

I Analyse bibliographique

Existe-t-il une association entre les maladies auto-immunes maternelles et les troubles de l'attention/hyperactivité chez l'enfant ?

NIELSEN TC, NASSAR N, SHAND AW *et al.* Association of maternal auto-immune disease with attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA Pediatr*, 2021;175:e205487.

Les cellules et protéines du système immunitaire jouent un rôle dans le développement et le fonctionnement cérébral. Ainsi, une activation du système immunitaire (infection, maladie auto-immune [MAI], inflammation chronique) chez la mère pendant la grossesse augmente le risque de perturbation du développement neurologique chez l'enfant. Les anticorps et les cytokines pro-inflammatoires maternels, en traversant le placenta, pourraient altérer le développement cérébral du fœtus. Des études antérieures ont mis en évidence une association entre une MAI maternelle et des troubles du spectre autistique. Certaines études avec un faible nombre de patients ont suggéré une augmentation du risque de troubles de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants nés de mère avec un diabète de type 1 et des polyarthrites rhumatoïdes.

Le but de cette étude était de voir s'il existait une association entre une MAI maternelle et la survenue d'un TDAH chez l'enfant, puis d'incorporer ces résultats dans une revue systématique de la littérature avec réalisation d'une méta-analyse.

Toutes les femmes primipares ayant eu un enfant né à terme dans le New South Wales en Australie entre juillet 2000 et fin décembre 2010 ont été identifiées à partir d'un registre de périnatalité. En parallèle, les données de naissance des enfants étaient reliées à un registre pharmacologique entre 2000 et 2014. Un TDAH était défini par la prescription d'un traitement spécifique ou un diagnostic établi par un centre hospitalier. Les enfants ayant un diagnostic de TDAH avant 3 ans étaient exclus. Une MAI maternelle était retrouvée à partir de codes diagnostiques spécifiques. Afin de limiter les facteurs confondants entre les mères présentant une MAI ou non, un score de propension était établi pour cette population pour une étude cas-contrôle. Par ailleurs, 2 reviewers indépendants ont analysé la littérature et réalisé la méta-analyse.

Les données de 931 718 nouveau-nés, nés de mères ayant un âge moyen de 29,6 ans ($\pm$ 5,6), ont été étudiées. Une MAI était retrouvée chez la mère dans 1,5 % ($n = 12\,767$) des cas. En utilisant le score de propension, 12 610 enfants dont la mère avait une MAI ont pu être appariés à 50 440 enfants contrôles. De façon générale, n'importe quelle MAI maternelle était associée à un TDAH chez l'enfant avec un HR de 1,30 (IC 95 % : 1,15-1,46). Selon le type de pathologies présentées, on retrouvait un HR de 2,23 (IC 95 % : 1,66-3,00) pour le diabète de type 1, un HR de 1,66 (IC 95 % : 1,02-2,70) pour le psoriasis et un HR de 1,75 (IC 95 % : 1,06-2,89) pour la polyarthrite rhumatoïde.

La méta-analyse réalisée en incluant cette étude en plus de 4 autres confirmait ces données, retrouvant une association entre MAI maternelle et TDAH de l'enfant (HR : 1,20; IC 95 % : 1,03-1,38), et plus particulièrement pour un diabète de type 1 (évalué dans 4 études) avec un HR de 1,53 (IC 95 % : 1,27-1,85), une hyperthyroïdie (évaluée dans 3 études) avec un HR de 1,15 (IC 95 % : 1,06-1,26) et un psoriasis (évalué dans 2 études) avec un HR de 1,31 (IC 95 % : 1,10-1,56).

Cette étude de cohorte cas-contrôle met en évidence une association entre une MAI maternelle et le développement d'un TDAH chez l'enfant. Il est difficile de savoir si les MAI et les TDAH partagent une vulnérabilité génétique commune ou si la dysfonction immune pendant la grossesse a un impact sur le développement neurologique de l'enfant. D'autres études sont nécessaires car la sévérité de la MAI maternelle et son équilibre au moment de la grossesse n'étaient pas rapportés dans ce travail. Quoi qu'il en soit, des consultations multidisciplinaires pendant la grossesse voire avant la conception sont souhaitables afin d'équilibrer au mieux la MAI.

Syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant : les données d'une étude internationale

BAUTISTA-RODRIGUEZ C, SANCHEZ-DE-TOLEDO J, CLARK BC *et al.* Multisystemic inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*, 2021;147:e2020024554.

