



Le billet de A. Bourrillon

Myocardite virale de l'enfant

Arthralgies : quand explorer ?

Diagnostic des infections pédiatriques à *Helicobacter pylori* par PCR dans les selles

Y a-t-il encore une place pour la caféine en néonatalogie ?

Chicha, cigarette électronique et cannabis



Réalités Pédiatriques, en partenariat
avec Nutricia, vous invite à voir ou revoir
en différé la webconférence

Goût et oralité du tout petit, l'impact de l'alimentation



- * Le goût, une histoire d'empreinte ?
Dr Julie Lemale, Paris
- * T'es cap ? TCAPE ! Les Troubles
du Comportement Alimentaire
du Petit Enfant
Dr Marc Bellaïche, Paris
- * Concrètement, comment je fais ?
Mme Audrey Lecoufle, Lille

Cette retransmission est accessible sur le site :

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

La retransmission est strictement réservée aux professionnels de santé. Inscription obligatoire

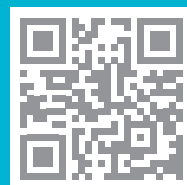


A black and white photograph of a young child with curly hair and a star-shaped hair clip, looking upwards with a curious expression. The image is partially obscured by geometric white lines and a large blue circle containing the event title.

22^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 7 octobre 2021 – Matin
Infectiologie
Concepteur : Pr Robert Cohen
- Jeudi 7 octobre 2021 – Après-midi
Actualités en vaccinologie pédiatrique
Concepteur : Pr Robert Cohen
- Vendredi 8 octobre 2021 – Matin
Troubles fonctionnels de l'enfant
Concepteur : Pr David Cohen
- Vendredi 8 octobre 2021 – Après-midi
**Devant quels symptômes évoquer
une maladie chronique de l'enfant et de l'adolescent?**
Concepteur : Pr David Cohen



Jeudi 7 et Vendredi 8 octobre 2021
PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES

Possibilité d'inscription
et de règlement en ligne sur :
www.jirp.info

Infectiologie

Concepteur: Pr Robert Cohen

9 h 00-10 h 30 : Mises au point interactives

9h00 10h30	➤ Borrélioses : vérités et mensonges ➤ Tests de diagnostic rapide : des outils pédiatriques en expansion ➤ COVID-19 : fin de partie ?	Dr Véronique Hentgen Pr Alain Martinot Pr Robert Cohen
---------------	---	--

► 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

11 h 00-12 h 00 : Questions flash

11h00 12h00	➤ Fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois : pourquoi utiliser un arbre décisionnel ? ➤ Adénites cervicales : quand banaliser, quand s'inquiéter ? ➤ Procalcitonine en micro-méthode : bientôt dans tous les cabinets pédiatriques ? ➤ Antibiothérapie : faut-il raccourcir les durées de traitement ?	Pr Christèle Gras-Le Guen Pr Christèle Gras-Le Guen Pr Christèle Gras-Le Guen Pr Robert Cohen
----------------	---	--

12 h 00-12 h 30 : Discussion générale

Après-midi

Actualités en vaccinologie pédiatrique

Concepteur: Pr Robert Cohen

DPC 1
N° 52492100250
(en cours de validation)

14 h 00-14 h 45 : Mises au point interactives

14h00 14h45 DPC 1	➤ Comment vacciner les prématurés ? ➤ Comment vacciner le nourrisson issu d'une grossesse sous biothérapie ?	Pr Elise Launay Dr Marie-Aliette Dommergues
-------------------------	---	--

14 h 45-16 h 00 : Questions flash

14h45 16h00 DPC 1	➤ Quel délai entre 2 vaccins vivants ? ➤ Vaccin contre l'encéphalite à tiques : quelles indications ? ➤ Quel rattrapage vaccinal chez un enfant ayant débuté sa vaccination à l'étranger ? ➤ Questions/Réponses entre les experts et les participants	Dr Marie-Aliette Dommergues Dr Marie-Aliette Dommergues Pr Robert Cohen
-------------------------	--	---

► 16 h 00-16 h 30 : Pause ◀

16 h 30-17 h 45 : Questions flash

16h30 17h45 DPC 1	➤ Doit-on vacciner tous les enfants contre la varicelle ? ➤ Pourquoi et comment vacciner les garçons contre les papillomavirus ? ➤ Quel(s) vaccin(s) contre les méningocoques proposer à l'adolescence ? ➤ Questions/Réponses entre les experts et les participants	Pr Elise Launay Pr Elise Launay Pr Robert Cohen
-------------------------	--	---

17 h 45-18 h 45 : Messages clés (Hors DPC)

	➤ Le sommeil de l'enfant	Dr Patricia Franco
--	--	--------------------

Troubles fonctionnels de l'enfant

Concepteur : Pr David Cohen

9 h 00-10 h 30 : Mises au point interactives

9h00 10h30	➤ Céphalées de l'enfant : quelle prise en charge? ➤ Douleurs abdominales fonctionnelles de l'enfant : quelle approche? ➤ Troubles fonctionnels de l'enfant : la vision du pédopsychiatre	Dr Barbara Tourniaire Dr Marc Bellaïche Pr David Cohen
---------------	--	--

► 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

11 h 00-12 h 00 : Mises au point interactives

11h00 12h00	➤ Hypnose, relaxation et pathologies fonctionnelles : quelles sont les bonnes indications? ➤ La fièvre du dimanche soir : comment dépister une plainte fonctionnelle?	Dr Sylvie Berciaud Dr Olivier Revol
----------------	--	--

12 h 00-12 h 30 : Discussion générale



Devant quels symptômes évoquer une maladie chronique de l'enfant et de l'adolescent ?

Concepteur : Pr David Cohen

Après-midi

14 h 00-16 h 00 : Questions flash

14h00 15h00 DPC 2	➤ Les coliques au long cours du nourrisson ➤ Diarrhée chronique : fonctionnelle ou pas? ➤ Hoquet chronique : fonctionnel ou pas? ➤ Questions/Réponses entre les experts et les participants	Dr Marc Bellaïche Dr Julie Lemale Dr Julie Lemale
15h00 16h00 DPC 2	➤ Toux chronique organique ou psychogène : comment s'y retrouver? ➤ Syndrome d'hyperventilation : quelle démarche diagnostique? ➤ Dyspnée d'effort : est-ce de l'asthme? ➤ Questions/Réponses entre les experts et les participants	Dr Bertrand Delaisi Dr Bertrand Delaisi Dr Bertrand Delaisi

► 16 h 00-16 h 30 : Pause ◀

16 h 30-18 h 00 : Questions flash

16h30 18h00 DPC 2	➤ TOC : que faire? ➤ TDAH : où en est-on de l'approche médicamenteuse? ➤ Tics : quand explorer? ➤ Tremblement essentiel : que faire? ➤ Questions/Réponses entre les experts et les participants	Pr David Cohen Dr Olivier Revol Dr Andreas Hartmann Dr Andreas Hartmann
-------------------------	---	--



VOIR LES CHOSES EN GRAND POUR LE SOURIRE D'UN ENFANT



Hugo,
5 ans



Hugo,
9 ans



Parce que l'**observance** est un **critère clé du succès thérapeutique**, Pfizer a vu les choses en grand en réunissant les acteurs incontournables de la prise en charge du déficit en hormone de croissance pour concevoir le kit d'information et d'aide à l'observance **MON PLAN GRANDIR**



5 LIVRETS D'INFORMATION
pour vous et votre équipe



5 SUPPORTS DE DIALOGUE
avec les parents et les enfants
à utiliser en consultation



5 FICHES PRATIQUES
pour informer et conseiller
les familles



GRANDIR
Association

www.grandir.asso.fr

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire: 0122 T 81118
ISSN: 1266 – 3697
Dépôt légal: 2^e trimestre 2021

Sommaire

Mai 2021

n° 248

BILLET DU MOIS

- 8** À la rencontre de l'enfant
par le dessin
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 9** Myocardite virale de l'enfant
A. Chantepie
- 17** Diagnostic des infections
pédiatriques à *Helicobacter pylori*
par PCR dans les selles
N. Salhi, J. Raymond, C. Burucoa
- 21** Arthralgies : quand explorer ?
C. Borocco, I. Koné-Paut
- 26** Chicha, cigarette électronique
et cannabis
G. Lafaye
- 33** Y a-t-il encore une place
pour la caféine en néonatalogie ?
H. Patural

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 38** Efficacité et sécurité d'utilisation
du remdesivir pour les infections
sévères à COVID-19 chez l'enfant

Ingestion d'aimants : évolution des
risques sur 10 ans aux États-Unis
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture
© mik ulyannikov@shutterstock.com



I Billet du mois

À la rencontre de l'enfant par le dessin

“J’ai mis toute ma vie à apprendre à dessiner comme un enfant.”

Pablo Picasso



A. BOURRILLON

Charles Pépin¹ définit le terme de rencontre comme celui de “*deux différences qui se côtoient*”. Chacune d’entre elles grandit l’autre.

Notre rencontre avec l’enfant est reliée à une attente quelque part inconsciente d’une surprise, d’une spontanéité, d’un don de confiance.

Quelle fascination que celle d’observer un enfant qui dessine ! Il hésite ou n’hésite pas ; il finit par se lancer ; parfois, dans son application, il tire la langue.

Chez les plus âgés, le dessin peut procéder initialement d’une pure abstraction se livrant à grands traits de face et sans détour. Il révélera parfois plus tard ces perceptions venues d’on ne sait quel rayon de rêve et d’infini, ces petites secondes d’éternité si chères aux poètes.

La rencontre est une expérience chaque fois singulière, un événement, une surprise, une aventure.

Et le dessin spontané de l’enfant nous permet de découvrir cet espace où il s’est perdu, où nous avons pu aussi nous perdre avec lui, avant de nous retrouver ensemble. Avec les surprises de découvrir les empreintes d’une innocence joyeuse et paisible, des expressions de tristesse, parfois des signes de maltraitance silencieuse.

Un petit garçon a figuré sur son dessin une main ayant pris l’espace de toute sa feuille ; des flèches éparées ; au loin une maison en feu. Victime de violences physiques pour ne pas avoir su mémoriser ses poésies. Indicible maltraitance de l’enfant poète.

Le peintre Van Gogh regrettait de ne pas être parvenu, par ses autoportraits, à la rencontre de lui-même. Et pourtant, ne s’est-il pas mieux révélé encore que lorsqu’il s’est peint aussi bien en galoches qu’en bouquet de tournesols ou en champs étoilés ?

¹ Charles Pépin. *La rencontre, une philosophie*. Allary Éditions, 2021.

■ Revues générales

Myocardite virale de l'enfant

RÉSUMÉ : Bien que rare, la myocardite virale de l'enfant est une cause significative de mortalité et de morbidité. Les adénovirus et les entérovirus sont principalement en cause, mais d'autres virus sont maintenant identifiés grâce à la PCR. Le diagnostic clinique précoce de myocardite est un véritable défi, car les premiers symptômes peuvent être discrets, trompeurs et non spécifiques, simulant des infections virales communes de l'enfant. Le risque majeur est la survenue d'une insuffisance cardiaque grave, voire fulminante, réclamant une prise en charge urgente en soins intensifs.

En cas de choc cardiogénique réfractaire au traitement habituel, l'assistance circulatoire est indispensable à la survie de l'enfant. Passé le cap critique, l'évolution est en général favorable, mais une myocardiopathie dilatée peut persister à long terme. Les immunoglobulines et les corticoïdes pourraient être bénéfiques, mais des études plus solides manquent pour évaluer l'intérêt réel de ces traitements.



A. CHANTEPIE

Institut de cardiologie pédiatrique et congénitale, Centre Hospitalier Universitaire, TOURS.

La myocardite est une inflammation du myocarde due en général à une action directe d'un virus cardiotrope sur les cardiomyocytes et à la réponse immunitaire induite. Bien que rare, cette pathologie est une des principales causes de mortalité d'origine cardiovasculaire chez l'enfant et comporte un risque de séquelles myocardiques à long terme. La présentation clinique de la myocardite virale de l'enfant est hétérogène et non spécifique au début de l'évolution, simulant une infection d'allure bénigne. Mais elle peut ensuite passer par tous les stades de gravité, allant des formes peu symptomatiques jusqu'à la défaillance cardiaque et au décès.

Une majorité de patients développe une myocardiopathie (MC) inflammatoire définie comme l'association d'une myocardite et d'une dysfonction du ventricule gauche (VG), responsable d'une insuffisance cardiaque (IC) ou d'un état de choc cardiogénique dans les myocardites fulminantes (MF). La gravité de l'atteinte myocardique explique qu'une majorité des enfants requiert une prise en charge en soins intensifs, où la mise en œuvre des techniques d'assistance

circulatoire permet de passer le cap critique dans les MF réfractaires au traitement conventionnel. Dans l'attente d'un traitement antiviral disponible, l'usage de corticoïdes et d'immunoglobulines par voie veineuse s'est répandu dans les formes graves, mais le bénéfice réel de ces traitements anti-inflammatoires reste incertain et controversé. Le diagnostic précoce est un objectif prioritaire pour diminuer le risque de complications et de décès. Pour l'atteindre, il convient de penser à cette pathologie chez l'enfant et d'être attentif aux premiers signes cliniques de l'atteinte cardiaque.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques des myocardites virales de l'enfant, et aussi de décrire l'atteinte myocardique observée chez les enfants lors de la pandémie de COVID-19.

■ Physiopathologie de la myocardite virale [1]

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement élucidés. L'agression virale entraîne des lésions

I Revues générales

myocytaires dues à la fois au virus lui-même et à la réponse immunitaire induite.

1. Phase 1

Au cours de la phase 1 des 3-4 premiers jours, les lésions myocardiques sont provoquées par l'entrée et la réplication du virus dans les myocytes, et parfois aussi dans les cellules endothéliales (parvovirus B19), entraînant ainsi une apoptose cellulaire conduisant à une nécrose plus ou moins étendue du myocarde. La réponse immunitaire innée de type leucocytaire conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (interleukines, TNFalpha) favorisant le recrutement, au niveau du site infecté, des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes NK.

L'action de ces cellules permet de se débarrasser des particules virales et des débris cellulaires, mais peut également détruire des myocytes sains. Les cytokines pro-inflammatoires pourraient aussi avoir un effet néfaste sur la contractilité des cardiomyocytes.

2. Phase 2

La phase 2, subaiguë, de quelques semaines, comporte une réponse immunitaire acquise grâce à la production de lymphocytes cytotoxiques CD8 spécifiques et de lymphocytes auxiliaires CD4. Ces lymphocytes, en reconnaissant l'antigène viral présenté à la surface des cellules infectées, ont pour but de détruire ces cellules et le virus, mais peuvent aussi avoir un effet délétère sur les cardiomyocytes sains. Pendant cette phase, les cytokines et les anticorps développés contre le virus et les protéines cardiaques provoquent des lésions de l'appareil contractile et des cellules interstitielles.

3. Phase 3

La phase 3 de remodelage et de réparation peut durer plusieurs mois. Grâce aux cytokines produites par les macrophages et les lymphocytes régulateurs,

un processus anti-inflammatoire et fibrosant est activé. Cette phase peut conduire à une réparation totale des lésions myocardiques, en particulier dans les MF. Souvent, la destruction myocytaire associée à la fibrose cicatricielle de la matrice extracellulaire laisse des lésions cicatricielles définitives.

La gravité de la dysfonction cardiaque séquellaire dépend du degré de l'atteinte des myocytes (apoptose ou altération du sarcomère) et du degré de développement de la fibrose myocardique. La nécrose cellulaire comporte aussi un risque de myocardite chronique due à une réaction auto-immune prolongée. Une dilatation ventriculaire persistante avec une diminution de la fraction d'éjection du VG constitue un aspect de myocardiopathie dilatée (MCD).

■ Épidémiologie

La prévalence de la myocardite virale est très rare, rapportée à 0,5 pour 10 000 consultations dans un service d'urgence pédiatrique [2]. Le taux d'incidence annuel pour 100 000 enfants à l'échelon national varie de 0,3 à 2,1 [3-6]. L'âge médian dans une population de 0 à 18 ans est situé à 13-14 ans [5, 7], avec une prédominance masculine. La distribution en fonction de l'âge est particulière, de type bimodal, avec un pic avant 2 ans et un pic chez les adolescents entre 12 et 18 ans [6-8]. Les nourrissons de 3 mois à 1 an sont plus exposés à cette pathologie.

■ Étiologie de la myocardite virale

Les entérovirus (notamment Coxsackie A et B) étaient considérés comme la cause principale de la myocardite virale lorsque le diagnostic reposait uniquement sur la culture virale et la sérologie. Mais le faible rendement de ces méthodes expliquait que la cause de la myocardite restait inconnue dans un grand nombre de cas.

Grâce à la *polymerase chain reaction* (PCR), plus sensible, il est désormais plus facile d'identifier le virus en cause. Les virus le plus fréquents sont les adénovirus et les entérovirus [9], mais de nombreux autres virus sont maintenant détectés : parvovirus B19, virus humain herpès 6, cytomégalovirus, influenza et parainfluenza, herpès simplex type 2, virus d'Epstein-Barr et hépatite C. Des cas de myocardites graves sont aussi survenus avec la grippe épidémique H1N1. L'actuelle pandémie à coronavirus SARS-2 (COVID-19) est une nouvelle cause de myocardite chez les enfants [10].

