lymphocytes T vont subir une étape de modification génétique *via* l'introduction d'un vecteur viral qui porte la construction génique codant pour le CAR. Une fois transduites, ces cellules génétiquement modifiées vont devoir passer par une étape d'amplification avant de pouvoir être réinjectées au patient.

Le concept des CAR-T *cells* a été développé dès la fin des années 1990 mais son utilisation en clinique est récente puisque les premiers cas traités par CAR-T *cells* remontent à 2013. La plus grande étude a porté sur environ 80 patients atteints de LAL-B en rechute ou réfractaire ayant reçu une injection de CAR-T *cells* anti-CD19 [14]. Les CAR-T *cells* ont permis d'obtenir une réponse complète chez 82 % et la survie globale à 18 mois était de 70 %. Les CAR-T *cells* ont obtenu en 2017 un accord de commercialisation aux États-Unis suivi par une autorisation européenne en août 2018 dans des indications précises.

L'aplasie B est systématique après traitement par CAR-T anti-CD19, cet antigène étant exprimé à la fois par les blastes et par les cellules lymphoïdes de la lignée B. Cette lymphopénie B est palliée par le recours à des injections régulières d'immunoglobulines polyvalentes (IgIV). En revanche, le syndrome de relargage systémique qui survient quasi systématiquement après injection des CAR-T *cells* peut représenter un facteur limitant dans leur utilisation. Il peut notamment s'accompagner d'une atteinte neurologique spécifique se traduisant par de simples

céphalées et pouvant aller jusqu'à un coma dans le mois suivant l'injection.

La mise au point de CAR-T *cells* dans de nouvelles indications thérapeutiques repose en premier lieu sur l'identification de cibles spécifiques. Il s'agit de l'enjeu majeur à l'heure actuelle pour développer des CAR-T *cells* dans la LAL-T. En effet, les LAL-T présentent à leur surface des marqueurs non spécifiques que l'on retrouve exprimés sur la lignée T physiologique (CD3, CD5, CD7...). Alors que la déplétion en lymphocytes B peut être substituée par l'injection d'IgIV, la lymphopénie T profonde est associée à une immunosuppression "non substituable" et rapidement fatale.

Les leucémies aiguës myéloïdes

1. Épidémiologie

Les LAM représentent 13 % des leucémies de l'enfant de moins 10 ans. Contrairement aux LAL, l'incidence des LAM augmente au cours de la 2^e décen-

POINTS FORTS

- Avec 500 nouveaux cas par an en France, les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer chez l'enfant de moins de 18 ans.
- Les formes lymphoblastiques sont les plus fréquentes et sont associées à un pronostic plus favorable que les formes myéloïdes.
- Le pronostic global des leucémies aiguës a été amélioré de façon exceptionnelle au cours des dernières décennies grâce au perfectionnement des protocoles de chimiothérapie et des outils de biologie moléculaire.
- Le traitement actuel des leucémies aiguës repose sur des protocoles de polychimiothérapies dont l'intensité est proportionnelle au risque de rechute.
- Le développement de nouvelles thérapies, notamment l'immunothérapie et l'essor des CAR-T *cells*, offre de nouvelles possibilités de prise en charge des patients à haut risque ou en rechute dont le pronostic demeure péjoratif dans les protocoles actuels.

nie de vie, elles comptent pour 36 % des leucémies entre 15 et 19 ans [1]. L'incidence des LAM est d'environ un cas pour 8,8 millions d'enfants entre 0 et 19 ans. La répartition entre les deux sexes est identique.

2. Facteurs de risque

À l'instar des LAL, la majorité des LAM surviennent *de novo*, sans facteur de prédisposition identifié. Cependant, on retrouve certaines pathologies associées avec un risque accru de LAM : on citera la trisomie 21, l'anémie de Fanconi, la dyskratose congénitale et certaines neutropénies congénitales. Les LAM secondaires ou post-traitement sont rares chez l'enfant.

3. Diagnostic

La présentation clinico-biologique est superposable à ce qui est observé dans les LAL. À noter qu'en cas de LAM, le risque infectieux au diagnostic est majeur en raison de l'atteinte de la lignée granulocytique et le risque de leucostase élevé en

raison de la taille des blastes myéloïdes. Certaines localisations blastiques à distance (ou chloromes, ces derniers pouvant être isolés rendant ainsi le diagnostic de LAM difficile) sont typiques des LAM (infiltration gingivale dans les LAM5, **fig. 1C**). Le diagnostic de LAM se fera par l'identification de myéloblastes dans le sang périphérique et/ou dans la moelle.

La traditionnelle classification FAB décrivait 8 différents sous-types de LAM (classées de M0 à M7) en s'appuyant sur les caractéristiques morphologiques. Avec les découvertes récentes et la meilleure compréhension des anomalies moléculaires initiatrices de LAM, la classification FAB a été abandonnée au profit des classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [9] qui reposent sur l'identification d'anomalies génétiques et/ou moléculaires récurrentes permettant de classer les LAM non plus sur des éléments morphologiques mais sur des altérations moléculaires, témoins d'une signature oncogénique propre.