Après l'apparition de la pandémie liée au coronavirus en 2019, plusieurs équipes pédiatriques ont rapporté des cas d'enfants présentant un syndrome inflammatoire aigu fébrile associé à des symptômes digestifs et des complications cardiaques, l'ensemble du tableau évoquant des similitudes avec une maladie de Kawasaki et un choc toxique. Cette maladie est désormais connue sous le nom de PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) ou, selon l'OMS, de MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children*). La physiopathologie de ce syndrome reste pour le moment inconnue.

Le but de cette étude internationale était de décrire la présentation clinique et le profil évolutif des enfants pris en charge pour un MIS-C et d'identifier les marqueurs éventuels de sévérité.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée chez des enfants de moins de 18 ans répondant à la définition d'un MIS-C pris en charge entre mars et juin 2020 dans 13 pays européens, asiatiques et américains. Les patients étaient inclus s'ils présentaient un syndrome de Kawasaki-like avec des symptômes typiques (≥ 4 des 5 symptômes principaux), un syndrome

Kawaski-like incomplet ou un choc requérant un remplissage vasculaire. Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques des 3 groupes de patients étaient colligées. Une PCR et une sérologie SARS-CoV-2 étaient réalisées.

Un total de 183 patients avec un MIS-C ont été inclus avec un âge moyen de $7 \pm 4,7$ ans (1,2 mois-18 ans). La proportion de patients de couleur noire était de 52,7 % au Royaume-Uni, 63,4 % en France et 33,3 % aux États-Unis. Dans la cohorte totale, il existait une prédominance masculine (59,6 %) et d'enfants de couleur noire (30,6 %). L'obésité était la comorbidité la plus fréquente (26,9 %), devant une pathologie cardiaque (2,2 %), une pathologie respiratoire (1,6 %), une immunosuppression (1,1 %) et un antécédent de prématurité (1,1 %).

Tous les enfants avaient de la fièvre et 63,9 % avaient des symptômes digestifs. La PCR COVID était positive chez 37,7 % des enfants testés (43/114) et la sérologie était positive chez 95/110 des enfants testés (86,3 %). Ainsi, 62,3 % des patients avaient eu de façon certaine une infection au SARS-CoV-2. Les patients se présentant en choc (42,6 %) étaient plus âgés ($9,2 \pm 4$ ans) que les patients avec une maladie de Kawasaki-like complète ou incomplète ($5,9 \pm 4,6$ ans), ils étaient également plus souvent de couleur noire et avaient plus de symptômes digestifs, cardiorespiratoires et neurologiques. La positivité de leur sérologie COVID était significativement plus importante (65,4 %) que ceux se présentant avec une maladie de Kawasaki-like (14,8 %) ou une maladie de Kawasaki-like incomplète (51,3 %).

Tous les enfants avaient un BNP, une troponine, des D-dimères, une CRP et une ferritine augmentés, les taux étaient significativement plus élevés chez les patients se présentant en choc par rapport aux autres groupes. Les anomalies à l'ECG étaient les mêmes dans tous les groupes : signes d'ischémie, arythmie (bloc auriculo-ventriculaire) et anomalies de la polarisation.

À l'admission, l'échographie cardiaque était anormale dans 66,1 % des cas avec une dilatation des coronaires, une péricardite et une atteinte valvulaire.

Des immunoglobulines et des corticoïdes étaient utilisés respectivement chez 96,2 et 55,6 % des patients se présentant avec une maladie de Kawasaki-like et chez 87,8 et 57,7 % des autres patients. L'anakinra et l'infliximab étaient utilisés chez quelques patients en seconde ligne de traitement. L'aspirine était administrée chez 74,1 % des enfants avec une maladie de Kawasaki-like et chez 66,7 % des autres patients.

Sur l'ensemble de la cohorte, 39,3 % des enfants ont reçu des inotropes, 23,5 % ont eu une ventilation mécanique et 2,2 % une ECMO. 3 patients sont décédés d'une dysfonction cardiaque. Plus les symptômes étaient d'apparition rapide avant l'admission, plus le pronostic était défavorable, avec 72,3 % d'augmentation du risque de traitement par ECMO par jour de symptômes en moins (IC 95 % : 0,47-0,82 ; $p < 0,0001$).

Ce premier travail international résume la présentation clinique, biologique et le profil évolutif des enfants atteints de MIS-C. Plus les symptômes sont rapidement évolutifs avant l'admission, plus le pronostic est défavorable.



J. LEMALE

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