■ Présentation clinique

1. Signes généraux

Des signes d'une infection virale touchant les voies aériennes supérieures, les poumons ou le tube digestif sont observés dans la majorité des cas dans les deux semaines précédant les signes cardiaques [11]. Lorsqu'ils sont absents ou minimes, la maladie se révèle alors par des signes cardiaques : douleur thoracique, palpitation, syncope, tachycardie au repos, tachypnée, IC congestive ou insuffisance circulatoire par bas débit.

Si l'infection virale initiale est symptomatique, la présentation clinique est souvent banale, non spécifique et trompeuse, prenant le masque d'une infection bénigne respiratoire, d'un état grippal ou d'une gastroentérite. Elle comporte habituellement un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre peu élevée, anorexie, myalgie, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, éruption, gêne respiratoire, rhinite, toux. Dans une étude rétrospective, le diagnostic de myocardite était porté dans seulement 17 % des cas après la première consultation [12]. Dans cette étude, les signes les plus souvent présents étaient : une tachypnée, des vomissements, une alimentation difficile, une rhino-pharyngite, de la fièvre, une léthargie. Les signes digestifs (refus de s'alimenter, vomissement, douleur

abdominale, diarrhée) sont plus souvent observés dans les formes graves [7, 13-15] et constituent des signes d'alerte majeurs à prendre en considération.

2. Signes cardiaques

La présentation cardiologique de la myocardite virale de l'enfant dépend de l'âge et du degré de l'agression myocardique. Chez le nourrisson de moins de 2 ans, l'IC et l'insuffisance circulatoire sont les modes d'expression les plus fréquents. Mais avant la survenue des signes caractéristiques de l'IC, certains symptômes non spécifiques et trompeurs risquent de retarder le diagnostic de myocardite chez le nourrisson : un changement du comportement, une hypotonie, une pâleur ou une cyanose périphérique, une dyspnée, un malaise. Pendant la période hivernale, il est souvent difficile de différencier une myocardite d'une bronchiolite, certains symptômes étant communs aux deux pathologies. Chez l'enfant plus âgé et chez l'adolescent, la plainte est constituée principalement de douleurs (douleur précordiale, myalgie, arthralgie, douleur abdominale), de palpitations, de dyspnée et de fatigabilité.

Quatre présentations principales sont généralement observées à l'admission : l'insuffisance cardiaque aiguë révélant une MCD (20-40 %), l'état de choc réalisant la forme fulminante (10-40 %), la douleur thoracique de type insuffisance coronaire aiguë (10-20 %) et le trouble du rythme cardiaque (10 %).

L'IC aiguë s'installe progressivement dans les deux semaines suivant l'infection virale. La tachypnée, la tachycardie, le bruit de galop, les râles pulmonaires crépitants et l'hépatomégalie douloureuse sont les signes habituels. Dans cette forme congestive, il n'existe pas d'insuffisance circulatoire. Les données paracliniques (décrites plus loin) évoquent en priorité une MCD hypokinétique dont l'étiologie virale peut ne pas apparaître évidente lorsque le contexte infectieux est absent ou discret. Environ la moitié

des MCD de l'enfant serait consécutive à une myocardite [4], mais une étiologie virale est identifiée dans seulement 16 % des MCD d'apparence primitive [16].

La myocardite fulminante (MF) est plus fréquente avant l'âge de 2 ans [7, 15]. Elle s'installe en quelques jours et se présente brusquement par une insuffisance circulatoire aiguë : pâleur, extrémités froides et cyanosées, temps de recoloration allongé, tachycardie, pouls de faible amplitude, hypotension, oligurie, trouble de la conscience. Cette situation nécessite une prise en charge urgente et agressive en réanimation, ce qui permet d'obtenir une récupération complète chez la plupart des enfants [6, 17]. La récupération complète d'une fonction cardiaque normale est plus souvent observée dans la MF que dans la myocardite avec IC congestive.

La myocardite virale simulant un infarctus du myocarde s'observe principalement chez les adolescents [11]. La douleur précordiale est un des seuls signes spécifiques de la myocardite. Son intensité inquiétante contraste avec une évolution et un pronostic très favorables. La douleur précordiale est permanente, irradiante, oppressante et angoissante. Elle peut s'accompagner de palpitations et de dyspnée. Ce type de douleur, très rare à cet âge, est facile à distinguer des douleurs thoraciques musculo-squelettiques bénignes. L'ECG est en général très évocateur de l'atteinte myocardique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix pour affirmer le diagnostic. La myopéricardite donne des symptômes similaires mais diffère par l'atteinte prédominante du péricarde, sans risque d'altération de la fonction cardiaque.

Un trouble de conduction ou du rythme cardiaque est un mode plus rare de révélation d'une myocardite virale, mais il peut survenir à tout moment lors de l'évolution. Malaise, syncope et palpitations sont les signes révélateurs de l'arythmie. Il peut s'agir soit d'un bloc

auriculo-ventriculaire dangereux s'il est complet, soit d'une tachycardie ventriculaire en général mal tolérée s'il existe une dysfonction ventriculaire sévère.

La myocardite aiguë se révèle rarement par une mort subite, toutefois, elle représente environ 10-20 % des morts subites expliquées de l'enfant [18]. Qu'il s'agisse d'une mort inattendue du nourrisson ou d'une mort subite inexpliquée d'un enfant plus grand, il importe d'effectuer des examens post-mortem comportant un examen anatomo-pathologique du cœur pour rechercher une cause virale et des infiltrats myocardiques de lymphocytes et/ou de polynucléaires neutrophiles.

■ Diagnostic

Le diagnostic clinique définitif de myocardite requiert souvent plusieurs consultations, expliquant un délai médian de 5 jours après les premiers signes [11]. L'allongement du délai diagnostique est plus souvent associé à une MF et à une mortalité élevée [11]. Dans la moitié des cas, les diagnostics d'infection respiratoire ou de gastroentérite sont portés jusqu'à l'apparition des signes spécifiques de l'atteinte du myocarde. L'apport des examens complémentaires est donc essentiel pour confirmer le diagnostic de myocardite. Les critères diagnostiques cliniques et paracliniques sont résumés dans le **tableau I**.

L'ECG est anormal dans plus de 90 % des cas [2, 12], il montre en général des signes non spécifiques d'ischémie ou de lésions du myocarde (**fig. 1**) : sus-décalage du segment ST, inversion des ondes T dans les dérivations latérales ou inférieures, plus rarement aspects de nécrose myocardique. D'autres anomalies sont fréquentes : tachycardie sinusale, extrasystoles, diminution ou augmentation du voltage des complexes QRS, allongement de QT.

La radiographie thoracique a peu d'intérêt, sauf en cas d'incertitude diagnostique

Revue générale

Phase d'invasion virale	Inconstante et trompeuse car similaire aux infections virales respiratoires et digestives bénignes
Présentation cardiologique	Insuffisance cardiaque : tachycardie, tachypnée, gros foie État de choc : cyanose, pâleur, pouls filant, hypotension Douleur précordiale simulant un syndrome coronarien aigu Arythmie : palpitations, malaise, syncope
Radiographie thoracique	Intérêt limité, utile si doute clinique avec une bronchiolite
Électrocardiogramme	Presque toujours anormal : tachycardie sinusale, sus-décalage de ST, inversion des ondes T
Dosage des troponines	Élévation inconstante, mais bon critère d'orientation
Échocardiographie	Toujours anormale en cas d'insuffisance cardiaque. Principales anomalies : dilatation du VG, baisse de la FE, fuite mitrale, épanchement péricardique
Biopsie endomyocardique	Examen de référence mais invasif avec risque de complications. Non pratiqué en général
IRM	Permet d'affirmer l'inflammation myocardique, mais l'absence d'anomalie n'exclut pas une myocardite

Tableau 1 : Éléments principaux du diagnostic de myocardite virale chez l'enfant.

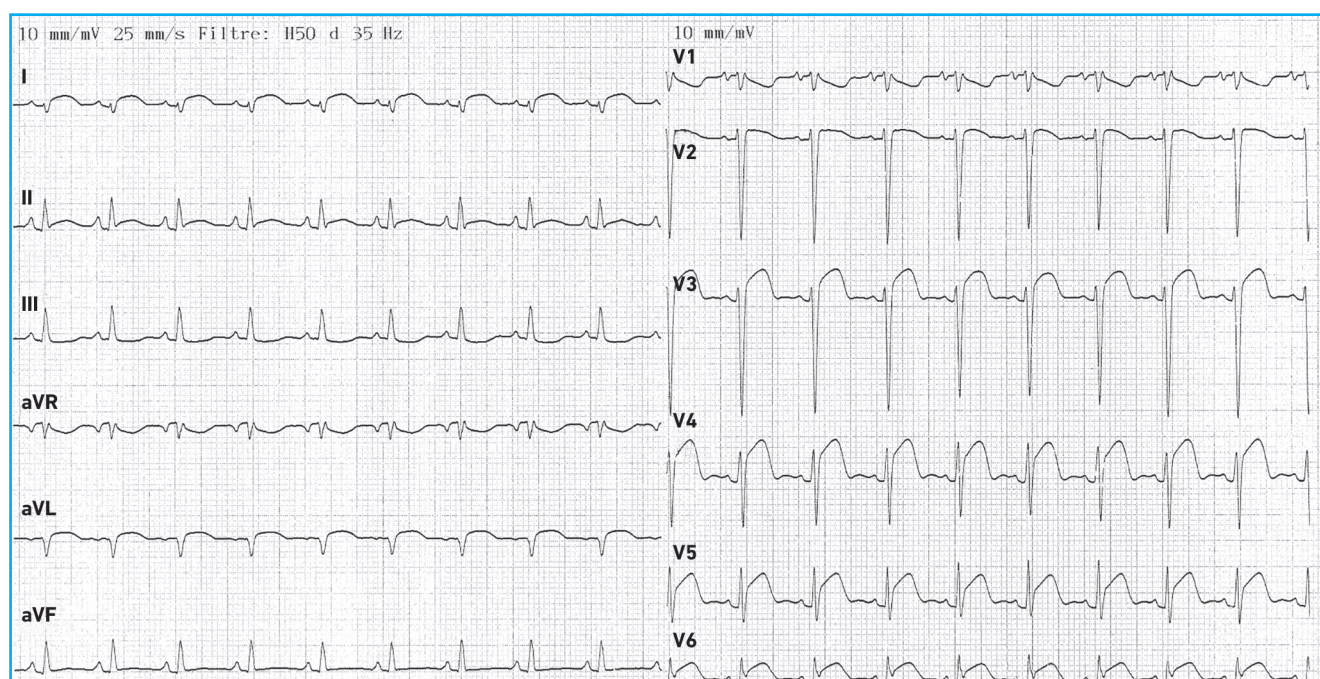


Fig. 1 : À L'ECG, tachycardie sinusale, sus-décalage du segment ST dans les dérivation antérieures et latérales (D1, AVL, V2 à V6), microvolt des complexes QRS dans les dérivation périphériques.

avec une bronchiolite chez un nourrisson. Une cardiomégalie associée à un œdème pulmonaire oriente immédiatement vers une insuffisance cardiaque.

L'échocardiographie est le moyen diagnostique le plus utile en cas de suspicion de myocardite. Elle permet de mesurer les dimensions et la fraction d'éjection (FE) du VG, d'analyser le mouvement des différents segments de la paroi du VG, d'évaluer le degré d'une fuite mitrale éventuelle, de rechercher

un thrombus intracavitaires, de vérifier l'absence d'une autre cause à l'insuffisance cardiaque (obstacle gauche, shunt ventriculaire, anomalie coronaire). Un épanchement péricardique de faible abondance est souvent présent. L'aspect le plus habituel chez le jeune enfant est une dilatation ventriculaire gauche avec FE diminuée, caractéristique d'une MCD. Chez les enfants plus âgés, la FE du VG peut être normale ou légèrement altérée, des anomalies segmentaires correspondant à une atteinte myocar-

dique focale sont possibles comme chez l'adulte. Un épanchement péricardique et une insuffisance mitrale de grade élevé sont plus souvent observés dans les formes graves [15]. Une FE du VG inférieure à 30 %, rapportée dans 42 % des cas [19], constitue le facteur principal de mauvais pronostic [7, 19, 20].

Les marqueurs cardiaques (troponines, créatine kinase-MB), témoins de l'étendue des dommages myocardiques, sont plus élevés en cas d'atteinte myocardique

diffuse, avec des valeurs encore plus hautes dans les formes fulminantes [14]. Le niveau initial de ces marqueurs ne permet pas, à lui seul, de prédire le pronostic des patients ayant une myocardite aiguë [16], mais un pic très élevé des troponines est associé plus souvent aux formes graves : choc cardiogénique, recours à l’assistance circulatoire [21] et décès [13].

Les marqueurs de l’insuffisance cardiaque (BNP, NT-proBNP) ont un intérêt plus pronostique que diagnostique. Leur augmentation traduit l’existence d’une dysfonction du VG secondaire à la myocardite. Un BNP supérieur à 10 000 pg/mL est un facteur de risque de décès, d’assistance circulatoire ou de transplantation cardiaque [19]. Dans un service d’urgence ne disposant pas d’un accès à l’échocardiographie facilement, ces marqueurs ont aussi une utilité pour dépister une insuffisance cardiaque aiguë dans un contexte de symptômes respiratoires inexplicables et durables : une augmentation de ces marqueurs doit conduire à transférer au plus vite l’enfant dans un centre disposant de moyens de réanimation respiratoire et circulatoire.

La biopsie endomyocardique (BEM) est la méthode diagnostique de référence, elle comporte l’étude classique immunohistologique utilisant les critères de Dallas et la recherche du génome viral par PCR. Le rapport bénéfice/risque de l’EBM systématique n’incite pas à la recommander en première intention chez l’enfant compte tenu de sa sensibilité diagnostique jugée trop faible et du risque de complications graves (perforation myocardique, aggravation hémodynamique, trouble du rythme), surtout chez les jeunes enfants avec une fonction ventriculaire très altérée [22]. De plus, les résultats de la BEM ne modifient pas la prise en charge initiale dans la plupart des cas. Les données cliniques, biologiques, électriques et échocardiographiques suffisent en général à assurer le diagnostic de myocardite avec une forte probabilité.

L’IRM avec injection de gadolinium est désormais devenue un outil non invasif essentiel pour affirmer le caractère inflammatoire d’une MCD de découverte récente. Elle permet d’analyser l’ensemble du myocarde et d’évaluer la fonction ventriculaire segmentaire et globale. Au moins 2 des 3 critères suivants sont requis pour porter le diagnostic de MC inflammatoire : œdème myocardique en T2, hyperhémie et fuite capillaire détectées par le renforcement précoce du gadolinium en T1, et nécrose myocardique avec ou sans fibrose reconnue par le renforcement tardif du gadolinium (LGE). La nécessité d’une sédation chez le jeune enfant, l’instabilité hémodynamique du patient et le manque de disponibilité de l’équipement constituent des obstacles à la réalisation précoce de l’IRM. La sensibilité de l’IRM est aussi une limite : un examen normal n’exclut pas une myocardite lorsque la suspicion clinique est élevée. En cas de LGE à l’IRM, le pronostic des myocardites serait plus péjoratif [19]. Dans les MCD de découverte récente, la présence de critères inflammatoires prédit une récupération plus fréquente d’une fonction ventriculaire normale [23], confirmant que le pronostic des MC inflammatoires est meilleur que celui des MC d’autre origine.

Pronostic et évolution

Le pronostic de la myocardite virale dépend de l’âge, de la gravité des lésions

myocardiques et de la qualité de la prise en charge initiale. Une récupération rapide et complète est la règle dans les formes peu symptomatiques ou avec une fonction du VG normale ou peu altérée. Toutefois, les patients avec une bonne fonction ventriculaire à l’admission peuvent s’aggraver par la suite, d’où la nécessité d’une surveillance hospitalière de tous les patients, quelle que soit la présentation initiale. Les facteurs cliniques et paracliniques de mauvais pronostic sont résumés dans le **tableau II**. À la phase aiguë, la mortalité se situe entre 4 et 17 % [6-8, 11, 20, 21], le plus souvent dans les premières 72 heures après l’admission. La mortalité est de 15 à 30 % dans la MF [5, 6]. Une transplantation cardiaque est nécessaire chez 1,5 à 9 % des patients [6-8, 20].

60 à 70 % des patients survivants récupèrent une fonction VG normale en quelques mois [11], la récupération étant plus rapide dans le MF. La MCD chronique constitue la principale séquelle à long terme de la myocardite virale, dont la prise en charge peut nécessiter une transplantation cardiaque en cas d’IC réfractaire au traitement médical.

Thérapeutiques à l’admission

1. Traitement de l’insuffisance cardiaque

Une hospitalisation dans une unité de soins intensifs, réalisée dans au moins 80 % des cas [8], permet de dépister sans

Âge	Moins de 2 ans
Symptômes digestifs	Nausée, vomissement, refus de s’alimenter, douleur abdominale
Symptômes cardiaques	Tachycardie, tachypnée, hépatomégalie, hypotension, état de choc, trouble du rythme ventriculaire
Prise en charge	Long délai entre les premiers signes et le diagnostic
Signes biologiques	Forte élévation des troponines et du BNP
Échocardiographie	FE inférieure à 30-40 %, fuite mitrale importante, épanchement péricardique
IRM	Renforcement tardif du gadolinium

Tableau II : Critères prédictifs de myocardite grave et/ou de mauvais pronostic.