4. LAM et stratification thérapeutique

Les études passées ont permis de mettre en évidence que certaines anomalies étaient associées à un pronostic particulier. Ainsi, les protocoles actuels s'appuient sur ces résultats pour stratifier les patients au regard de ces anomalies. Les patients à haut risque de rechute recevront le traitement le plus intensif avec une allogreffe de CSH en 1^{re} rémission complète. Parmi les anomalies associées à un pronostic favorable, on peut citer les LAM à CBF (*core binding factor*) présentant une t(8;21) ou une inv16, les LAM avec présence d'une mutation *NPM1* ou d'une double mutation *CEBPA* (en l'absence de mutation *FLT3-ITD*).

5. Principe du traitement

Le traitement des LAM diffère de celui des LAL sur plusieurs points : l'importance de maintenir une dose d'intensité

particulièrement élevée, un traitement globalement plus court mais exposant à des complications infectieuses fréquentes et sévères, l'absence de bénéfice du traitement d'entretien [15], une allo-réactivité post-allogreffe plus marquée que dans les LAL et un pronostic plus défavorable que les LAL.

On notera également l'exception notable des LAM3 ou leucémie aiguë à promyélocytes. Il s'agit d'une forme particulière de LAM caractérisée par la présence d'un syndrome hémorragique fréquent au diagnostic et dont la prise en charge a été bouleversée par la mise en évidence de l'activité pro-différenciante de l'acide rétinoïque et l'apport récent de l'arsenic dans ce sous-type de leucémie, avec t(15;17) et transcrit de fusion *PML-RARα*.

Par ailleurs, les LAM partagent avec les LAL le poids pronostique de la MRD qui peut également conduire à la greffe en cas de mauvaise décroissance.

6. Pronostic

Tout comme les LAL, les LAM ont vu leur pronostic s'améliorer au cours des 50 dernières années. Il a fallu attendre le début des années 1990 pour voir le pronostic des LAM dépasser les 30 %

de survie à 5 ans. Les résultats du protocole multicentrique ELAM02, utilisé en France entre 2005 et 2011, retrouvent une survie globale à 3 ans de 76 % [15], l'analyse des sous-groupes met en évidence une survie globale à 3 ans de 92 % pour les patients ayant un profil favorable vs 46 % chez les défavorables (**fig. 7**).

7. Perspectives de traitement

On estime ainsi un taux de rechute de l'ordre de 40 à 50 % dont les deux tiers survenant dans l'année suivant le diagnostic. À l'instar des LAL, les rechutes de LAM sont souvent chimioréfractaires et grevées d'un pronostic particulièrement défavorable (environ 30 à 40 % de survie à 4 ans). Un des enjeux majeurs dans la prise en charge des LAM est donc de diminuer ce risque de rechute.

Un traitement semble prometteur dans cette indication : le **gemtuzumab ozogamicin**. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre un récepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules blastiques myéloïdes, le CD33. Cet anticorps est couplé à une molécule possédant une activité anti-leucémique (la calichéamicine) dont l'action cytotoxique sera effective une fois ce dernier internalisé et libéré dans la cellule

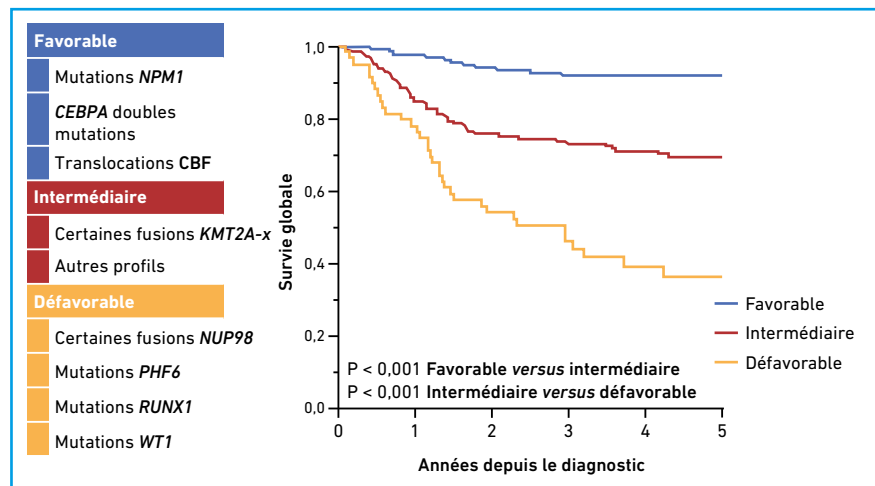


Fig. 7 : Survie globale des leucémies aiguës myéloblastiques selon la stratification oncogénétique dans le protocole ELAM02.

I Revues générales

blastique. Une étude réalisée aux États-Unis entre 2006 et 2010 a montré une amélioration significative de la survie sans rechute chez les patients traités par gemtuzumab ozogamicin [16]. L'un des objectifs du nouveau protocole MyeChild01 actuellement mené est d'évaluer le bénéfice de l'adjonction de cette molécule à une chimiothérapie "classique" de LAM en première ligne.