I Revues générales

retard une aggravation vers un état de choc ou la survenue d'un trouble du rythme grave. Au stade de l'IC aiguë sans état de choc, il faut éviter de majorer la dysfonction ventriculaire en proscrivant le remplissage vasculaire et les médicaments inotropes négatifs comme les bêtabloquants. Le traitement classique comporte l'association de diurétiques (furosémide, spironolactone) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril). Si la FE du VG est inférieure à 30 %, une anticoagulation par héparine est recommandée afin de prévenir la constitution d'un thrombus intracardiaque. Une fois passée la phase aiguë, les bêtabloquants (bisoprolol, carvedilol) font partie de l'arsenal thérapeutique de l'IC.

Dans la forme fulminante, la prise en charge en réanimation comporte en priorité un support inotrope par voie veineuse à l'aide de molécules vasoactives : milrinone, adrénaline, dopamine et lévosimendan. Les autres mesures associent le furosémide par voie veineuse, l'oxygénothérapie et la ventilation assistée. Ces patients sont à haut risque de dégradation hémodynamique et d'arrêt cardiaque au moment de l'intubation. En cas de bas débit cardiaque persistant avec augmentation des lactates, une assistance circulatoire le plus souvent par *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est indiquée, généralement avant l'âge de 2 ans [20]. Entre 3,5 et 10 % des enfants de 0 à 18 ans atteints de myocardite ont besoin d'une assistance circulatoire [6, 15].

Dans la MF, le taux de recours à l'assistance circulatoire atteint 15 à 28 % [6, 14], avec 60 à 80 % de succès [6, 20]. La récupération d'une fonction ventriculaire normale survient chez la majorité des survivants, mais un faible pourcentage requiert une assistance prolongée en attendant une transplantation cardiaque. L'assistance circulatoire comporte un risque de saignement, de thrombose et de complications neurologiques.

2. Traitement des troubles du rythme cardiaque

Une arythmie ventriculaire (ESV, TV) survient dans 13 % des myocardites de l'enfant, et expose à la survenue d'un arrêt cardiaque et à un risque plus élevé de décès et de recours à l'ECMO [24]. La lidocaïne IV et l'amiodarone (de préférence par voie orale) sont les médicaments recommandés dans cette situation.

En cas de bloc auriculo-ventriculaire complet, la mise en place d'une sonde intracardiaque d'entraînement permet de passer le cap avant le retour d'une conduction normale.

3. Perfusion veineuse d'immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes humaines à haute dose (2 g/kg en au moins 12 heures) agissent en provoquant une élimination plus rapide du virus et surtout, par un effet anti-inflammatoire, en neutralisant la production excessive de cytokines et de toxines. Quelques études rétrospectives de faible taille ont suggéré une meilleure survie chez les enfants recevant des Ig [25, 26], cependant, leur bénéfice réel sur la mortalité globale n'a pas été démontré dans des revues systématiques [27-29]. Dans les formes fulminantes, une étude à l'échelon national a mis en évidence une meilleure survie chez les enfants traités par Ig [3]. Un effet favorable des Ig sur la FE du VG a été rapporté à court terme ou à long terme dans d'autres études [25, 26, 30], ce qui a été confirmé par une méta-analyse récente [31]. Malgré les incertitudes, la prescription des Ig est devenue courante, observée aux États-Unis chez 45 à 70 % des patients, en priorité en cas d'IC grave ou de MF [8, 32].

Leur absence d'effets secondaires graves et leur bénéfice potentiel incitent à prescrire les Ig dans les situations critiques. Un essai multicentrique randomisé et contrôlé, à grande échelle, serait cependant nécessaire pour valider le rôle béné-

fique des Ig chez les enfants atteints de myocardite virale.

4. Corticothérapie

La corticothérapie par voie orale ou veineuse a été utilisée dans des séries non randomisées de faible effectif, avec une réduction de la mortalité surtout dans les formes graves [17, 33, 34]. Cet effet favorable sur la mortalité n'a pas été confirmé par des essais randomisés contrôlés chez l'enfant [28], ni dans les grandes séries rétrospectives [6, 7, 28]. Les corticoïdes pourraient améliorer la FE ventriculaire gauche [28, 35, 36]. Pour démontrer cet effet, il est nécessaire de réaliser des études de meilleure qualité avec de plus grands effectifs. En pratique, l'intérêt des corticoïdes à la phase aiguë des formes graves de la maladie reste incertain et controversé.

5. Traitement antiviral

Il n'existe pas actuellement de données spécifiques au traitement antiviral en cas de myocardite. Lorsqu'une identification du virus a été obtenue avec certitude, il est possible de recourir aux molécules considérées comme actives sur le virus en cause.

Myocardite survenant dans le cadre du syndrome inflammatoire multisystémique en rapport avec la pandémie de COVID-19 due au SARS-CoV-2

La myocardite due au SARS-CoV-2 est une entité récemment décrite dans une étude multicentrique [10]. Elle atteint en majorité des enfants de 5 à 15 ans (âge médian 8 ans) avec les signes suivants : forte fièvre, asthénie, signes digestifs et respiratoires. Des signes suggestifs de la maladie de Kawasaki sont présents dans 40 % des cas. Les patients atteints de COVID-19 ont un syndrome inflammatoire intense. Chez 80 % des enfants, il existe des signes cardiovasculaires avec altération de la fonction ventriculaire de

degré variable. L'atteinte coronaire est présente dans 10 à 20 % des cas.

Près de la moitié des enfants hospitalisés ont eu besoin de médicaments vasoactifs, une ECMO a été pratiquée chez 4 % des patients et la mortalité a été de 2 % [10]. Les traitements par Ig et par corticostéroïdes sont largement utilisés, surtout en cas de pseudo-syndrome de Kawasaki. Le pronostic est bon avec, en général, une récupération cardiaque rapide et totale en quelques jours.

■ Conclusion

La myocardite virale de l'enfant représente un défi diagnostique dû à sa présentation initiale trompeuse et à sa rareté. Trop souvent, chez le nourrisson, le diagnostic est effectué au stade de l'insuffisance cardiaque grave, imposant une prise en charge urgente. Grâce aux mesures thérapeutiques conventionnelles effectuées en réanimation, la plupart des enfants récupèrent rapidement une bonne fonction cardiaque. L'assistance circulatoire mécanique est maintenant largement utilisée dans les myocardites avec bas débit cardiaque irréductible, permettant ainsi de diminuer la mortalité, jusque-là élevée, des formes fulminantes.

Beaucoup d'équipes proposent de lutter contre l'inflammation myocardique avec les corticoïdes et les immunoglobulines, en espérant un effet favorable sur la mortalité et la récupération de la fonction ventriculaire. Pour lever les incertitudes sur le réel effet de ces traitements encore débattu, des études randomisées contrôlées multicentriques à grande échelle devront être réalisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. POLLACK A, KONTOROVICH AR, FUSTER V *et al*. Viral myocarditis: diagnosis, treatment option, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12:670-680.
2. FREEDMAN SB, HALADYN JK, FLOH A *et al*. Pediatric myocarditis: emer-

gency department clinical findings and diagnosis evaluation. *Pediatrics*, 2007;120:1278-1285.

3. MATSUURA H, ICHIDA F, SAJI T *et al*. Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children- 2nd nationwide survey by japanese society of pediatric cardiology and cardiac surgery. *Circ J*, 2016;80:2362-1368.
4. TOWBIN JA, LOWE AM, COLAN SD *et al*. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006;296:1867-1876.
5. AROLA A, PIKKARAINEN E, SIPILÄ JO *et al*. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc*, 2017; 6:e005306.
6. KIM J, CHO MJ. Acute myocarditis in children: a 10-year nationwide study (2007-2016) based on the health insurance review and assessment service database in Korea. *Korean Circ J*, 2020; 50:1013-1022.
7. BUTTS RJ, BOYLE GJ, DESPHANDE SR *et al*. Characteristics of clinically diagnosed pediatric myocarditis in contemporary multicenter cohort. *Pediatr Cardiol*, 2017;38:1175-1182.
8. GHELANI SJ, SPAEDER MC, PASTOR W *et al*. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the united states, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012;5: 622-627.
9. BOWLES NE, NI J, KEARNEY DL *et al*. Myocarditis detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a Common Cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:466-472.
10. FELDSTEIN LR, ROSE EB, HORWITZ SM *et al*. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Eng J Med*, 2020;383:334-346.
11. RODRIGUEZ-GONZALEZ M, SANCHEZ-CODEZ MI, LUBIAN-GUTIERREZ M *et al*. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: a retrospective study. *World J Clin Cases*, 2019;7:548-561.
12. DURANI Y, EGAN M, BAFFA J *et al*. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*, 2009;27:942-947.
13. CHANG YJ, HSIAO HJ, HSIA SH *et al*. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One*, 2019; 14:e0214087.
14. SAJI T, MATSUURA H, HASEGAWA K *et al*. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J*, 2012;76:1222-1228.

POINTS FORTS

- La myocardite est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire de l'enfant.
- Les signes de l'invasion virale peuvent manquer ou évoquer une pathologie commune telle qu'une infection bénigne ORL ou pulmonaire, un état grippal ou une gastroentérite, d'où un risque d'errance et de retard diagnostique.
- L'atteinte cardiaque se révèle selon des modes différents en fonction de l'âge et de l'intensité de l'agression myocardique : douleur de type coronaire aiguë, insuffisance cardiaque aiguë, état de choc cardiogénique, trouble du rythme, mort subite.
- L'évolution est le plus souvent favorable grâce à l'efficacité des soins de réanimation, allant jusqu'à l'assistance circulatoire en cas d'état de choc, mais une myocardiopathie dilatée peut persister à long terme.
- L'intérêt thérapeutique des corticoïdes et des immunoglobulines reste débattu en l'absence d'études randomisées à grande échelle chez l'enfant.

Revue générale

15. WOLF AE, MARINO BS, CHAOUKI AS *et al.* Pediatric acute myocarditis: predicting hemodynamic compromise at presentation to health care. *Hospital Pediatrics*, 2019;9:455-459.
16. WILKINSON JD, LANDY DC, COLAN SD *et al.* The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*, 2010;6: 401-413.
17. AMABILE N, FRAISSE A, BOUVENOT J *et al.* Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart*, 2006;92:1269-1273.
18. BURNS KM, COTTENGIM C, DYKSTRA H *et al.* Epidemiology of sudden death in apopulation-based study of infants and children. *J Pediatr*, 2020;2:100023.
19. SACHDEVA S, SONG X, DHAM N *et al.* Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol*, 2015;115:499-504.
20. SHUBERT S, OPGEN-RHEIN B, BOEHNE M *et al.* Severe heart failure and the need for mechanical circulatory support and heart transplantation in pediatric patients with myocarditis: results from the prospective multicenter registry "MYKKE". *Pediatr Transplant*, 2019; 23:e13548.
21. BUTTO A, ROSSANO JW, NANDI D *et al.* Elevated troponin in the first 72 h of hospitalization for pediatric viral myocarditis is associated with ECMO: An analysis of the PHIS+ Database. *Pediatr Cardiol*, 2018;39:1139-1143.
22. MILLS KI, VINCENT JA, ZUCKERMAN WA *et al.* Is Endomyocardial biopsy a safe and useful procedure in children with suspected cardiomyopathy? *Pediatr Cardiol*, 2016;37:1200-1210.
23. RAIMONDI F, ISERIN F, RAISKY O *et al.* Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16:756-762.
24. OTHMAN HF, BYRNES J, ELSAMNY E *et al.* Impact of ventricular arrhythmias on outcomes in children with myocarditis. *Eur J Pediatr*, 2020;179:1779-1786.
25. DRUCKER NA, COLAN SD, LEWIS AB *et al.* Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*, 1994;89:252-257.
26. PRASAD AN, CHAUDHARY S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr*, 2014;51:583-584.
27. YEN CY, HUNG MC, WONG YC *et al.* Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2019;9:10459.
28. LI Y, YU Y, CHEN S *et al.* Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: a meta-analysis. *Front Pediatr*, 2019;7:1-8.
29. LIN MS, TSENG YH, CHEN MY *et al.* In-hospital and post-discharge outcomes of pediatric myocarditis underwent after high dose steroid or intravenous immunoglobulin therapy. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019;19:10.
30. HEIDENDAEL JF, DEN BOER S, WILDENBEEST JG *et al.* Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young*, 2018;28:46-54.
31. HUANG X, SUN Y, SU G *et al.* Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. A Meta-Analysis. *Int Heart J*, 2019;60:359-365.
32. KLUGMAN D, BERGER JT, SABLE CA *et al.* Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*, 2010;31:222-228.
33. CAMARGO PR, SNITCOWSKY R, DA LUZ PL *et al.* Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatr Cardiol*, 1995;16: 61-68.
34. LEE KJ, MCCRINDLE BW, BOHN DJ *et al.* Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart*, 1999;82:226-233.
35. CHEN HS, WANG W, WU SN *et al.* Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;18: CD004471.
36. AZIZ KU, PATEL N, SADULLAH T *et al.* Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young*, 2010; 20:509-515.

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

réalités

PÉDIATRIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

■ Revues générales

Diagnostic des infections pédiatriques à *Helicobacter pylori* par PCR dans les selles

RÉSUMÉ : Plusieurs kits de PCR en temps réel réalisés à partir des selles des patients ont été récemment mis sur le marché, permettant de diagnostiquer l'infection par *H. pylori* et de détecter sa résistance à la clarithromycine d'une manière non invasive. Certains de ces kits ont d'excellentes performances. Cette innovation va révolutionner le diagnostic des infections à *H. pylori*, particulièrement chez l'enfant, en permettant un traitement adapté à la résistance de la bactérie sans avoir recours à une technique invasive. La PCR à partir des selles sera particulièrement contributive quand l'endoscopie ne sera pas indiquée ou que les biopsies gastriques n'auront pas été réalisées spécifiquement pour l'envoi à un laboratoire spécialisé capable d'effectuer une culture et un antibiogramme et/ou une PCR.



N. SALHI¹, J. RAYMOND², C. BURUCOA³

¹ Service de pédiatrie, CH de NIORT,

² Laboratoire de bactériologie,

Hôpital du KREMLIN-BICÊTRE,

³ Laboratoire de bactériologie hygiène,
CHU de POITIERS.

■ En préambule

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est une bactérie spiralée microaérophile à Gram négatif colonisant les cryptes de la muqueuse gastrique des humains [1]. *H. pylori* ne possède pas de réservoir animal ni environnemental [2]. La transmission est interhumaine, essentiellement intrafamiliale, et s'effectue dans les premières années de la vie [2]. *H. pylori* infecte la moitié de la population mondiale, 30 % de la population française. La prévalence, faible chez les enfants, augmente avec l'âge (effet de cohorte). Elle est plus élevée chez les personnes originaires de pays en développement [2].

La majorité des personnes infectées présente une gastrite chronique, la plupart du temps asymptomatique. Seulement 5 à 10 % des personnes infectées vont développer, le plus souvent à l'âge adulte, un ulcère gastrique ou duodénal et 1 à 3 % un cancer gastrique (adénocarcinome ou lymphome du MALT) [1]. En France, cela représente chaque année

80 000 cas d'ulcères gastroduodénaux et 6 000 cancers gastriques (taux de survie à 5 ans de 20 %). *H. pylori* est reconnu comme carcinogène de classe 1 par l'Organisation mondiale de la santé ([OMS] 800 000 morts par cancer gastrique dans le monde chaque année). Les enfants et les adolescents développent rarement des complications de l'infection chronique par comparaison à l'adulte, et les indications de recherche et de traitement d'une infection à *H. pylori* sont restreintes à la rare maladie peptique de l'enfant [3].

Les traitements d'éradication de l'infection par *H. pylori* comprennent un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) associé à 2 ou 3 antibiotiques, choisis parmi la clarithromycine, l'amoxicilline, la lévofloxacine, le métronidazole, la tétracycline et la rifamycine. Le traitement guérit les ulcères gastroduodénaux et évite leurs récurrences, il prévient l'évolution vers l'adénocarcinome gastrique et guérit les lymphomes du MALT sans translocation associée [4]. En France, les indications de diagnostic

Revue générale

et de traitement des adultes sont bien encadrées par des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Pour les enfants, plusieurs recommandations ont déjà été publiées [5, 6].

Chez l'enfant, le diagnostic initial doit reposer sur l'endoscopie digestive haute avec prélèvement de biopsies gastriques antrales et fundiques. Il est en effet recommandé de tester systématiquement la susceptibilité aux antibiotiques des souches bactériennes avant le début de l'antibiothérapie afin de guider le choix des antibiotiques (antibiothérapie orientée). La détection des résistances ne pouvait se faire jusqu'à maintenant que par culture ou PCR à partir des biopsies gastriques prélevées au cours d'une endoscopie. En pratique, en l'absence de résistance à l'amoxicilline et en raison du manque de fiabilité de la détermination de la résistance au métronidazole, la détection de la résistance à la clarithromycine est le point clé du choix thérapeutique. Si la souche infectante est sensible à la clarithromycine, une trithérapie par IPP-amoxicilline-clarithromycine permet une éradication dans plus de 90 % des cas. Si la souche est résistante à la clarithromycine, on choisira une trithérapie par IPP-amoxicilline-métronidazole.

Résistance aux antibiotiques de *H. pylori*

La résistance aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'éradication est la première cause d'échec des traitements. La mauvaise observance en est la deuxième, elle est favorisée par les effets secondaires importants des associations d'antibiotiques.

Chez *H. pylori*, la résistance aux antibiotiques est due à des mutations dans les gènes codants pour les cibles des antibiotiques. De nombreuses mutations responsables de la résistance à la clarithromycine ont été décrites dans l'ADNr23S, à la lévofloxacine dans le gène

gyrA, à la tétracycline dans l'ADNr16S, à la rifamycine dans le gène *rpoB*, au métronidazole dans les gènes *rdxA* et *frxA*, à l'amoxicilline dans le gène de la PLP-1A. Les infections à *H. pylori* associent parfois plusieurs souches (infection multiple) ou une seule souche mais avec coexistence d'isolats sensibles et résistants aux antibiotiques (infection mixte) [7, 8].

La résistance de *H. pylori* aux antibiotiques n'a cessé de progresser depuis la découverte de cette bactérie en 1982. La résistance primaire (patients naïfs de traitement anti-*H. pylori*) atteint aujourd'hui en France 23 % pour la clarithromycine, 30 % pour le métronidazole et 5 % pour la lévofloxacine chez l'enfant (données personnelles). La résistance à la clarithromycine est généralement plus élevée chez les enfants, soumis à une plus forte pression de sélection par les macrolides que les adultes [8]. Cette augmentation de la prévalence de la résistance primaire de *H. pylori* a été responsable de l'augmentation des échecs thérapeutiques de la trithérapie (IPP-amoxicilline-clarithromycine) proposée comme traitement empirique de première ligne dès 1995 [4]. Depuis 10 ans, les consensus se sont adaptés à cette situation en proposant l'utilisation toujours empirique de quadrithérapies non bismuthées (IPP + 3 antibiotiques) ou bismuthée (IPP + bismuth et 2 antibiotiques) [4]. Cette escalade thérapeutique est vraisemblablement responsable de l'augmentation continue de la prévalence de la résistance aux antibiotiques de *H. pylori*.

En France, ce n'est qu'en 2017 qu'un traitement guidé par les résultats d'un antibiogramme réalisé sur la souche isolée par culture ou d'une PCR détectant les mutations responsables de la résistance à la clarithromycine a été recommandé par le Groupe d'études français des *Helicobacter* (GEFH) puis par la HAS [5]. Cette stratégie de traitement guidé nécessite la réalisation de biopsies gastriques, et la culture de cette bactérie de culture délicate et/ou d'une PCR en temps réel.

Cette stratégie est fortement freinée par le caractère invasif de la fibroscopie, la difficulté de la culture et le non-remboursement de la PCR.

Le diagnostic des infections à *Helicobacter pylori* chez l'enfant nécessite, plus que chez l'adulte, de pratiquer des examens invasifs reposant sur la pratique d'une endoscopie gastroduodénale et de biopsies gastriques [3]. Les recommandations européennes et américaines pédiatriques préconisent en effet de ne traiter une infection à *H. pylori* que sur documentation microbiologique de la sensibilité aux antibiotiques [6]. En France et dans de nombreux pays, la difficulté de l'accessibilité à la culture et à l'antibiogramme freine le recours à un traitement guidé. Il est fréquent que le diagnostic de l'infection à *H. pylori* soit obtenu par l'examen histologique sans que des biopsies aient été adressées à un laboratoire de bactériologie capable de réaliser un antibiogramme. Dans cette situation fréquente, un test non invasif permettant de confirmer l'infection et de détecter la résistance à la clarithromycine révolutionnerait la prise en charge des infections à *H. pylori* de l'enfant en permettant un traitement guidé.

PCR dans les selles pour la détection de l'infection à *H. pylori* et de sa résistance à la clarithromycine

Plusieurs kits de détection par PCR de *H. pylori* et des mutations qui confèrent la résistance à la clarithromycine ont été développés sur les selles, certains commercialisés [9-16]. Ces tests réalisent une étape d'extraction de l'ADN fécal puis une étape d'amplification/hybridation par PCR en temps réel multiplexée, ciblant un gène spécifique de *H. pylori* pour détecter l'infection et la résistance à la clarithromycine. Les résultats sont obtenus en moins de 6 heures.

Les performances (sensibilité, spécificité) de la détection de l'infection ont été

évaluées en prenant comme référence la culture associée à un autre test invasif (histologie, PCR, test rapide de l'uréase) pratiquée à partir des biopsies gastriques de patients adultes ou pédiatriques. Les performances de la détection de la résistance à la clarithromycine ont été évaluées en prenant comme référence l'antibiogramme par détermination de la concentration minimale inhibitrice des souches isolées en culture à partir des biopsies gastriques.

14 études ont été publiées dont 4 en population pédiatrique. Malgré des petits effectifs (23 à 294 patients) et des populations sélectionnées à forte prévalence de l'infection et de la résistance, elles rapportent des performances variables mais souvent excellentes, avec une sensibilité et une spécificité de détection de l'infection supérieures à 90 % pour 9/14 études. Les sensibilités et spécificités de détection de la résistance à la clarithromycine étaient > 90 % dans 7/11 études.

La dernière étude publiée en 2020 par notre équipe a été réalisée chez 1 086 patients adultes consécutifs inclus en multicentrique en France [16]. Elle a évalué les performances d'un kit récemment commercialisé: Amplidiag Helico ClariR. Elle rapporte d'excellentes performances de détection de l'infection (sensibilité 96 %, spécificité 99 %) et de détection de la résistance à la clarithromycine (sensibilité 100 %, spécificité 98 %), démontrant les qualités analytiques de cette technique de diagnostic non invasif. Elle démontre par ailleurs une très bonne adhésion des patients à la réalisation d'un auto-prélèvement au domicile à l'aide d'un kit de recueil des selles, constitué d'une nacelle en papier biodégradable à scotcher sur la cuvette des toilettes, d'un tube de conservation de l'ADN fécal (eNat, Copan) avec écouvillon permettant de prélever un peu de selles dans la nacelle. Le tube était adressé par courrier au laboratoire. L'adhésion à cet auto-prélèvement a été de 92 %, ce qui est exceptionnel pour un recueil de selles en France.

L'ensemble de ces publications souligne l'intérêt de la PCR de détection de *H. pylori* et de sa résistance à la clarithromycine à partir des selles. Les performances rapportées de ces tests sont excellentes. Elles doivent maintenant être confirmées en population pédiatrique. Ces très bonnes performances en font un outil diagnostique qui doit s'inscrire dans la stratégie de prise en charge

des infections à *H. pylori*, particulièrement chez l'enfant chez qui le caractère non invasif doit être privilégié. Cette technique devrait largement favoriser l'accès au traitement guidé dont la meilleure efficacité et l'intérêt médico-économique ont largement été démontrés.

Nous proposons en **figure 1** une stratégie de prise en charge des infections à

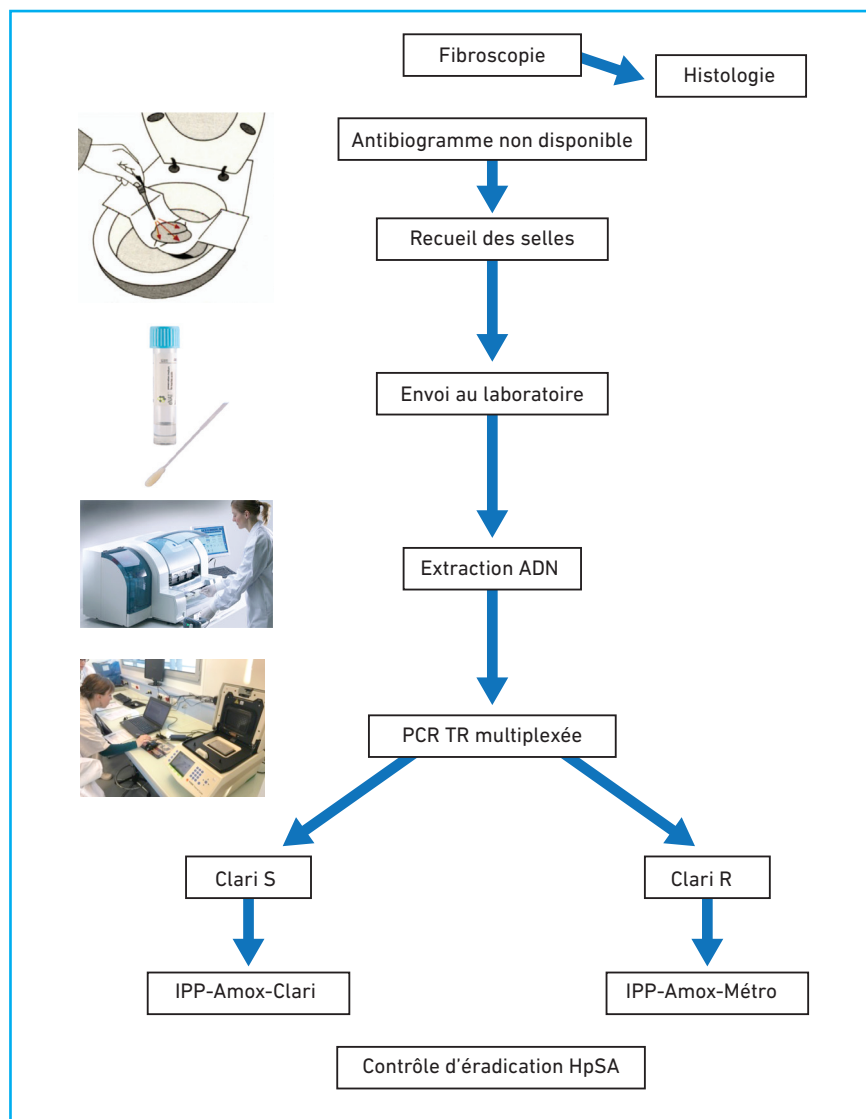


Fig. 1 : Proposition de stratégie thérapeutique des infections à *H. pylori* basée sur le test non invasif de la PCR dans les selles quand l'antibiogramme n'est pas disponible. Le recueil des selles se fait à domicile grâce à une nacelle jetable. Le prélèvement est acheminé au laboratoire par courrier à température ambiante en tube de conservation (ici eNat, Copan). L'extraction de l'ADN fécal peut être réalisée sur un automate (ici EasyMag, Biomérieux). La PCR est réalisée sur un appareil à PCR en temps réel (ici CFX96, BioRad). Amox: amoxicilline; Clari: clarithromycine; HpSA: recherche d'antigènes de *H. pylori* dans les selles; IPP: inhibiteur de la pompe à proton; Méto: métronidazole; R: résistant; S: sensible.

Revue générale

POINTS FORTS

- La PCR *Helicobacter* dans les selles permet de détecter à la fois l'infection et la résistance à la clarithromycine, avec d'excellentes performances.
- Elle permet de guider le traitement d'éradication selon les recommandations.
- Son caractère non invasif et la facilité à réaliser un auto-prélèvement par le patient ou sa famille confèrent une grande acceptabilité de ce test.

H. pylori particulièrement adaptée à l'enfant lorsque l'antibiogramme n'est pas disponible. Nous rappelons la nécessité absolue du contrôle d'éradication réalisé 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Chez l'enfant, la recherche d'antigènes de *H. pylori* dans les selles (HpSA) est particulièrement adaptée au contrôle d'éradication, avec de très bonnes performances [17, 18].

Conclusion

La PCR de détection de *H. pylori* et de sa résistance à la clarithromycine dans les selles est un test non invasif aux très bonnes performances et à l'excellente acceptabilité des patients. Plus facile à réaliser au laboratoire que la culture, il coûte moins de 50 € (dispositif de recueil des selles, envoi postal, extraction et PCR compris). Il devrait révolutionner la prise en charge des infections à *H. pylori* et particulièrement chez l'enfant, en permettant de guider le traitement d'éradication de manière non invasive et donc de pouvoir suivre les recommandations des sociétés savantes françaises et internationales.

BIBLIOGRAPHIE

1. SUERBAUM S, MICHETTI P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, 2002; 347:1175-1186.
2. BURUOCA C, AXON A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2017;22.
3. KALACH N, BONTEMS P, RAYMOND J. L'infection à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 2018;1:119-126.
4. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2017; 66:6-30.
5. LAMARQUE D, BURUOCA C, COURILLON-MALLET A *et al.* et le Groupe d'Études Français des *Helicobacter*. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hepato-Gastro Oncologie Digestive*, 2012;19:475-502.
6. Jones NL, Koletzko S, Goodman K *et al.*; ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:991-1003.
7. BEN MANSOUR K, FENDRI C, BATTIKH H *et al.* Multiple and mixed *Helicobacter pylori* infections: Comparison of two epidemiological situations in Tunisia and France. *Infect Genet Evol*, 2016;37: 43-48.
8. RAYMOND J, BURUOCA C, PIETRINI O *et al.* Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from French children: prevalence of the different mutations and coexistence of clones harboring two different mutations in the same biopsy. *Helicobacter*, 2007;12:157-163.
9. XIONG LJ, TONG Y, WANG Z *et al.* Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* by stool PCR in children: a comprehensive review of literature. *Helicobacter*, 2013;18:89-101.
10. BRENNAN DE, OMOROGBE J, HUSSEY M *et al.* Molecular detection of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in stool vs biopsy samples. *World J Gastroenterol*, 2016;22:9214-9221.
11. SUN L, TALARICO S, YAO L *et al.* Droplet digital PCR-based detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates reveals frequent heteroresistance. *J Clin Microbiol*, 2018;56: e00019-e00018.
12. ANGOL DC, OCAMA P, AYAZIKA KIRABO T *et al.* *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients in Uganda is highly resistant to clarithromycin and fluoroquinolones: results of the GenoType HelicoDR test directly applied on stool. *Biomed Res Int*, 2017;2017:5430723.
13. GIORGIO F, IERARDI E, SORRENTINO C *et al.* *Helicobacter pylori* DNA isolation in the stool: an essential pre-requisite for bacterial noninvasive molecular analysis. *Scand J Gastroenterol*, 2016;51:1429-1432.
14. BECKMAN E, SARACINO I, FIORINI G *et al.* A novel stool PCR test for *Helicobacter pylori* may predict clarithromycin resistance and eradication of infection at a high rate. *J Clin Microbiol*, 2017; 55:2400-2405.
15. BEER-DAVIDSON G, HINDIYEH M, MUHSEN K. Detection of *Helicobacter pylori* in stool samples of young children using real-time polymerase chain reaction. *Helicobacter*, 2018;23.
16. PICHON M, PICHARD B, BARRIOZ T *et al.* Diagnostic accuracy of a noninvasive test for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in stool by the amplidiag +ClariR real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*, 2020; 58:e01787-19.
17. KALACH N, GOSSET P, DEHECQ E *et al.* A one-step immune-chromatographic *Helicobacter pylori* stool antigen test for children was quick, consistent, reliable and specific. *J Acta Paediatr*, 2017;106:2025-2030.
18. MOUBRI M, BURUOCA C, KALACH N *et al.* Performances of the IDEIA HpStAR stool antigen test in detection of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication treatment in Algerian children. *J Trop Pediatr*, 2019;65:210-216.

C. Buruoca a souhaité apporté les précisions suivantes: la société Mobidiag a financé l'étude HepyStool dont C. Buruoca était l'investigateur principal et le CHU de Poitiers le promoteur. Le design, l'analyse et la publication des résultats de l'étude ont été réalisés de manière indépendante du fabricant. C. Buruoca n'a perçu aucun financement ni avantage personnel. N. Salhi et J. Raymond ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

Arthralgies : quand explorer ?

RÉSUMÉ : Les arthralgies chez l'enfant sont un symptôme pouvant se retrouver dans de nombreuses pathologies. Un interrogatoire minutieux permet d'orienter le diagnostic, avec notamment la recherche de signes cliniques généraux associés (fièvre, asthénie, perte de poids) ou encore l'horaire inflammatoire ou mécanique des arthralgies. L'examen clinique analyse la mobilité. Il recherche une douleur à la palpation, une déformation ou la présence d'un gonflement articulaire pouvant faire évoquer un épanchement intra-articulaire. Les examens d'imagerie ou biologiques sont à réaliser en fonction des éléments recueillis. Les diagnostics urgents à éliminer en priorité sont l'infection et les néoplasies.



C. BOROCOCCO, I. KONÉ-PAUT
Rhumatologie pédiatrique,
CHU Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les arthralgies sont un symptôme fréquent en consultation pédiatrique et peuvent s'associer à un grand nombre de pathologies. Il est par conséquent important de déterminer le contexte dans lequel ces douleurs s'inscrivent. En effet, les arthralgies pourront être tout à fait transitoires, en association avec un syndrome grippal, et resteront bénignes, ne nécessitant alors pas d'explorations. *A contrario*, ces douleurs pourront révéler un rhumatisme inflammatoire, une maladie constitutionnelle ou une hémopathie. Il est par conséquent important de mener un interrogatoire et un examen clinique précis permettant d'orienter le diagnostic et les examens complémentaires nécessaires.