Parmi les molécules en cours d'évaluation dans les LAM, on pourra citer (*tableau I*):

>>> Les inhibiteurs de FLT3, qui est un récepteur transmembranaire ayant un rôle central au cours de l'hématopoïèse. Son activation dérégulée, que l'on observe en cas de mutation activatrice (duplication interne en tandem ou ITD), se traduit par une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules souches hématopoïétiques expliquant le mauvais pronostic associé à cette anomalie. Des inhibiteurs de FLT3 sont actuellement en cours d'évaluation.

>>> Les molécules modifiant l'ADN: les dérégulations épigénétiques, notamment les anomalies d'acétylation des histones et de méthylation de l'ADN, jouent un rôle essentiel dans l'oncogénèse des LAM. L'activité aberrante et dérégulée de certaines protéines comme les HDAC (histones desacétylases) ou les ADN méthyltransférases sont responsables de l'extinction ou au contraire de la surexpression de certains gènes impliqués dans le développement des LAM. Une des voies prometteuses de thérapie épigénétique repose sur le recours à des traitements possédant la capacité de rétablir ou au contraire de bloquer l'activité de ces protéines. On notera les essais prometteurs en cours concernant les inhibiteurs de HDAC (vorinostat) et les agents déméthylants (décitabine et 5-azacytadine) dans les LAM.

>>> Les inducteurs d'apoptose: BCL2 est une protéine anti-apoptotique dont l'expression est augmentée dans de

nombreux cancers et notamment dans les LAM. Cette surexpression de BCL2 est responsable d'une inhibition du processus physiologique de mort cellulaire par apoptose et confère aux blastes une chimiorésistance accrue. L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de BCL2 comme le vénétoclax donne des résultats encourageants, notamment en cas d'association avec l'azacitidine. Sa place dans la prise en charge des LAM de l'enfant est en cours d'analyse dans des études de phase I/II.

>>> Les inhibiteurs de protéasome (bortézomib) semblent cibler la cellule souche leucémique, dont le rôle dans les LAM est clairement démontré (au moins *in vitro*). Dans le champ des LAL-B et T en rechute, ce traitement est en cours d'évaluation en combinaison avec une chimiothérapie intensive (protocole IntrReALL HR 2010).

>>> Les immunomodulateurs (lénalino-mide) ayant des propriétés antiangiogéniques et antiprolifératives sont en cours d'évaluation.

>>> Place des CAR-T cells dans les LAM: le développement des CAR-T dans les LAM se heurte au problème d'absence de spécificité antigénique. Ainsi, le CD33 et le CD123 sont présents à la surface d'environ 80 à 90 % des LAM, mais ils sont également exprimés par les cellules de la lignée myéloïde.

■ Conclusion

Le pronostic des leucémies aiguës en général et celui des LAL en particulier a été bouleversé au cours des dernières décennies. Ce succès repose avant tout sur le perfectionnement de la chimiothérapie combiné aux avancées de la biologie moléculaire.

Malgré ces succès, deux objectifs sont encore à atteindre, d'une part la prise en charge des patients en rechute et, d'autre part, la nécessité de réduire les toxicités

inhérentes aux traitements conventionnels, sources de séquelles à long terme. La mise au point de nouvelles thérapeutiques comme l'immunothérapie (anticorps bispécifiques et CAR-T cells) et les inhibiteurs moléculaires spécifiques sont de nouvelles armes dans l'arsenal thérapeutique des leucémies aiguës susceptibles d'atteindre ces deux objectifs. De nombreux essais thérapeutiques qui définiront avec précision leur place dans la prise en charge globale des leucémies aiguës sont cependant nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. LACOUR B, GUYOT-GOUBIN A, GUISSOU S *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010;19:173-181.
2. HUNGER SP, MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Eng J Med*, 2015;373:1541-1552.
3. ZHANG J, WALSH MF, WU G *et al.* Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Eng J Med*, 2015;373:2336-2346.
4. LEE P, BHANSALI R, IZRAELI S *et al.* The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*, 2016;30:1816-1823.
5. SCHULTZ KR, BOWMAN WP, ALEDO A *et al.* Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009;27:5175-5181.
6. BOER JM, DEN BOER ML. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer*, 2017;82:203-218.
7. GIRARDI T, VICENTE C, COOLS J *et al.* The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood*, 2017;129:1113-1123.
8. PETTIT A, TRINQUAND A, CHEVRET S *et al.* Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2018;131:289-300.
9. WANG S, HE G. 2016 revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Int Med*, 2016;4:147-149.