■ L'interrogatoire

Celui-ci commence par faire préciser la localisation exacte des douleurs et l'intensité de ces dernières. La notion de traumatisme est à éliminer rapidement. Il est ensuite primordial de connaître la durée d'évolution de ces douleurs, la fréquence et l'horaire de celles-ci, les facteurs soulageants, les facteurs déclenchants et leur évolution dans le temps. Ainsi, les notions de réveil nocturne par les douleurs et de dérouillage matinal avec amélioration au cours

de la journée indiqueront une douleur d'horaire inflammatoire, alors que des douleurs aux mouvements, augmentant à l'effort ou la mobilisation indiqueront des douleurs d'horaire mécanique. Les douleurs pourront également être majorées ou soulagées par la position assise, la position debout statique ou certains mouvements.

Il est important d'étoffer au maximum l'interrogatoire pour définir ces arthralgies. Pour les plus petits, la notion de douleur peut être plus délicate à retrouver mais une boiterie ou une gêne peuvent être décrites par les parents. Il faut ensuite rechercher les signes locaux observés par les parents ou l'enfant comme un gonflement articulaire, une rougeur, une chaleur, une déformation ou une éruption cutanée en regard.

La présence de signes généraux associés aux arthralgies doit être recherchée comme une fièvre, une altération de l'état général, une perte de poids, une pâleur, des éruptions cutanées et des signes digestifs. L'effet des traitements sur les douleurs est un élément important pour s'orienter sur leur mécanisme. Enfin, la croissance staturo-pondérale, les antécédents médicaux personnels et familiaux sont renseignés avec notamment la recherche de rhumatismes

I Revues générales

inflammatoires intrafamiliaux, de psoriasis, de maladie auto-immune ou encore de maladie inflammatoire du tube digestif.

■ L'examen clinique

L'exploration des arthralgies commence toujours par l'observation du ou des membres touchés chez un enfant dévêtu. On peut, dans un premier temps, observer la mobilité spontanée et faire par exemple marcher ou jouer l'enfant pour comprendre sa gêne. Ce temps permet également d'observer un gonflement articulaire, la présence d'un érythème, d'une déformation, d'une attitude vicieuse ou d'une amyotrophie.

L'examen clinique doit ensuite tester la limitation des amplitudes articulaires et la douleur reproduite ou non à la mobilisation. Il est important de tester largement les articulations et pas uniquement celles localisées comme douloureuses au cours de l'interrogatoire car, bien souvent, des atteintes infracliniques et non décelées par le patient lui-même peuvent être présentes et modifier considérablement les possibles diagnostics. Ainsi, certaines douleurs articulaires peuvent refléter la projection d'une autre articulation touchée, comme les coxalgies qui peuvent se présenter comme des douleurs de genoux ou de cuisse. Une palpation des membres peut également permettre de différencier des myalgies ou des douleurs osseuses de vraies arthralgies. Un examen du rachis doit être associé, recherchant une scoliose, une asymétrie des membres ou encore une douleur à la palpation d'un corps vertébral.

Outre l'évaluation locomotrice, un examen clinique général doit bien sûr être réalisé avec notamment la recherche d'adénopathies, d'une hépatosplénomégalie pouvant faire évoquer une hémopathie, un examen cutané recherchant la présence d'une porte d'entrée infectieuse ou d'une éruption (purpura, psoriasis), un examen abdominal, un examen cardiovasculaire (pouls, souff-

fles), un examen pulmonaire ou encore neurologique.

Au sortir de ces deux temps, certains examens d'imagerie et biologiques peuvent être prescrits pour préciser le tableau en fonction de l'orientation diagnostique. Certains diagnostics nécessitant une prise en charge urgente et qui doivent être éliminés par les examens en priorité sont cependant à garder en tête.

■ Quelles étiologies rechercher ?

1. Les urgences

>>> Arthrite septique et ostéomyélite

L'infection ostéo-articulaire est l'urgence diagnostique. Elle peut toucher les enfants de tout âge et est la première cause d'arthrite chez les enfants hospitalisés. Les germes les plus fréquemment impliqués sont *Kingella kingae* et *Staphylococcus aureus* [1, 2].

Le tableau clinique classique est celui d'un enfant fébrile avec une articulation rouge, gonflée, douloureuse, une impotence fonctionnelle ou une douleur bien localisée osseuse avec possiblement des signes cutanés en regard et éventuellement une chaleur. Néanmoins, la clinique peut être beaucoup plus fruste, avec notamment des enfants sans fièvre et uniquement une douleur localisée, voire même sans signes cutanés en regard. Celle-ci peut alors facilement se confondre avec une fracture.

Devant une douleur localisée d'apparition aiguë sans notion de traumatisme, il est conseillé de faire réaliser rapidement une échographie (si gonflement d'une articulation, recherchant du liquide intra-articulaire), une radiographie du membre douloureux (pouvant retrouver des signes d'infection osseuse ancienne évoluant à bas bruit ou un trait de fracture sur traumatisme passé inaperçu) et un bilan sanguin avec une numération formule sanguine (NFS), une CRP et une

vitesse de sédimentation (permettant de rechercher un syndrome inflammatoire). Si le diagnostic ne fait que peu de doute (tableau classique), une prise en charge hospitalière en urgence est alors conseillée pour la mise en place d'une antibiothérapie et la réalisation de prélèvements bactériologiques, voire même d'un lavement de l'articulation en cas d'arthrite septique.

>>> Hémopathies ou atteintes tumorales

Il s'agit de la 2^e urgence diagnostique devant des arthralgies. Il est donc important de recueillir des informations sur le contexte d'apparition des douleurs. Les arthralgies sont alors plutôt localisées, d'apparition subaiguë, associées à une altération de l'état général, éventuellement d'une fébricule, d'un purpura ou d'un syndrome lymphoprolifératif. Dès l'existence d'un signe extra-osseux associé, un bilan sanguin avec recherche de cytopénie et de syndrome inflammatoire s'impose. La radiographie aide au diagnostic, permettant de visualiser une lésion, par exemple, avec anomalie de la corticale osseuse en cas de tumeur osseuse ou encore des bandes blanches métaphysaires dans les hémopathies.

2. Les autres étiologies

Les autres causes d'arthralgies sont nombreuses. Nous n'évoquerons ici qu'une liste non exhaustive.

>>> Arthrites réactionnelles

Beaucoup d'infections, notamment virales, chez l'enfant peuvent provoquer une arthrite réactionnelle. Ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination et une surveillance rapprochée doit être effectuée. Ces arthrites réactionnelles se définissent par un tableau viral associé au moment de l'apparition ou dans les jours précédents des arthralgies. En cas de présence de fièvre et si l'atteinte est mono-articulaire, une arthrite septique est à considérer jusqu'à preuve du contraire. Celles-ci ont lieu le plus

souvent après un épisode infectieux (ORL, VZV...). Ces épisodes doivent par définition durer moins de 6 semaines. En cas de persistance, un rhumatisme inflammatoire est à envisager.

Un examen biologique à la recherche d'un syndrome inflammatoire sous-jacent est intéressant, notamment pour éliminer une infection active. L'échographie permet également d'objectiver un épanchement. La recherche du virus causal n'est pas nécessaire en l'absence d'inquiétude autre.

>>> Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

L'arthrite juvénile idiopathique est définie par la présence d'une arthrite chez un enfant avant 16 ans sans autre cause retrouvée, d'une durée d'au moins 6 semaines. Il s'agit d'un groupe de maladies hétérogènes avec actuellement, selon les critères de l'*International League of Associations for Rheumatology*, 7 sous-types [3, 4]:

- les AJI oligoarticulaires (30-60 % des cas);
- les AJI polyarticulaires avec facteur rhumatoïde (FR) positif (3-7 %);
- les AJI polyarticulaires avec FR négatif (10-25 %);
- les AJI psoriasiques (3-10 %);
- les AJI liées aux enthèses (5-10 %);
- les AJI systémiques (5-15 %);
- les AJI indifférenciées (10-25 %) [5].

On estime l'incidence en Europe à 8,2 cas pour 100 000 habitants et la prévalence à 70,2 cas pour 100 000 habitants [6]. L'arthrite juvénile idiopathique peut toucher les enfants de tout âge, de 15 mois à 16 ans. Des diagnostics plus précoces peuvent être faits mais sont extrêmement rares. Classiquement, les enfants présentent des douleurs inflammatoires avec un dérouillage matinal, un gonflement articulaire est objectivé (**fig. 1**). Ces arthrites peuvent toucher une ou plusieurs articulations. Dans le cadre de l'AJI systémique, une fièvre prolongée est associée à des adénopathies et une éruption cutanée. Selon le sous-

type suspecté, un dosage de la CRP, de la vitesse de sédimentation, des facteurs anti-nucléaires, du facteur rhumatoïde, des anticorps anti-peptides citrullinés ou le typage HLAB27 peut être une aide au diagnostic. Une arthrite étant définie par la présence d'un épanchement intra-articulaire et pour affiner l'examen clinique, l'échographie articulaire permet de confirmer ou non l'impression clinique en cas de doute (**fig. 2**).

Les arthrites juvéniles idiopathiques sont associées à un risque augmenté d'uvéïte, notamment les formes les plus courantes d'arthrites oligoarticulaires. Ces uvéïtes ne sont pas nécessairement visibles à l'œil nu, il est donc important

de faire consulter un ophtalmologue systématiquement à l'enfant à la recherche d'une uvéïte dite "à œil blanc" lorsque le diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique est évoqué.

>>> Arthralgies associées aux maladies inflammatoires

Des arthralgies peuvent être le premier symptôme émergeant d'une maladie systémique. Il est donc important de chercher les symptômes associés comme un rash malaire ou une alopecie, pouvant par exemple faire évoquer un lupus ou une connectivite. Le bilan biologique avec la recherche de syndrome inflammatoire, de la vitesse de sédimentation



Fig. 1 : Arthrite du genou gauche et dactylite du 3^e orteil chez une patiente de 18 mois au diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique.

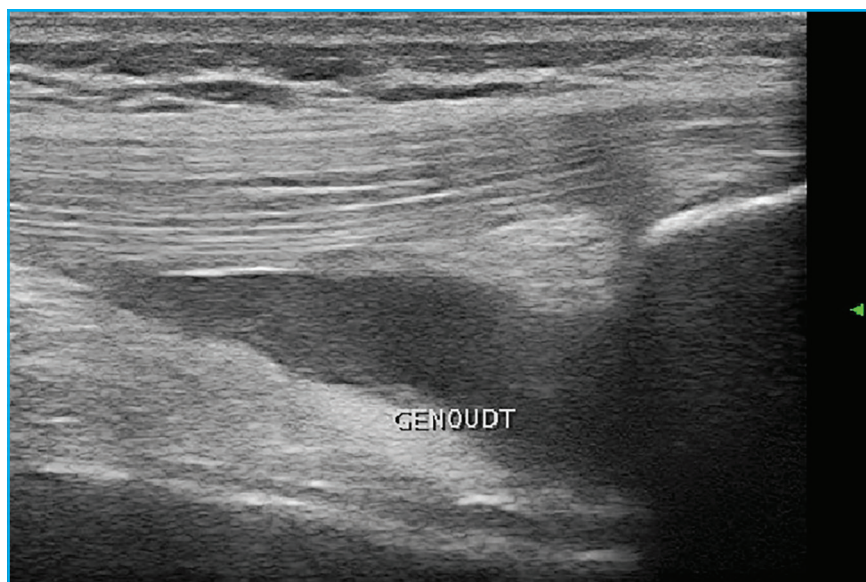


Fig. 2 : Échographie d'un épanchement intra-articulaire du genou droit chez une enfant de 11 ans suivie pour une arthrite juvénile idiopathique.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les deux diagnostics d'urgence sont l'arthrite septique ou l'ostéomyélite infectieuse et l'atteinte osseuse d'une hémopathie ou d'une néoplasie.
- La recherche de signes associés est primordiale : altération de l'état général, amaigrissement, fièvre.
- L'horaire mécanique ou inflammatoire des douleurs est un des premiers critères à renseigner.
- Un examen clinique rhumatologique mais également général est indispensable devant toute arthralgie.

et d'une auto-immunité (facteur anti-nucléaire, anticorps anti-ADN natif et antinucléaires solubles) est alors intéressant. D'autres diagnostics inflammatoires sont également à prendre en compte devant des arthralgies comme la sarcoïdose, l'ostéite chronique multifocale récurrente, les maladies inflammatoires du tube digestif ou encore les maladies auto-inflammatoires.

>>> Arthrite de Lyme

Des arthralgies sont retrouvées dans 50-70 % des cas au temps précoce de la borréliose de Lyme. L'arthrite de Lyme apparaît, elle, de quelques semaines à 2 ans après la morsure de tique. Elle touche plus généralement une seule articulation, classiquement le genou, et peut être oligoarticulaire dans de rares cas [7]. L'arthrite de Lyme est classiquement indolente, comme les arthrites des rhumatismes inflammatoires. Il est par conséquent important de rechercher, devant toute arthrite notamment du genou, des éléments pouvant faire évoquer une borréliose de Lyme : morsure de tique, érythème migrant, fièvre.

Un test sérologique avec une stratégie en deux temps doit être réalisé : dans un premier temps, une sérologie de type ELISA puis, en cas de positivité, un deuxième test de confirmation est à demander par *western blot* pour augmenter la spécifi-

cité [8]. La sensibilité de ces tests dans les manifestations articulaires de la borréliose de Lyme est proche de 100 % [9]. Par la suite, une PCR sur le liquide intra-articulaire peut être réalisée.

>>> Arthralgies mécaniques

De nombreuses causes mécaniques peuvent provoquer des douleurs articulaires. Les examens doivent alors être orientés selon la zone douloureuse. Les radiographies centrées sur la zone douloureuse restent l'examen de première intention à réaliser. Celles-ci permettent de déceler, par exemple, une ostéochondrite (hanche, talus, tubérosité tibiale antérieure, calcanéum...), une épiphysiolyse de hanche ou une exostose douloureuse (**fig. 3**). En cas de normalité de celles-ci, une exploration par des échographies ou bien une IRM est alors à considérer, permettant ainsi de déceler d'autres pathologies comme des lésions méniscales ou des dystrophies synoviales (synovite villonodulaire, hémangiome synovial ou kyste). Enfin, le scanner peut être intéressant dans quelques cas comme pour la recherche d'ostéome ostéoïde.

>>> Arthralgies métaboliques et hématologiques

Des arthralgies peuvent également être retrouvées dans des maladies métaboliques, notamment les maladies lyso-

somales comme la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry ou encore les mucopolysaccharides [10, 11]. Certaines maladies hématologiques comme l'hémophilie ou encore la drépanocytose peuvent également donner des arthrites et arthralgies [12]. Le contexte clinique est alors particulier et une recherche spécifique de cette maladie est à faire.

>>> Syndrome d'hyperlaxité articulaire

L'hyperlaxité articulaire peut provoquer des arthralgies par des microtraumatismes répétés sur l'instabilité de l'articulation. Ces hyperlaxités peuvent être retrouvées de manière isolée ou bien s'intégrer dans différents syndromes comme dans le syndrome de Marfan, le syndrome de Down ou encore le syndrome d'Ehler-Danlos. L'hyperlaxité est à tester par le score clinique de Beighton, qui est positif pour un score $\geq 6/9$ chez les enfants prépubères et $\geq 5/9$ pour les enfants pubères [13, 14].

En cas d'hyperlaxité avérée, la recherche d'autres arguments pouvant faire évoquer une atteinte syndromique doit être réalisée comme : des troubles de la cicatrisation, une hyperextensibilité cutanée, des anomalies cardiaques (anomalie de la valve mitrale, de l'aorte...), des

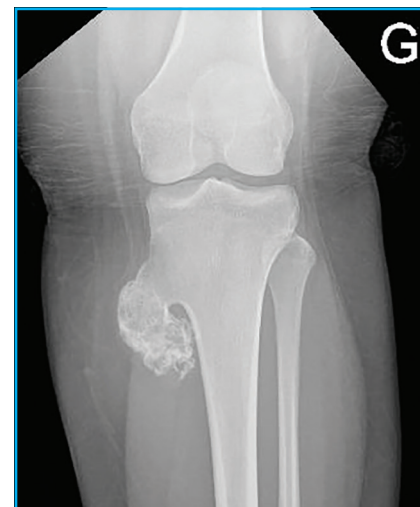


Fig. 3 : Radiographie d'une exostose tibiale proximale chez une adolescente de 16 ans avec douleur mécanique du genou.

hernies abdominales, etc. Des explorations supplémentaires sont alors nécessaires en fonction du contexte global [15]. En cas d'absence d'autres anomalies, des radiographies simples peuvent être demandées en fonction de la clinique puis une prise en charge principalement en kinésithérapie est à débiter.