10. SMITH M, ARTHUR D, CAMITTA B *et al.* Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1996;14:18-24.
11. CAVÉ H, VAN DER WERFF TEN BOSCH J, SUCIU S *et al.* Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 1998;339:591-598.
12. BOISSEL N, BARUCHEL A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*, 2018;132:351-361.
13. LI B, BRADY SW, MA X *et al.* Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2020;135:41-55.
14. MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2018;378:439-448.
15. PETIT A, DUCASSOU S, LEBLANC T *et al.* Maintenance therapy with interleukin-2 for childhood AML: results of ELAM02 phase III randomized trial. *Hemasphere*, 2018;2:e159.
16. GAMIS AS, ALONZO TA, MESHINCHI S *et al.* Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol*, 2014;32:3021-3032.

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



21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

LE REPLAY

Du fait des conditions sanitaires particulières dans lesquelles se sont déroulées les **21^{es} JIRP**, de nombreux médecins n'ont pas pu participer à ces journées.

À titre tout à fait exceptionnel, nous avons décidé cette année d'enregistrer toutes les conférences pour vous permettre de les retrouver en replay sur ce site.

Plusieurs solutions d'inscription vous sont proposées :

- ▶ Vous vous êtes inscrit(e) aux **21^{es} JIRP** et avez payé votre inscription, vous pouvez retrouver gratuitement ces communications pendant **6 mois**. Un mail vous sera envoyé avec les instructions nécessaires.
- ▶ Vous ne vous êtes pas inscrit(e) aux **JIRP** ou avez annulé votre participation et avez été remboursé(e), vous devez vous inscrire sur ce site et vous acquitter d'un montant de **130 €** pour accéder à ce replay pendant une durée de **6 mois**. Un abonnement d'un an est compris dans cette inscription et une facture vous sera adressée.

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

I Revues générales

Adénolymphite mésentérique : est-elle vraiment responsable de douleurs abdominales ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic d'adénolymphite mésentérique a été décrit pour la première fois il y a un siècle. Les progrès de la médecine ont remis en question la relation de causalité entre hypertrophie ganglionnaire et douleurs abdominales, ouvrant le débat sur la taille d'un ganglion normal.

Si l'on sait que, dans certains cas, une inflammation ganglionnaire douloureuse directe par un virus respiratoire est possible, le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments et sur l'élimination de causes organiques, avec en premier lieu l'appendicite. Le diagnostic d'adénolymphite mésentérique primaire recoupe vraisemblablement différentes infections virales bénignes, mais sa connaissance et sa reconnaissance peuvent permettre au clinicien de progresser dans le labyrinthe étiologique que représentent les douleurs abdominales de l'enfant.



L. TITOMANLIO, A. L'HOMME

Urgences pédiatriques,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

Les douleurs abdominales de l'enfant représentent un motif fréquent de consultation. Aux urgences pédiatriques, les troubles digestifs constituent 15 à 20 % des consultations [1] et les douleurs abdominales environ 6 %. Le diagnostic étiologique en est particulièrement complexe, du fait d'un large spectre de pathologies pouvant donner une douleur abdominale [2].

Les causes les plus fréquemment retrouvées varient selon les études, la constipation en serait l'une des principales (environ 25 %) [3] mais ce diagnostic a été décrié ces dernières années, il a par exemple été montré que sa fréquence était fortement centre-dépendante [4]. Il est frappant de constater qu'environ 30 % de ces enfants n'ont pas de diagnostic précis à l'issue de la consultation [3, 5]. Il est difficile d'évaluer la part d'adénolymphite mésentérique, cependant elle représenterait jusqu'à 8 % des douleurs abdominales aux urgences pédiatriques [6].

■ Définition

L'adénolymphite mésentérique est une pathologie aux contours flous et pourtant fréquemment rencontrée en pratique clinique. Elle correspond à une inflammation douloureuse des ganglions péri-mésentériques et para-aortiques abdominaux, les premiers assurant le drainage de la majeure partie du tube digestif, les seconds celui de la paroi abdominale et du pelvis.

Il serait plus juste de parler d'adénolymphite mésentérique primaire, car c'est bien la forme dont nous parlerons dans cet article. En effet, on différencie la forme primaire, dont on n'identifie pas précisément l'étiologie, de la forme secondaire. De multiples causes (bactérienne, virale, tumorale, inflammatoire) ont été ainsi identifiées comme pouvant être responsables, le **tableau I** récapitule les principales étiologies d'adénolymphite mésentérique secondaire [7].

Cause chirurgicale
● Appendicite et ses complications
Bactérie
● Yersinia ● Streptocoque ● Salmonelle ● Tuberculose
Virus
● Epstein-Barr ● Hépatite A
Maladie inflammatoire chronique
● Maladie de Crohn
Tumeur
● Lymphome de Burkitt

Tableau 1 : Causes d'adénolymphite mésentérique secondaire.

On définit donc cette pathologie comme un diagnostic d'exclusion des douleurs abdominales organiques au premier rang desquelles se trouve l'appendicite, dont l'adénolymphite mésentérique (primaire) est le principal diagnostic différentiel. En effet, le tableau clinique associe douleurs abdominales aiguës, volontiers localisées en fosse iliaque droite, fièvre récente et nausées ou vomissements. Un syndrome inflammatoire modéré est fréquemment associé. La description classique de l'adénolymphite mésentérique inclut une notion d'infection respiratoire ou ORL précédant ou accompagnant les douleurs abdominales. Le tableau est principalement décrit chez l'enfant et l'adolescent.