>>> Arthralgies fonctionnelles

Il est fréquent de ne pas retrouver de substrat organique à des arthralgies (souvent alors d'horaire mécanique). Il est néanmoins important de bien étayer auparavant l'absence d'anomalie en explorant les douleurs guidées par la clinique: bilan biologique et bilan d'imagerie. La prise en charge repose alors essentiellement sur la kinésithérapie et le maintien de l'activité physique.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUPIAIS C, ILHARREBORDE B, DOIT C *et al.* Aetiology of arthritis in hospitalised children: an observational study. *Arch Dis Child*, 2015;100:742-747.
2. SAAVEDRA-LOZANO J, FALUP-PECURARIU O, FAUST SN *et al.* Bone and Joint Infections. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36: 788-799.
3. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004;31:390-392.
4. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, BAUM J *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*, 1998; 25:1991-1994.
5. RUPERTO N, MARTINI A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018;2:360-370.
6. THIERRY S, FAUTREL B, LEMELLE I *et al.* Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 2014;81:112-117.
7. FIGONI J, CHIROUZE C, HANSMANN Y *et al.* Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect*, 2019;49:318-334.
8. JAULHAC B, SAUNIER A, CAUMES E *et al.* Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*, 2019;49: 335-346.
9. GRILLON A, SCHERLINGER M, BOYER P-H *et al.* Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2019;48: 1105-1112.
10. LIDOVE O, ZELLER V, CHICHEPORTICHE V *et al.* Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine*, 2016;83:421-426.
11. JAMES RA, SINGH-GREWAL D, LEE S-J *et al.*, Australian Paediatric Rheumatology Group. Lysosomal storage disorders: A review of the musculoskeletal features. *J Paediatr Child Health*, 2016; 52:262-271.
12. MORAIS SA, DU PREEZ HE, AKHTAR MR *et al.* Musculoskeletal complications of haematological disease. *Rheumatology*, 2016;55:968-981.
13. BEIGHTON PH, HORAN FT. Dominant inheritance in familial generalised articular hypermobility. *J Bone Joint Surg Br*, 1970;52:145-147.
14. MALFAIT F, FRANCOMANO C, BYERS P *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2017; 175:8-26.
15. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/oscar_pnds_sed_nv_vdef_2020jlv2.pdf [cité 17 sept 2020].

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

I Revues générales

Chicha, cigarette électronique et cannabis

RÉSUMÉ : Si la cigarette semble être en déclin depuis quelques années, d'autres formes de tabagisme apparaissent plus fréquentes chez les jeunes, comme la chicha ou la cigarette électronique. Relativement peu étudiées jusqu'à présent, ces pratiques suscitent un intérêt compte tenu des conséquences potentielles qu'elles auraient, particulièrement sur une population vulnérable comme les jeunes. De même le cannabis, en raison de la modification importante de sa composition, présente une dangerosité plus élevée qu'auparavant.

La connaissance des données actuelles concernant ces produits permet de sensibiliser au mieux les jeunes ayant souvent des croyances erronées au sujet de ces substances et pratiques.



G. LAFAYE

Psychiatre addictologue, SAINT-MANDÉ.

Période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, l'adolescence est un moment propice aux initiations, dont la consommation de substances psychoactives (SPA) fait partie. Pour la plupart des adolescents, ces consommations ne signeront pas un phénomène pathologique et diminueront spontanément à l'entrée dans la vie adulte. Mais pour d'autres, elles deviendront plus régulières, pouvant ainsi être à l'origine de conséquences très dommageables, tant sur le plan sanitaire que social. Si le tabac, avec les cigarettes manufacturées, reste le produit le plus consommé en France, la chicha ainsi que la cigarette électronique représentent des pratiques fréquentes chez les adolescents et souvent minimisées. Le cannabis est quant à lui la substance illicite inhalée la plus consommée chez les jeunes, avec de nombreux effets délétères possibles.

Mais si la consommation de ces substances comporte de réels risques, beaucoup de jeunes sont mal informés et ont des croyances erronées concernant leur dangerosité. Ainsi, informer sur les produits et leurs conséquences potentielles est donc primordial afin de réduire les consommations et les risques qui y sont

liés. L'évaluation de ces usages et le repérage précoce des conséquences sont également indispensables afin de proposer des prises en charge rapides et adaptées si nécessaire. Si cet article n'a pas pour objectif d'être exhaustif, il pointe certains éléments à connaître afin de sensibiliser au mieux cette population adolescente.

Données épidémiologiques en France

1. Tabac, chicha et cigarette électronique [1]

Les dernières études épidémiologiques en France ont mis en évidence un net recul du tabagisme adolescent. Les résultats de l'enquête ESCAPAD ont montré qu'en 2017, 6 jeunes de 17 ans sur 10 (59 %) déclaraient avoir fumé une cigarette au cours de leur vie, soit une baisse de 9 points par rapport à 2014. On retrouve la même tendance pour le tabagisme quotidien qui baisse respectivement de 32 à 25 % entre 2014 et 2017, atteignant son niveau le plus bas depuis 2000. L'expérimentation est plus fréquente chez les filles alors que le nombre de fumeurs quotidiens est plus important

chez les garçons. Une variable importante à prendre en compte est la situation scolaire. En effet, le tabagisme quotidien est de 57 % chez les jeunes sortis du système scolaire et de 47 % parmi les apprentis, alors qu'il est de 22 % chez les lycéens.

Mais si le tabagisme "classique" est en recul, il est important de prendre en compte les autres formes actuelles de tabagisme à savoir la chicha et la cigarette électronique. En 2017, 2/3 des jeunes (67 %) ont expérimenté du tabac, que ce soit avec une cigarette ou une chicha, contre 77 % en 2014.

Environ 50 % des jeunes de 17 ans ont déjà essayé la chicha (recul de 15 points par rapport à 2014). Sa consommation est rarement exclusive et s'associe généralement à celle de la cigarette. En effet, seuls 7,7 % des jeunes de 17 ans ont expérimenté la chicha sans avoir fumé de cigarette, selon les résultats de cette même enquête.

Enfin, la cigarette électronique demeure occasionnelle : 35 % des expérimentateurs se sont contentés d'essayer, préférentiellement chez les filles (40 vs 30 % chez les garçons). L'usage dans le mois a également diminué de 5 points par rapport à 2014 et le vapotage quotidien reste très faible (1,9 %).

2. Cannabis [2]

Le cannabis est la substance inhalée illicite la plus consommée chez les adolescents, avec une initiation précoce vers l'âge de 15 ans (âge moyen de 15,3 ans en 2017). Si l'image du tabac a beaucoup changé ces dernières années, celle du cannabis en revanche est plutôt valorisée.

Selon l'enquête ESCAPAD, 39 % des adolescents en 2017 avaient expérimenté le cannabis, résultat en baisse de 9 points par rapport à 2014. L'usage dans l'année est passé de 38 à 31 %. En revanche, l'usage régulier, soit la consommation de cannabis au moins 10 fois dans le mois,

a subi une baisse moins franche, passant de 9,2 à 7,2 %. Comme pour le tabac, la consommation régulière de cannabis concerne préférentiellement les garçons : 4,5 % chez les filles vs 9,7 % chez les garçons.

L'usage problématique de cannabis peut être évalué grâce au questionnaire *Cannabis Abuse Screening Test* (**tableau I**). En 2017, 25 % des usagers dans l'année présenteraient un risque élevé de consommation problématique, proportion en hausse puisqu'elle était de 22 % en 2014. Globalement à 17 ans, 7,4 % des jeunes présentent un risque d'usage problématique de cannabis, soit 60 000 jeunes environ. Encore une fois, la situation scolaire est à prendre en compte puisque les usages réguliers sont beaucoup plus importants chez les jeunes sortis du système scolaire (21 %) et les apprentis (14 %) comparativement aux lycéens (6 %).

Les cannabinoïdes de synthèse, appartenant à la famille des nouveaux produits de synthèse (NPS), présentent un niveau d'expérimentation similaire à celui de l'héroïne. Ils concerneraient plutôt les tranches d'âge plus élevées (4,3 % des 18-34 ans) et préférentiellement les hommes. Concernant les jeunes de 17 ans, 4 % ont déclaré "avoir déjà

consommé un produit imitant les effets d'une drogue". Pour la grande majorité, il s'agirait des cannabinoïdes de synthèse.

■ Chicha

Hormis en cigarettes, le tabac peut être fumé à l'aide d'une chicha ou d'une pipe à eau. Leur utilisation est vouée à expérimenter une autre façon de fumer du tabac, le principe étant de distiller du tabac au moyen de la combustion de charbon. Le fumeur aspire dans un tuyau créant une dépression dans un récipient rempli d'eau et provoquant une aspiration d'air au niveau du charbon. L'air, chauffé par le charbon incandescent, extrait les constituants du tabac. Normalement, il n'y a pas de combustion du tabac. Les gaz aspirés par le fumeur subissent un refroidissement. La chicha (ou narguilé) et les pipes à eau ont la même fonction initiale mais leur utilisation diffère sensiblement, principalement dans le mode de tirage dû à la largeur et la longueur des tubes qui peuvent varier.

Les études concernant ce mode de consommation sont encore peu nombreuses. Il est difficile d'estimer les prévalences de consommation et les conséquences de ce type de tabagisme,

Concernant votre consommation de cannabis au cours de votre vie :		
1 – Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?	Oui	Non
2 – Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	Oui	Non
3 – Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?	Oui	Non
4 – Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	Oui	Non
5 – Avez-vous déjà essayer de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?	Oui	Non
6 – Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ?	Oui	Non

Tableau I : CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*; d'après Legleye S, Karila L, Beck F *et al.* Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *J Subst Use*, 2007;12:233-242). Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation.

I Revues générales

notamment en raison d'outils d'estimation peu précis et souvent des renseignements hétérogènes recueillis par rapport à la consommation de cigarettes [3]. Contrairement aux représentations qu'en ont les consommateurs, la chicha serait associée aux mêmes complications que le tabac [4], pourtant, les usagers considèrent souvent cette modalité de fumer du tabac comme moins nocive que les cigarettes [5]. Les raisons de cette perception sont multiples : la chicha est associée à un moment convivial avec un aspect de socialisation important, un temps de relaxation, de plaisir et de divertissement [5]. Ces aspects ne sont pas au premier plan pour les jeunes fumant des cigarettes (**encadré**).

Chez les adultes, les taux de prévalence sont plus élevés dans les pays de la

Méditerranée orientale. En revanche, ils seraient similaires dans ces régions du monde et en Europe au sein des populations plus jeunes. Des données récentes seraient en faveur d'une augmentation de la prévalence de ces pratiques puisque la chicha serait le 2^e type de tabac utilisé après les cigarettes [3, 6], ce qui en fait un sujet de préoccupation en termes de santé publique concernant des populations vulnérables comme les jeunes. La consommation quotidienne reste en revanche rare, aux alentours de 1 % [3].

Il est difficile d'établir des comparaisons directes entre la chicha et les cigarettes en raison de différences importantes entre les habitudes et les pratiques de consommations. Concernant la chicha, une séance durerait environ 45 min alors

que fumer une cigarette ne prend que quelques minutes. Un fumeur de cigarettes peut consommer 15 à 25 cigarettes par jour, alors qu'un consommateur fréquent de chicha fumera 3 à 6 bols de tabac par jour. Il y a environ 1 g de tabac dans une cigarette et il faut 10 à 20 g de produit composé d'un mélange de tabac (environ 30 %) et de mélasse aromatisée avec des choix très variés (70 %) pour un bol de chicha.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que l'inhalation de fumée lors d'une session de chicha était équivalente à 100 à 200 fois la quantité consommée avec une cigarette [7]. D'autres études sont en faveur de quantités équivalentes plus faibles, soit environ 50 fois plus de fumée qu'avec une cigarette. Ce qui est déterminant semble être la fréquence d'inhalation, associée à l'expérience antérieure [7]. L'hétérogénéité de ces résultats est vraisemblablement liée au fait qu'il y a une variabilité importante dans la façon de fumer la chicha en fonction de son expérience, de la fréquence et de la profondeur d'inhalation ainsi que de l'intervalle entre les bouffées.

La toxicité de la chicha est en grande partie liée à l'inhalation importante de substances toxiques, comme dans la fumée de cigarette. En effet, la fumée inhalée contient de nombreux toxiques tels que des goudrons, de la nicotine, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures [8]... Certaines études relèvent notamment la toxicité du monoxyde de carbone et du charbon de bois [8]. L'inhalation de ces substances toxiques peut varier en fonction du type de tabac utilisé, des additifs ou encore de la conception de la conduite à eau, mais est importante comparativement à une cigarette.

L'inhalation de nicotine serait plus faible pendant une séance de chicha par rapport à une cigarette, sans pour autant rendre moins addictif ce mode de consommation. En effet, chaque séance serait associée à l'inhalation

Enquête ARAMIS (Attitudes, Représentations, Aspirations et Motivations lors de l'Initiation aux Substances psychoactives), OFDT, Ivana Obradovic

Enquête qualitative explorant les déterminants de la consommation de substances psychoactives (SPA) chez les adolescents.

Le tabac, l'alcool et le cannabis sont les trois SPA les plus consommées.

Accessibilité importante de ces SPA pourtant interdites :

- omniprésence du tabac, de l'alcool et du cannabis dans l'espace public ;
- renforcement de l'acceptabilité des consommations.

Initiations plus comme une conformation sociale qu'une transgression :

- motivée par une incitation sociale et une curiosité ;
- 1^{er} contact avec la cigarette, entre 9 et 16 ans, correspondant au sentiment d'une nécessité sociale : initiation souvent avec des pairs et éloignée du milieu familial plutôt vécue comme un rite de passage obligé, malgré une connotation plutôt négative associée au tabac (odeur, goût, conséquences somatiques...) ; en ressort souvent des impressions négatives ;
- premières impressions associées aux consommations de cannabis, initié entre 10 et 17 ans, plutôt positives, surtout concernant l'herbe ; goût et effets de cette SPA sont comparés spontanément à ceux du tabac auxquels ils sont préférés.

Consommation régulière davantage liée à l'apprentissage et au fait d'apprécier les effets d'un produit. Grande variété de motivations d'usage, en fonction des produits mais également du contexte :

- la consommation régulière de **tabac** est souvent décrite comme "réconfortante" : cigarettes rituelles, rôle transitionnel du tabac. En revanche, la cigarette "plaisir" n'est pas forcément au premier plan dans les récits ;
- les motivations à consommer régulièrement du **cannabis** semblent plus variées tant les contextes et modalités d'usage sont différents : en solitaire ou en groupe, recherche de plaisir ou plutôt d'apaisement, distraction, gestion de l'ennui ou fonction stimulante... Les produits consommés et leur façon de les consommer rajoutent encore à cette variété : herbe, résine, cannabinoïdes de synthèse ; joints, bangs...

de 2-3 cigarettes de nicotine. Certains travaux ont montré que les niveaux de nicotine dans le sang après une session de chicha étaient similaires à celui d'une personne ayant une habitude de 10 cigarettes par jour [8]. Ainsi, même avec une utilisation occasionnelle, il existe un risque non négligeable de développer une addiction au tabac, particulièrement au sein de populations vulnérables telles que les jeunes [8].

Si les études récentes tendent à montrer une prévalence de consommation de la chicha chez les jeunes non négligeable et en augmentation, avec des complications similaires à celles engendrées par le tabagisme classique, il n'existe pas de législation spécifique à l'heure actuelle. Sa consommation est réglementée de la même manière que les autres produits du tabac.

■ E-cigarette

Le paysage des produits du tabac a considérablement changé au cours de la dernière décennie avec l'émergence des produits de vapotage [9]. Le vapotage est l'aérosolisation induite par la chaleur, sans combustion, d'un liquide à l'aide d'un appareil alimenté par une batterie.

Alors que l'on constate une baisse de l'acceptation sociale du tabagisme, la cigarette électronique est associée à une opinion favorable du public. Celle-ci est sous-tendue par de nombreuses croyances, notamment que cette modalité de consommation présente peu ou pas de risques. Elle est d'ailleurs commercialisée comme une alternative plus saine au tabac et un moyen d'aide à l'arrêt de celui-ci. Ces perceptions ne sont pourtant pas soutenues par des travaux scientifiques puisque les conséquences de la cigarette électronique à long terme sont encore mal connues [10].

Depuis 2011, des études ont montré une augmentation notable de la prévalence de l'utilisation de la cigarette électro-

nique, notamment auprès des jeunes. Selon l'étude américaine de Jamal *et al.* en 2017 [11], la prévalence de la consommation de cigarette électronique au cours des 30 derniers jours parmi des élèves du secondaire aurait plus que triplé en 2015, passant de 1,5 à 16 %. Les chiffres se seraient stabilisés depuis. Cette augmentation chez les adolescents a été constatée dans de nombreux pays, dépassant même parfois le tabagisme conventionnel comme aux États-Unis [12].

La prolifération des produits de vapotage a contribué à une culture du vapotage chez les adolescents, la cigarette électronique étant perçue comme un produit populaire et un comportement tendance. Il existe de nombreux arômes dont l'objectif est de plaire à un marché plus jeune. La bonne acceptabilité de ce produit ainsi que son accessibilité ont influencé ces niveaux de consommation [13].

Ainsi, la fréquence d'utilisation de ces produits de vapotage soulève d'importantes préoccupations, en particulier auprès des adolescents. La communauté scientifique est notamment divisée sur le fait que la cigarette électronique peut conduire à l'initiation et/ou au maintien d'un tabagisme classique et d'autres comportements problématiques. La littérature récente suggère que l'utilisation de la cigarette électronique par des adolescents naïfs de tabac serait un prédicteur important de l'utilisation plus régulière de moyens de vapotage. Elle serait également associée à une transition vers le tabagisme chez les adolescents [14], mais également à un risque de développer plus fréquemment une addiction au tabac et plus importante [15].