La confirmation échographique d'une hypertrophie ganglionnaire associée à un appendice vu normal est indispensable au diagnostic et l'on retrouve parfois une lame d'épanchement péritonéal ou une iléite associée. Le débat concernant la taille des ganglions pathologiques n'est pas tranché à l'heure actuelle et participe probablement de la défiance des cliniciens à l'égard du diagnostic d'adénolymphite mésentérique.

Histoire

L'adénolymphite mésentérique a pourtant été décrite dès le début du xx^e siècle et reconnue pour la première fois par la Société américaine de pédiatrie en 1936 ! La première description dans la littérature remonte à 1921 par Brennemann (**fig. 1**), éminent pédiatre, dans un article au nom évocateur : “*The abdominal pain of throat infections*” [8]. Brennemann y décrit ainsi plusieurs cas pédiatriques de douleurs abdominales associées à des infections respiratoires hautes ayant été opérés pour suspicion d'appendicite. La laparotomie exploratrice (technique de référence à l'époque) révélait à chaque fois un appendice normal, mais retrou-

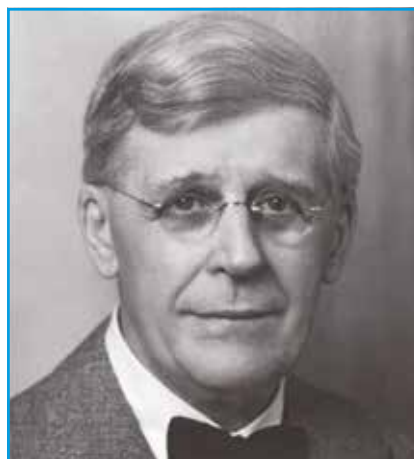


Fig. 1 : Dr Joseph P. Brennemann (1872-1944).

vait de multiples ganglions de grande taille et d'aspect inflammatoire.

En l'absence d'échographie permettant de confirmer l'appendicite, plusieurs auteurs contemporains de Brennemann sont allés jusqu'à recommander une surveillance attentive devant une suspicion d'appendicite accompagnant une infection respiratoire haute [9]. Jusque dans les années 1960, on estime en effet que 10 à 20 % des appendectomies sont “blanches”, c'est-à-dire révèlent un appendice normal [10].

Pour confirmer le lien avec les infections respiratoires hautes, il faut attendre 1953 et l'identification de l'adénovirus à partir de reliquats amygdaliens par Rowe [11], puis les travaux de J. A. Bell [12] qui montrent le tropisme ganglionnaire des adénovirus et enfin ceux de T. M. Bell [13] pour suspecter l'association entre adénovirus et adénolymphite.

Ganglion normal et pathologique

La définition communément admise du seuil pathologique des ganglions remonte à la fin des années 1990 avec Rao (1997) [14] qui préconise le seuil de 5 mm de petit axe sur au moins 3 ganglions abdominaux (**fig. 2**). Cependant, l'amélioration technologique spectaculaire



Fig. 2 : Image échographique de l'abdomen montrant 3 ganglions dont 2 qui sont hypertrophiques selon la définition de Rao.

I Revues générales

des techniques d'échographie et de scanner (avec l'avènement du scanner multi-barrettes) a rapidement permis une bien meilleure détection des ganglions abdominaux.

Si les résultats de Rao sont toujours soutenus par quelques études depuis les années 2000 [15], plusieurs auteurs ont proposé de revoir cette définition et d'augmenter ce seuil à 8 ou 10 mm. Ainsi, Karmazyn en 2005 [16], en réalisant des scanners abdominaux chez 61 enfants à la recherche de lithiases rénales (ayant des antécédents de lithiase ou consultant pour hématurie et douleurs abdominales), retrouvait les critères de Rao chez 17 enfants (28 %). Il concluait que le seuil de 5 mm de petit axe sur 3 ganglions était insuffisamment spécifique.

Le débat concernant la taille normale des ganglions abdominaux, s'il n'est pas tranché à l'heure actuelle, a conduit la communauté médicale à remettre en question leur rôle dans les douleurs abdominales de l'enfant.

Adénolymphite mésentérique et douleurs abdominales

L'adénolymphite mésentérique est-elle responsable de douleurs abdominales ? Brennemann lui-même évoque dans son article la possibilité que les adénopathies ne soient que le stigmate d'une infection digestive et non la cause des douleurs abdominales. Si l'on sait que certains processus inflammatoires digestifs s'accompagnent d'adénolymphite mésentérique secondaire (comme l'appendicite ou la gastroentérite à entérovirus), toute infection digestive n'entraîne pas nécessairement une adénolymphite mésentérique (comme par exemple les rotavirus ou les norovirus) [17].

On sait à l'inverse que des virus à fort tropisme ganglionnaire plutôt que digestif (tels que le virus d'Epstein-Barr [EBV] et les sous-types respiratoires de l'adé-

novirus) peuvent être responsables de douleurs abdominales sans autre signe digestif associé (absence de météorisme ou de selles liquides notamment). À ce sujet, on peut noter de façon intéressante une étude de 1993 réalisée par Achong [18] à propos d'un cas d'infection à EBV chez un enfant de 4 ans se plaignant de douleurs abdominales. Grâce à un marquage radioactif à l'indium 111 des leucocytes, l'auteur avait pu spécifiquement observer les localisations inflammatoires du virus : pharynx, ganglions cervicaux et ganglions mésentériques en fosse iliaque droite ! Ces derniers étaient précocement atteints après injection des leucocytes marqués, caractéristiques selon l'auteur d'une dissémination hématogène et non digestive. On peut raisonnablement penser de cette étude qu'il existe effectivement des cas de douleurs abdominales directement liées à l'inflammation ganglionnaire abdominale.

Est-ce à dire que tout ganglion hypertrophique vu à l'échographie est douloureux ? Bien évidemment, la réponse est non. Au-delà des cas d'adénolymphite mésentérique secondaire, où les symptômes digestifs du patient seraient liés au phénomène inflammatoire local, on sait qu'une hypertrophie ganglionnaire sera découverte de manière fortuite chez des enfants asymptomatiques...

Comme bien souvent en médecine, on ne trouvera pas de réponse simple ici à la question de savoir si les ganglions hyper-

POINTS FORTS

- L'adénolymphite mésentérique primaire est un diagnostic d'exclusion.
- C'est une pathologie fréquente (8 % des douleurs abdominales de l'enfant).
- Certains virus respiratoires en sont vraisemblablement la cause.
- L'évolution est favorable, mais peut être prolongée au-delà de 2 semaines.

trophiques mis en évidence expliquent les symptômes du patient et c'est bien l'enjeu du diagnostic d'adénolymphite mésentérique primaire. Le praticien devra donc se fonder sur un tableau clinique évocateur et éliminer consciencieusement les diagnostics différentiels (notamment chirurgicaux et infectieux). Ce n'est qu'après avoir mené une démarche étiologique bien conduite et avec l'appui d'une échographie abdominale qui aura montré plus de 3 ganglions hypertrophiques (5 ou 8 mm de petit axe ?) que le clinicien pourra sereinement conclure qu'une adénolymphite mésentérique primaire explique effectivement les douleurs abdominales de son patient.

Pronostic et complications

L'évolution de l'adénolymphite mésentérique, au moins dans sa forme primaire, est bénigne. La règle est l'amélioration spontanée en moins de 15 jours [7], une étude suisse récente (2018) semble cependant indiquer que cette durée pourrait être plus importante, jusqu'à 10 semaines selon les auteurs [19].

À ce sujet, quelques études ont tenté de mettre en évidence le lien entre adénolymphite mésentérique et douleurs abdominales récurrentes chez l'enfant, mais leurs résultats sont contradictoires. Pour l'instant, il n'existe pas suffisamment de preuves pour penser que ce lien existe. À la phase aiguë en revanche, un

lien avec l'invagination intestinale aiguë est fortement suspecté : en effet, l'hyperplasie lymphoïde est considérée comme le *leading point* de l'invagination par un effet mécanique lié au péristaltisme intestinal. Plusieurs auteurs ont pu ainsi mettre en évidence la relation entre adénovirus, hypertrophie ganglionnaire et invagination intestinale aiguë [20]. On peut s'interroger, au regard de ces résultats, sur la bénignité de l'adénolymphite mésentérique primaire, notamment en ce qui concerne les enfants de moins de 3 ans.

■ Conclusion

L'adénolymphite mésentérique est une entité complexe qui recouvre de très différentes pathologies. Définis à l'aube de la médecine moderne, ses contours ont été modifiés tant du fait des avancées spectaculaires de l'imagerie médicale que de la transformation considérable des pathologies existantes (la tuberculose pour n'en citer qu'une).

L'existence d'une forme secondaire impose au clinicien la réalisation d'exams complémentaires (échographie et bilan biologique) afin d'éliminer les pathologies chirurgicales (appendicite), tumorales ou infectieuses (syndromes dysentériques bactériens notamment) qui en seraient responsables. L'adénolymphite mésentérique primaire, quant à elle, serait vraisemblablement liée non pas à l'absence d'étiologie mais plutôt à des virus respiratoires bénins ayant un tropisme ganglionnaire.

Il n'existe pas de test diagnostique permettant de poser le diagnostic d'adénolymphite mésentérique primaire avec certitude, mais nous espérons que le

clinicien aura trouvé dans cet article les éléments lui permettant d'en discerner les contours. Le sujet est plus complexe qu'il n'y paraît, mais notre conviction profonde est que le diagnostic d'adénolymphite mésentérique primaire existe et est effectivement responsable d'un certain nombre de douleurs abdominales "inexpliquées". En faire le diagnostic permettra dans une multitude de cas de comprendre les symptômes du patient, de les lui expliquer et de prévoir leur évolution.