Les facteurs de risque de vapoter seraient en partie communs avec le tabac. Un niveau plus élevé de participation parentale, une surveillance et des attentes plus importantes seraient associés à une moindre probabilité d'être expérimentateur [16]. Le passage du collège au lycée est associé à une augmentation exponen-

tielle de consommation de cigarettes et du vapotage au début du secondaire [11], les mauvais résultats scolaires étant un facteur de risque supplémentaire. Sur un plan individuel, des traits de personnalité tels que la recherche de sensations seraient associés à des consommations plus fréquentes, alors que des affects positifs seraient protecteurs [16].

Enfin, le vapotage peut représenter pour les adolescents un moyen sûr de consommer d'autres substances telles que le cannabis [9]. L'augmentation de la popularité du vapotage a contribué à développer une composante de vapotage dans l'industrie de cette substance illicite [17]. Plusieurs travaux ont examiné l'association entre l'utilisation de la cigarette électronique, la consommation de tabac et de cannabis. Ces études mettent en évidence un gradient de risque séquentiel quant à la consommation de cannabis. La cigarette électronique est associée à un risque plus important d'expérimenter et de consommer du cannabis. Ce risque est majoré en cas de tabagisme classique. Il est d'autant plus important quand les jeunes consomment du tabac et utilisent la cigarette électronique [9].

De plus les produits utilisés pour vaporiser du cannabis (végétal ou synthétique) sont généralement très concentrés, présentant des taux très élevés de tétrahydrocannabinol (THC). Par le biais d'un effet de renforcement plus important lié au dosage des substances, le risque de développer un usage problématique est augmenté [18].

Durant l'année 2019, des lésions pulmonaires liées au vapotage ont été recensées [17]. Ces complications semblaient survenir dans les 90 jours suivant la consommation et pouvaient s'avérer potentiellement graves. Un large éventail de pneumonies a été décrit, dont les causes ne sont toujours pas claires [17]. Il n'a en effet pas été possible de déterminer si ces complications étaient en lien avec les complications intrinsèques des

Revue générale

substances inhalées ou plutôt liées à un contaminant (nicotine, tétrahydrocannabinol, cannabidiol [CBD], substances pharmacologiquement inactives telles que des arômes...). L'absence de réglementation concernant le vapotage et une hétérogénéité importante au niveau de la fabrication ont également compliqué les études de causalité. Dans les différents cas relatés de ces pneumonies, le cannabis était fréquemment impliqué [17].

Cannabis

La consommation de cannabis à l'adolescence est fréquente voire banale. L'attitude du public à l'égard du cannabis est similaire à celle du vapotage. Il bénéficie notamment chez les jeunes d'une image positive associée à une faible dangerosité [9]. De nombreuses études ont pourtant pu mettre en évidence les effets délétères associés à sa consommation, notamment sur le plan addictologique et psychiatrique.

Le cannabis est une substance psychoactive contenant plus d'une centaine de cannabinoïdes identifiés. Deux cannabinoïdes ont particulièrement fait l'objet de travaux scientifiques compte tenu de leurs propriétés respectives : le tétrahydrocannabinol et le cannabidiol. La puissance du cannabis est généralement basée sur sa teneur en THC, principal principe psychoactif du cannabis. Les effets adverses liés à une prise aiguë ou régulière de cannabis sont en grande partie liés à la concentration en THC du produit consommé [19]. Le CBD présente un intérêt majeur puisqu'il aurait un effet protecteur par rapport à certains effets adverses du THC, notamment les effets psychologiques [20].

Différentes préparations de cannabis sont disponibles sur le marché illicite : la résine de cannabis, l'herbe et l'huile. Depuis les deux dernières décennies, le produit a subi des modifications importantes par le changement de concentration des deux principaux cannabinoïdes,

POINTS FORTS

- Les autres formes de tabagisme comme la chicha et la cigarette électronique sont répandues chez les jeunes et associées à une image positive et sans risque.
- Si leur consommation est rarement quotidienne, ces pratiques comportent des risques.
- Actuellement soumises à la même réglementation que la cigarette, ces pratiques pourraient justifier d'une prévention ciblée.
- Le cannabis a subi des modifications importantes au niveau de sa composition avec une augmentation du ratio THC/CBD.
- Ces modifications sont à l'origine de complications fréquentes sur le plan psychiatrique, addictologique ou somatique mal connues des jeunes consommateurs.

tendance observée aux États-Unis comme dans plusieurs pays européens tels que les Pays-Bas et la France [19, 21]. L'évolution du ratio THC/CBD a des répercussions majeures. En effet, le risque de développer des conséquences psychologiques augmente avec les taux de THC, comme avec un ratio THC/CBD plus important [22].

Il y a près de 30 ans, Andreasson *et al.* démontraient une association entre la consommation du cannabis et l'apparition ultérieure de la schizophrénie [23]. De nombreuses études ont été depuis publiées permettant de confirmer le fait que le cannabis augmenterait le risque de troubles psychotiques [19]. Les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence une incidence de la schizophrénie plus élevée dans des pays tels que l'Angleterre et les Pays-Bas, où le cannabis à forte puissance est beaucoup plus répandu, qu'en Italie, où des cannabis plus traditionnels sont fumés [24]. Une étude récente cas-témoins a également montré que l'utilisation de cannabis avec des taux élevés de THC serait associée à un risque accru de psychoses, et ce d'autant plus que le taux de CBD est bas [25]. Ces variétés de cannabis majoreraient également le risque d'apparition plus précoce de la maladie, certains tra-

vaux montrant que les consommateurs quotidiens de cannabis à forte puissance présentaient leur premier épisode psychotique en moyenne 6 ans plus tôt que ceux n'ayant jamais consommé [26]. Enfin, le cannabis plus fortement dosé serait associé à un impact pronostique négatif sur l'évolution de la schizophrénie, avec notamment un taux de rechute beaucoup plus élevé que les patients ayant interrompu leur consommation ou n'ayant jamais fumé [27]. Des estimations suggèrent, à partir des données recueillies dans différents pays, qu'entre 8 et 24 % de troubles psychotiques pourraient être évités si l'utilisation de cannabis à forte puissance était empêchée [25].

D'autres complications psychiatriques ont un lien avec les consommations de cannabis, telles que les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Elles dépendraient principalement du niveau de consommation [28]. L'apparition d'un syndrome amotivationnel est très fréquente lors d'une consommation régulière de cannabis. Celui-ci est caractérisé par une anhédonie, un désintérêt, un détachement émotionnel, un apragmatisme, une apathie, des troubles cognitifs et un retrait social. Il peut persister quelques semaines mais régresse spontanément avec l'arrêt du cannabis.

Il peut poser la question du diagnostic différentiel, notamment avec un épisode dépressif atypique ou une entrée dans un trouble psychiatrique [29].

Si l'image de drogue douce du cannabis est toujours présente, notamment chez les jeunes, son potentiel addictif est désormais bien établi. Environ 1 expérimentateur sur 11 pourrait en effet développer une addiction au cannabis. Ce risque serait doublé si l'initiation est précoce, durant l'adolescence [28].

De nombreux travaux ont également montré que la consommation régulière de THC entraînait une altération des performances cognitives dans plusieurs domaines tels que la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Ces altérations sont dépendantes du niveau de consommation mais également de la précocité de celle-ci [30]. Elles sont très fréquentes dès qu'il existe une consommation régulière et peuvent avoir un impact majeur et rapide sur des jeunes en période scolaire. Une utilisation plus précoce et plus importante de cannabis est associée à des altérations plus marquées, tant structurelles que fonctionnelles, des régions cérébrales mises en jeu lors de tâches cognitives nécessitant une prise de décision et une inhibition [31].

Enfin, la question des complications somatiques est importante à aborder avec les jeunes, même s'il semble que ce public y est peu sensible. De plus en plus de données sont en effet disponibles concernant ces conséquences. Les effets nocifs propres du cannabis peuvent être difficiles à mettre en évidence, sa prise étant généralement mélangée avec du tabac. Ils sont dépendants de plusieurs facteurs tels que le niveau de consommation, l'ancienneté mais également la façon de consommer. En effet, certaines pratiques comme le bang seraient plus à risque, notamment dans le cadre des consommations aiguës où la consommation de cannabis est associée à une bronchodilatation. Le risque de pneu-

mothorax, d'emphysème et d'hémoptysie est également augmenté [32, 33]. Si les jeunes peuvent se montrer moins sensibles aux conséquences à long terme du cannabis, ils sont la plupart du temps bien réceptifs aux informations données sur les conséquences possibles à court terme. Ils n'ont généralement pas conscience, par exemple, que certains modes de consommation tels que le bang sont associés plus fréquemment à ces conséquences [32, 33].

Dans le cadre d'une utilisation plus régulière, les fumeurs présenteraient une toux chronique plus fréquente. Le risque de cancer du poumon serait majoré chez les consommateurs réguliers de cannabis (2 à 5 fois plus), mais il serait faible chez les fumeurs non tabagiques [34].

■ Conclusion

Au-delà du tabac, plutôt en déclin chez les jeunes, plusieurs substances inhalées font l'objet d'un intérêt particulier actuellement. La chicha et la cigarette électronique sont en effet populaires auprès des adolescents. La consommation de ces dernières étant rarement quotidiennes, cela ne signifie pas pour autant qu'elle est sans danger. S'il n'existe pas à l'heure actuelle de réglementation spécifique concernant ces pratiques, il conviendrait d'en augmenter la surveillance compte tenu des risques potentiels qui y sont associés et notamment au sein de populations vulnérables comme les adolescents. Par ailleurs, une prévention ciblée pourrait être proposée étant donné les spécificités de ces modalités de consommation.

La consommation de cannabis est plus "ancienne" et relativement banale chez les adolescents. Cependant, l'évolution de la composition de ce produit expose les jeunes consommateurs à des risques importants dont ils sont souvent mal informés. Il est donc indispensable non seulement de renseigner ces consommations ainsi que les modalités de celles-ci

de manière systématique, mais également d'informer les jeunes des risques de ces pratiques, occasionnelles ou non, qui ont souvent des croyances plutôt rassurantes à ce propos.

BIBLIOGRAPHIE

1. LERMIER-JEANNET A, LE NEZET O, PALLE C *et al.* Tabac, chicha et cigarette électronique. In: *Drogues et addictions, données essentielles*. OFDT, 2019:117-123.
2. JANSSEN E, SPILKA S, MARTINEZ M *et al.* Cannabis et cannabinoïdes de synthèse. In: *Drogues et addictions, données essentielles*. OFDT, 2019:160-164.
3. JAWAD M, CHARIDE R, WAZIRY R *et al.* The prevalence and trends of waterpipe tobacco smoking: A systematic review. *Plos One*, 2018;13:e0192191.
4. WAZIRY R, JAWAD M, BALLOUT RA *et al.* The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2017;46:32-43.
5. AKL EA, WARD KD, BTEDDINI D *et al.* The allure of the waterpipe: a narrative review of factors affecting the epidemic rise in waterpipe smoking among young persons globally. *Tob Control*, 2015;24:i13-i21.
6. PRIMACK BA, SHENSA A, KIM KH *et al.* Waterpipe smoking among U.S. university students. *Nicotine Tob Res*, 2013;15:29-35.
7. World Health Organization. Tob Reg advisory note: waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators. Geneva: WHO; 2005.
8. PRIMACK BA, CAROLL MV, WEISS PM *et al.* Systematic review and meta-analysis of inhaled toxicants from waterpipe and cigarette smoking. *Public Health Rep*, 2016;131:76-85.
9. AZAGBA S. E-cigarette use, dual use of e-cigarettes and tobacco cigarettes, and frequency of cannabis use among high school students. *Addictive Behaviors*, 2018;79:166-170.
10. ADKISON SE, O'CONNOR RJ, BANSAL-TRAVERS M *et al.* Electronic nicotine delivery systems: International tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med*, 2013;44:207-215.
11. JAMAL A, GENTZKE A, HU SS *et al.* Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017;66:597-603.

I Revues générales

12. MONTREUIL A, MACDONALD M, ASBRIDGE M *et al.* Prevalence and correlates of electronic cigarette use among Canadian students: Cross-sectional findings from the 2014/15 Canadian student tobacco, alcohol and drugs survey. *CMAJ Open*, 2017;5:E460.
13. BUDNEY AJ, BORODOVSKY JT. The potential impact of cannabis legalization on the development of cannabis use disorders. *Prev Med*, 2017;104:31-36.
14. SONEJI S, BARRINGTON-TRIMIS JL, WILLS TA *et al.* Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 2018;171:788-797.
15. LEVENTHAL AM, STONE MD, ANDRABI N *et al.* Association of e-cigarette vaping and progression to heavier patterns of cigarette smoking. *JAMA*, 2016;316:1918-1920.
16. CAREY FR, ROGERS SM, COHN EA *et al.* Understanding susceptibility to e-cigarettes: A comprehensive model of risk factors that influence the transition from non-susceptible to susceptible among e-cigarette naïve adolescents. *Addict Behav*, 2019;91:68-74.
17. HOOPER RW 2ND, GARFIELD JL. An emerging crisis: Vaping-associated pulmonary injury. *Ann Intern Med*, 2020;172:57-58.
18. KNAPP AA, LEE DC, BORODOVSKY JT *et al.* Emerging trends in cannabis administration among adolescent cannabis users. *J Adolesc Health*, 2019;64:487-493.
19. LAFAYE G, KARILA L, BLECHA L *et al.* Cannabis, cannabinoids and health. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017;19:309-316.
20. NIESINK R, VAN LAAR M. Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Front psychiatry*, 2013;4:130.
21. EL-SOHLI M, MEHMEDEC Z, FOSTER S *et al.* Changes in cannabis potency over the last decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry*, 2016;79:613-619.
22. HALL W, DEGENHARDT L. High potency cannabis: a risk factor for dependence, poor psychosocial outcomes, and psychosis. *BMJ*, 2015;350:h1205.
23. ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTRÖM A *et al.* Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 1987;2:1483-1486.
24. MURRAY R, DI FORTI M. Cannabis and psychosis: What degree of proof do we require ? *Biol Psychiatry*, 2016;79:514-515.
25. DI FORTI M, MARCONI A, CARRA E *et al.* Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case control study. *Lancet Psychiatry*, 2015;2:233-238.
26. DI FORTI M, SALLIS H, ALLEGRI F *et al.* Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*, 2014;40:1509-1517.
27. SCHOELER T, MONK A, SAMI M *et al.* Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2016;3:215-225.
28. KREBS MO, KEBIR O, JAY TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain*, 2019;23:1225-1233.
29. KREBS MO, DEMARS F, FRAJERMAN A *et al.* Cannabis et neurodéveloppement. *Bull Acad Natl Med*, 2020;204:561-569.
30. MEIER MH, CASPI A, AMBLER A *et al.* Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012;109:E2657-E2664.
31. BLITHIKIOTI C, MIQUEL L, BATALLA A *et al.* Cerebellar alterations in cannabis users: A systematic review. *Addict Biol*, 2019;24:1121-1137.
32. BESHAY M, KAISER H, NIEDHART D *et al.* Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007;32:834-838.
33. ALQAHTANI A, AMMARI Z, RAMAHI A *et al.* Cannabis smoking-induced diffuse alveolar hemorrhage. *Cureus*, 2019;11:e5089.
34. ZHANG LR, MORGENSEN H, GREENLAND S *et al.* Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the international lung cancer consortium. *Int J Cancer*, 2015;136:894-903.

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

■ Revues générales

Y a-t-il encore une place pour la caféine en néonatalogie ?

RÉSUMÉ : Parmi les méthylxanthines, le citrate de caféine reste en 2021 la molécule de choix pour réduire la fréquence des apnées centrales des prématurés, leur besoin en assistance ventilatoire invasive et la survenue de bronchodysplasie. Il bénéficie d'une demi-vie plus longue, d'une plage thérapeutique plus large, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques comparé à d'autres méthylxanthines.

Cependant, la posologie optimale de caféine, son moment d'administration (précocement dans les 2 premiers jours de vie) et son bénéfice sur l'incidence des apnées après 34 semaines corrigées ou, à plus long terme, sur la morbidité respiratoire et le développement neurocognitif restent débattus. L'actualisation des données sur son métabolisme est un enjeu qui permettra de cibler la population de prématurés éligible à un traitement précoce et conclure définitivement sur ses bénéfices.



H. PATURL

Services de Réanimation néonatale et pédiatrique, Hôpital Nord, CHU de SAINT-ÉTIENNE.

Les progrès permanents enregistrés dans tous les domaines de la médecine néonatale ont pour corollaire une augmentation au fil des années du nombre d'enfants survivant à une extrême prématurité. Cependant, la fragilité particulière de cette population est source de morbidités importantes qu'il faut sans cesse évaluer et prévenir [1, 2]. Parmi elles, les lésions pulmonaires et les complications respiratoires aiguës (apnées, maladie des membranes hyalines [MMH]) ou chroniques (bronchodysplasie pulmonaire [BDP]) préoccupent particulièrement les néonatalogistes [3, 4]. Actuellement l'approche visant à administrer précocement le surfactant exogène et privilégier une assistance respiratoire non invasive dès les premières minutes de vie est préconisée, mais elle peut se révéler insuffisante pour lutter contre un défaut d'ampliation alvéolaire et la survenue d'apnées centrales secondaires à l'immaturité du système nerveux autonome central [5-9].