BIBLIOGRAPHIE

- WHITFILL T, AUERBACH M, SCHERZER DJ *et al.* Emergency care for children in the United States: epidemiology and trends over time. *J Emerg Med*, 2018; 55:423-434.
- MCCOLLOUGH M, SHARIEFF GQ. Abdominal Pain in Children. *Pediatr Clin North Am*, 2006;53:107-137.
- CAPERELL K, PITETTI R, CROSS KP. Race and acute abdominal pain in a pediatric emergency department. *Pediatrics*, 2013;131:1098-1106.
- VAN DEN BERG MM, BENNINGA MA, DI LORENZO C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2006;101:2401-2409.
- SCHOLER SJ, PITUCH K, ORR DP *et al.* Clinical outcomes of children with acute abdominal pain. *Pediatrics*, 1996;98:680-685.
- NORBEDO S, BASSANESE G, BARBIERI F *et al.* Acute abdominal pain: recognition and management of constipation in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 2017;33:e75-78.
- HELBLING R, CONFICCONI E, WYTTEBACH M *et al.* Acute nonspecific mesenteric lymphadenitis: more than "no need for surgery". *Biomed Res Int*, 2017;2017:1-4.
- BRENNEMANN J. The abdominal pain of throat infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1921;22:493.
- WISE WD. Mesenteric lymphadenitis. *Ann Surg*, 1939;109:827-836.
- VIGNAULT F, FILIATRAULT D, BRANDT ML *et al.* Acute appendicitis in children: evaluation with US. *Radiology*, 1990; 176:501-504.
- ROWE WP, HUEBNER RJ, GILMORE LK *et al.* Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953;84: 570-573.
- BELL JA. Clinical manifestations of pharyngoconjunctival fever. *Am J Ophthalmol*, 1957;43:11-14.
- BELL TM, STEYN JH. Viruses in lymph nodes of children with mesenteric adenitis and intussusception. *Br Med J*, 1962;2:700-702.
- RAO PM, RHEA JT, NOVELLINE RA. CT diagnosis of mesenteric adenitis. *Radiology*, 1997;202:145-149.
- MACARI M, HINES J, BALTHAZAR E *et al.* Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;178:853-858.
- KARMAZYN B, WERNER EA, REJAIE B *et al.* Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? *Pediatr Radiol*, 2005;35:774-777.
- UKARAPOL N, KHAMRIN P, KHORANA J *et al.* Adenovirus infection: a potential risk for developing intussusception in pediatric patients. *J Med Virol*, 2016;88:1930-1935.
- ACHONG DM, OATES E, HARRIS B. Mesenteric lymphadenitis depicted by indium 111-labeled white blood cell imaging. *J Pediatr Surg*, 1993;28:1550-1552.
- BENETTI C, CONFICCONI E, HAMITAGA F *et al.* Course of acute nonspecific mesenteric lymphadenitis: single-center experience. *Eur J Pediatr*, 2018;177:243-246.
- MONTGOMERY EA, POPEK EJ. Intussusception, adenovirus, and children: a brief reaffirmation. *Hum Pathol*, 1994;25:169-174.

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

I Analyse bibliographique

Intérêt d'un traitement par golimumab lors de la découverte d'un diabète de type 1 chez l'enfant

QUATTRIN T, HALLER MJ, STECK AK *et al.* Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type I diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:2007-2016.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la disparition progressive des cellules bêta du pancréas, nécessitant un traitement par insuline. En dépit des avancées thérapeutiques ces dernières années, le contrôle métabolique des patients atteints d'un diabète de type 1 reste parfois compliqué. Ainsi, la mise en place d'un traitement prévenant ou retardant la destruction des cellules bêta du pancréas pourrait être intéressante. On sait, par ailleurs, que les diabétiques nouvellement diagnostiqués ont des taux sériques de TNF α élevés. Cette cytokine a une toxicité directe sur les cellules bêta du pancréas.

Le but de ce travail était d'évaluer si le golimumab, un anticorps monoclonal spécifique du TNF α habituellement utilisé dans les pathologies inflammatoires, préservait les cellules bêta du pancréas et améliorait le contrôle métabolique des patients nouvellement diagnostiqués pour un diabète de type 1.

Il s'agissait d'un essai de phase II randomisé, contrôlé en double aveugle, réalisé dans 27 états des États-Unis chez des jeunes âgés de 6 à 21 ans dont le diagnostic de diabète de type 1 venait d'être porté. Les patients étaient randomisés pour recevoir une injection de golimumab ou de placebo toutes les 2 semaines pendant 52 semaines, suivi d'une phase de 52 semaines de suivi. L'objectif principal était d'évaluer la sécrétion endogène d'insuline en étudiant l'aire sous la courbe (ASC) du peptide C 4 heures après un repas. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les variations de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), le nombre d'hypoglycémies, les changements de sécrétion d'insuline à la mise en place et à la fin du traitement. Enfin, les effets secondaires étaient rapportés.

Sur les 108 patients éligibles, 84 ont été randomisés pour recevoir le golimumab (n = 56) ou le placebo (n = 28). Les caractéristiques démographiques et anthropométriques étaient les mêmes dans les 2 groupes avec un âge de moyen de 14 ans et entre 55 et 64 % de garçons. À l'issue des 52 semaines de traitement, en moyenne 24,2 injections de golimumab et 24,9 de placebo avaient été réalisées. L'ASC du peptide C passait de $0,78 \pm 0,40$ à $0,64 \pm 0,42$ pmol/mL dans le groupe golimumab *versus* $0,88 \pm 0,63$ à $0,43 \pm 0,39$ pmol/mL dans le groupe placebo, soit une diminution moyenne de 12 % dans le groupe traité *versus* 56 % dans le groupe contrôle. Cette différence entre les 2 groupes était observée dès la 12^e semaine de traitement. À la fin du traitement, le contrôle glycémique (HbA1c) était similaire dans les groupes golimumab et placebo ($7,3 \pm 1,5$ *versus* $7,6 \pm 1,2$ %). Alors que la dose totale quotidienne d'in-

suline était identique dans les 2 groupes au début de l'étude, celle-ci était plus faible à la semaine 52 dans le groupe golimumab soit 0,51 *versus* 0,69 U/kg/j dans le groupe placebo. À l'issue du traitement, le nombre d'hypoglycémies n'avait pas été différent entre les 2 groupes mais, en analyses *post-hoc*, le nombre d'hypoglycémies modérées au cours des 52 semaines de traitement était 36 % plus bas dans le groupe golimumab par rapport au placebo chez les patients de moins de 18 ans. À la semaine 52, 41 % des patients du groupe golimumab avaient une augmentation ou une diminution inférieure à 5 % de l'ASC du peptide C *versus* 11 % dans l'autre groupe.

Au cours de l'étude, 30 (54 %) patients du groupe golimumab ont développé des anticorps anti-médicament mais cela n'était pas corrélé à l'efficacité du traitement ni à une réaction au site d'injection. Le nombre d'effets secondaires n'était pas différent dans les 2 groupes, il n'y avait aucune infection sévère rapportée.

Cette étude de phase II montre que le golimumab entraîne une meilleure sécrétion d'insuline chez les jeunes diabétiques nouvellement diagnostiqués. Il permet dans les premiers mois de diminuer les doses d'insuline utilisées par rapport au placebo. Ces résultats doivent être confirmés, notamment avec un nombre de participants plus important.

L'exposition au plomb dans l'enfance entraîne-t-elle une modification des structures cérébrales à l'âge adulte ?

REUBEN A, ELLIOTT ML, ABRAHAM WC *et al.* Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife. *JAMA*, 2020;324:1970-1979.

L'exposition au plomb est neurotoxique chez l'enfant, elle entraîne des anomalies du développement cérébral responsables de troubles moteurs, émotionnels et de capacités intellectuelles diminuées. Cependant, les conséquences à long terme d'une exposition précoce restent imprécises, des études antérieures ont suggéré qu'il existait à l'âge adulte un déclin cognitif. L'étude de Dunedin a été créée pour tester l'hypothèse qu'une exposition au plomb dans l'enfance est associée à des anomalies des structures cérébrales à l'IRM à l'âge adulte, potentiellement responsables d'un risque plus important de développement de maladies neurodégénératives.

Le but de ce travail était de montrer une association entre l'exposition au plomb dans l'enfance et la survenue d'anomalies cérébrales à l'IRM à l'âge adulte.

Les participants de la cohorte de Dunedin nés entre 1972 et 1973 en Nouvelle-Zélande, âgés de 45 ans en 2019 et ayant

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

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



LEXILENS

NOUVEAU

**AIDE VISUELLE
ÉLECTRONIQUE**
QUI FACILITE
LA LECTURE DES
DYSLEXIQUES

Une innovation française ATOL

La fovéa est la zone de la rétine où l'acuité visuelle est la plus forte. Deux chercheurs français de l'université de Rennes ont découvert en 2017 que chez les personnes dyslexiques, la fovéa est parfaitement circulaire et symétrique entre chaque œil. Sans œil dominant, le traitement des images est perturbé au niveau des aires visuelles du cerveau, notamment par les images miroirs. Ces travaux sont à l'origine de l'élaboration de LEXILENS®.

Grâce à des filtres actifs neutralisant les images miroirs, LEXILENS® est une aide visuelle qui peut permettre de compenser les troubles de lecture chez certaines personnes dyslexiques, sans les faire disparaître pour autant.

LEXILENS® est un outil complémentaire à la rééducation en orthophonie/orthoptie, qui reste indispensable pour développer des stratégies d'adaptation.

Les personnes dyslexiques ont la possibilité de venir tester gratuitement LEXILENS® chez leur opticien Atol, afin de personnaliser les paramétrages et constater les bénéfices avant tout achat.
www.lexilens.me



*Flashez pour
découvrir en vidéo
les témoignages
des patients*

ATOL
MON OPTICIEN