Au sein de l'arsenal pharmacologique disponible en médecine néonatale, les méthylxanthines, utilisées depuis

les années 1970, sont prescrites en traitement préventif anti-apnéique et permettent de limiter le recours à une assistance ventilatoire invasive. Toutes les méthylxanthines ont sensiblement les mêmes propriétés pharmacologiques d'inhibition de la phosphodiesterase, enzyme responsable de la dégradation du second messager 3', 5' adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en AMP et d'antagonisme compétitif au niveau de récepteurs à l'adénosine, avec des effets variables suivant la substance : inotropes positifs, diurétiques, vasodilatateurs et bronchodilatateurs, activateurs du centre respiratoire bulbaire, stimulants du système nerveux en favorisant l'éveil et en stimulant l'activité psychique.

Parmi les méthylxanthines, la caféine, dont l'effet stimulant a été initialement reconnu par les Éthiopiens, est le médicament de choix du fait d'une demi-vie plus longue, d'une plage thérapeutique plus large, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques comparée à d'autres méthylxanthines, dont la théophylline [10].

Revue générale

Pharmacocinétique de la caféine

La plupart des études portant sur le métabolisme de la caféine chez les nouveau-nés prématurés sont anciennes et ont été menées entre les années 1970 et 1990 par Aranda *et al.* [11, 12]. Les auteurs ont montré une corrélation stricte entre la dose administrée et le taux plasmatique ou celui au niveau du liquide céphalo-rachidien [13]. La voie d'administration de la caféine n'affecte pas sa pharmacocinétique, sa biodisponibilité étant presque complète après administration orale ou intraveineuse. Le citrate de caféine oral est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la concentration plasmatique maximale est souvent atteinte en moins d'1 heure [14].

Le métabolisme (N-déméthylation et hydroxylation) de la caféine est principalement hépatique, par la CYP1A2. Chez les nouveau-nés prématurés, 86 % du citrate de caféine est excrété inchangé dans l'urine [15]. La demi-vie plasmatique de la caféine est principalement affectée par la maturation des enzymes hépatiques dépendante de l'âge postnatal, plus que du poids de naissance ou de l'âge gestationnel [16, 17]. Ainsi, du fait de l'immaturité des fonctions enzymatiques hépatiques et de l'excrétion urinaire du médicament non métabolisé chez le prématuré, la demi-vie sérique de la caféine peut varier de 40 à 230 h les premiers jours de vie (17 fois plus que chez l'adulte) pour diminuer avec l'âge postnatal (entre 2 et 4 h à 6-8 mois de vie).

Posologie de la caféine

À ce jour, l'étude CAP (*Caffeine for Apnea of Prematurity*) est l'essai le plus cité dans les protocoles thérapeutiques utilisant la caféine [18]. Dans cet essai contrôlé randomisé, 2 006 nourrissons (poids à la naissance de 500-1 250 g) ont été inclus et assignés au hasard pour recevoir soit de la caféine (20 mg/kg de

citrate de caféine, soit 10 mg/kg/jour de caféine base) en dose de charge par voie intraveineuse suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg/j de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/jour de caféine base), soit un placebo. Le groupe caféine avait une moindre probabilité de décès ou de complications cliniques (40,2 contre 46,2 % ; $p = 0,008$), une incidence réduite de paralysie cérébrale (4,4 contre 7,3 % ; $p = 0,009$), et une amélioration significative de la fonction motrice globale et cognitive à 5 ans et 11 ans, sans différence sur le taux de décès ou d'incapacité (21,1 contre 24,8 % ; $p = 0,09$).

Cependant, si le traitement par caféine (aux doses utilisées dans l'essai CAP) largement utilisé en pratique néonatale semble être sans danger jusqu'à l'âge du collège et sans effet indésirable sur la fonction motrice générale, l'intelligence, l'attention et le comportement, il faut reconnaître un manque de connaissances sur le timing idéal d'administration et la posologie optimale de la caféine chez les prématurés, notamment ceux les plus immatures, et garder à l'esprit que des problèmes de sécurité potentiels peuvent survenir en cas de surdosage en caféine [19, 20].

La revue Cochrane de 2010 évaluant, à partir de 3 essais, les effets de la caféine sur l'incidence des apnées a montré une réduction significative des épisodes d'apnées centrales, du nombre d'échec du traitement (RR : 0,46 ; IC 95 % : 0,27-0,78), de recours à la ventilation mécanique ou de décès pendant la période d'étude [10]. Une autre revue Cochrane publiée également en 2010 a considéré 6 autres essais sur les méthylxanthines en traitement prophylactique (dont 2 avec caféine vs placebo) sur le risque d'échec d'extubation dans la semaine suivant le début du traitement et sur l'utilisation d'une pression positive continue des voies respiratoires (CPAP) [21]. Dans cette méta-analyse, le traitement par méthylxanthine entraîne une réduction de 27 % de l'incidence des échecs d'extubation.

En 2015, une étude pilote randomisée contrôlée par placebo sur 21 nourrissons (< 29 semaines d'aménorrhée [SA]) a évalué l'utilisation prophylactique ultra-précoce de caféine (< 2 h d'âge) *versus* une initiation plus tardive de caféine (à 12 h de vie) et a rapporté, dans le groupe ultra-précoce, un bénéfice en termes d'équilibre de pression artérielle, de débit sanguin systémique (débit de la veine cave supérieure et débit ventriculaire droit) et de réduction des intubations (27 contre 70 % ; $p = 0,08$), mais sans modification du nombre de jours de ventilation mécanique [22]. Plus récemment, dans une étude de cohorte prospective sur 986 nourrissons (≤ 32 SA) présentant une MMH, le traitement précoce par caféine (< 24 h après la naissance) par rapport au traitement différé (≥ 2 jours) était associé à une diminution du recours à la ventilation invasive, à une diminution de la durée totale de ventilation et à une diminution du risque d'hémorragie intraventriculaire et de persistance du canal artériel [23].

Le moment d'administration de la caféine a été évalué dans 3 autres méta-analyses. La première, menée par Park *et al.* en 2015, concernait des nourrissons de très petit poids de naissance (< 1 500 g) traités soit précocement (0 à 2 jours de vie), soit tardivement (≥ 3 jours de vie) [24]. Dans cette revue, l'utilisation précoce de caféine était associée à une diminution de l'incidence des décès, sans modification de la durée de ventilation mécanique. La deuxième méta-analyse de Kua et Lee en 2017, sur la base de 14 études, était en faveur d'une moindre prévalence de bronchodysplasie, de ligature chirurgicale du canal artériel et de VIH en cas de traitement précoce (< 3 jours de vie) [25].

Concernant la posologie, 3 méta-analyses ont ciblé les données d'efficacité et d'innocuité de schémas posologiques plus élevés de caféine chez les prématurés. La revue de Vliegenthart *et al.*, à partir de 6 essais randomisés incluant 620 patients < 32 SA, a montré un potentiel bénéfice d'un schéma posologique

plus élevé de caféine sur la mortalité et la morbidité respiratoire à 36 semaines corrigées (SC) si le traitement était administré plus de 14 jours [26]. Une deuxième méta-analyse publiée par Brattström *et al.* à partir de 6 essais randomisés (816 nourrissons < 32 SA) a montré que l'utilisation de doses de charge élevées (20 à 80 mg/kg) de caféine n'avait aucun impact sur la mortalité par rapport à des doses plus faibles (3 à 20 mg/kg) [27]. Une autre étude rétrospective récente sur 218 prématurés < 28 SA n'a pas montré de différence sur l'incidence des morbidités néonatales entre les groupes "dose de charge de 80 mg/kg" et "dose de charge de 20 mg/kg" dans les 36 premières heures de vie (2,5 contre 1,7 %) [28].

Enfin en 2018, la méta-analyse de 13 essais randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité de différentes doses d'entretien de citrate de caféine est en faveur de doses d'entretien plus élevées de 10 à 20 mg/kg/j pour améliorer le taux d'extubation réussie dans les 72 h après le traitement, et diminuer la fréquence et la durée des apnées et la survenue de BDP à 36 SC [29].

Force est de constater qu'il manque quand même des données d'innocuité à long terme sur des échantillons de plus grande taille pour valider des schémas thérapeutiques de caféine différents de ceux utilisés dans l'essai CAP en néonatalogie.

Bénéfices cliniques de la caféine

En 2021, la caféine reste l'un des cinq traitements les plus prescrits en néonatalogie [30]. La caféine est une xanthine triméthylée, inhibiteur non spécifique de la phosphodiesterase, enzyme responsable de l'inactivation de l'AMPc. L'accroissement du taux d'AMPc intracellulaire joue le rôle de médiateur responsable des principales actions pharmacologiques de la caféine. La

caféine a des effets physiologiques et cliniques sur différents organes cibles.

>>> Sur le cerveau :

- augmentation du flux neuronal respiratoire par inversion du contrôle adénosinergique inhibiteur sur les centres inspiratoires du tronc cérébral [31];
- amélioration de la réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie par action sur le récepteur A1 et les chémorécepteurs périphériques [31-33];
- effet anti-inflammatoire neuroprotecteur en cas d'hypoxie et de lésion de la substance blanche périventriculaire;
- maturation de la myélinisation et amélioration des processus d'arborisation oligodendrogliale en cas d'hypoxie [34];
- effet anti-apoptotique par blocage du TNF α [35].

En pratique clinique, l'activité corticale cérébrale dans les 2 h suivant l'administration de caféine est accrue et observée sous forme d'augmentation d'amplitude et de périodes de continuité sur les enregistrements électroencéphalographiques. À 36 semaines d'âge postmenstruel, les nourrissons traités par caféine ont un score d'électroencéphalographie d'amplitude plus élevée qu'un groupe témoin ($p < 0,001$), sans augmentation de l'activité épileptique [36].

POINTS FORTS

- La caféine réduit la fréquence des apnées centrales des prématurés, les besoins en assistance ventilatoire invasive et la survenue de bronchodysplasie.
- La posologie habituelle de citrate de caféine est de 20 mg/kg (soit 10 mg/kg/jour de caféine base) en dose de charge par voie intraveineuse, suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg/j de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/jour de caféine base).
- La caféine bénéficie d'une demi-vie longue, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques.
- Cependant, la posologie optimale et le moment d'administration restent débattus.

À long terme, la caféine améliore l'activité corticale cérébrale et le développement cognitif à 2 ans [36, 37], réduit l'incidence des décès en période néonatale ou de la paralysie cérébrale. En revanche si la fonction motrice, la coordination motrice fine, l'intégration visuomotrice et visuospatiale semblent améliorées à 5 et 11 ans [38, 39], le bénéfice en termes d'apprentissages et de troubles du comportement n'est pas retenu par rapport au placebo.

>>> Sur le poumon :

- amélioration de la contractilité diaphragmatique 30 min après la dose de charge chez l'enfant prématuré [40];
- inhibition de l'inflammation pulmonaire induite par l'hyperoxie en diminuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires [19, 41];
- induction d'une transcription AMPc dépendante de la protéine B du surfactant;
- facilitation de l'élimination de l'excès de liquide alvéolaire par son effet diurétique.

Sur le plan clinique, la caféine améliore les volumes courants et la ventilation minute [7], réduit l'incidence des apnées centrales [10] et les échecs d'extubation. À plus long terme, la caféine diminue la durée d'assistance

Revue générale

ventilatoire et l'incidence de la bronchodysplasie pulmonaire à 36 semaines corrigées [18, 20, 42] et améliore la fonction pulmonaire à 11 ans [43].

>>> Sur le cœur : augmentation de la contractilité ventriculaire gauche et de l'inotropisme cardiaque, et réduction des besoins en amines vasopressives. La caféine permet aussi de restreindre les indications de fermeture chirurgicale des canaux artériels [10].

Surveillance thérapeutique de la caféine

Le taux thérapeutique normal de caféine se situe entre 5 et 25 mg/L et des seuils > 40-50 mg/L sont considérés comme toxiques. Les niveaux de caféine peuvent être mesurés dans le plasma, la salive ou l'urine par une technique de dosage immunoenzymatique.

Les concentrations de caféine dans la salive semblent fortement corrélées à celles du sérum et ces techniques de dosage moins invasives sont encourageantes. Cependant, il manque des études pharmacocinétiques prospectives utilisant ces dernières méthodes pour en faire un modèle d'ajustement de la dose de caféine en pratique clinique en fonction de la fréquence des apnées et des besoins en assistance respiratoire. D'autres études concernant la survenue d'événements indésirables à court ou long terme (tachycardie, hypoglycémie, convulsions, perte de poids, neuro-développement à 2 et 5 ans) doivent également être menées afin d'identifier le dosage approprié de ce médicament.

Conclusion

En 2021, la caféine reste le médicament de choix chez les nourrissons prématurés pour réduire la fréquence des apnées centrales, le besoin d'assistance ventilatoire invasive, les échecs d'extubation, la survenue de bronchodysplasie

et le recours à la ligature chirurgicale du canal artériel. Cependant, la posologie optimale du citrate de caféine, son moment d'administration (précoce dans les 2 premiers jours de vie) et le bénéfice clinique sur l'incidence des apnées à 34 semaines corrigées ou, à plus long terme, sur la morbidité respiratoire et le développement neurocognitif restent débattus.

La majorité des données sur l'innocuité et les résultats à long terme proviennent d'un seul essai randomisé contrôlé par placebo. L'actualisation des données sur le métabolisme de la caféine est un enjeu qui permettra de cibler la population éligible à un traitement précoce et conclure définitivement sur ses bénéfices à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- European Respiratory Society. Prevention. In: European Respiratory Roadmap for Health Policy Makers 2011. ers.app.box.com/s/g3ipp167f5bmhb5pom5745387xv0jc5t
- World Health Organization (WHO). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, WHO, 2015.
- SCHMALISCH G, WILITZKI S, ROEHR CC *et al*. Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48–52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol*, 2013;48:1214-1223.
- MOSCHINO L, STOCCHERO M, FILIPPONE M *et al*. Longitudinal assessment of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia from birth to adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018;198:134-137.
- ROEHR CC, BOHLIN K. Neonatal resuscitation and respiratory support in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Breathe*, 2011;8:14-23.
- TREVISANUTO D, SATARIANO I, DOGLIONI N *et al*. Changes over time in delivery room management of extremely low birth weight infants in Italy. *Resuscitation*, 2014;85:1072-1076.
- DEKKER J, HOOPER SB, VAN VONDEREN JJ *et al*. Caffeine to improve breathing effort of

preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*, 2017;82: 290-296.

- EICHENWALD EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*, 2016;137:e20153757.
- REGENBOGEN E, ZHANG S, YANG J *et al*. Epidemiological trends among preterm infants with apnea. A twelve-year database review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018;107:86-92.
- HENDERSON-SMART DJ, DE PAOLI AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;12:CD000140.
- ARANDA JV, BEHARRY K, VALENCIA GB *et al*. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010;23:20-23.
- ARANDA JV, COOK CE, GORMAN W *et al*. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. *J Pediatr*, 1979;94:663-668.
- TURMEN T, LOURIDAS TA, ARANDA JV. Relationship of plasma and CSF concentrations of caffeine in neonates with apnea. *J Pediatr*, 1979;95:644-646.
- ABDEL-HADY H, NASEF N, SHABAAN AE *et al*. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr*, 2015;4:81-93.
- YOUNG TE, MANGUM B. *Neofax: a manual of drugs used in neonatal care*. Respiratory Drugs. 23rd edn. Montvale, NJ, USA, Thomson Reuters, 2010: 272-273.
- AL-ALAIYAN S, AL-RAWITHI S, RAINES D *et al*. Caffeine metabolism in premature infants. *J Clin Pharmacol*, 2001;41: 620-627.
- SHRESTHA B, JAWA G. Caffeine citrate – is it a silver bullet in neonatology? *Pediatr Neonatol*, 2017;58:391-397.
- SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al*. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2007;357:1893-1902.
- ABU-SHAWWEESH JM, MARTIN RJ. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017; 22:342-347.
- DOBSON NR, PATEL RM, SMITH PB *et al*. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2014;164:992-998.
- HENDERSON-SMART DJ, DAVIS PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;12:CD000139.

22. KATHERIA AC, SAUBERAN JB, AKOTIA D *et al.* A pilot randomized controlled trial of early *versus* routine caffeine in extremely premature infants. *Am J Perinatol*, 2015;32:879-886.
23. BORSZEWSKA-KORNACKA MK, HOŻEJOWSKI R, RUTKOWSKA M *et al.* Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: results of a prospective, multicentre study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One*, 2017;12:e0189152.
24. PARK HW, LIM G, CHUNG SH *et al.* Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*, 2015;30:1828-1835.
25. KUA KP, LEE SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol*, 2017;83:180-191.
26. Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ *et al.* High *versus* standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018;103:F523-F529.
27. Brattström P, Russo C, Ley D *et al.* High- *versus* low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2019;108: 401-410.
28. FIRMAN B, MOLNAR A, GRAY PH. Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: neonatal and neurodevelopmental outcomes. *J Paediatr Child Health*, 2019;55:1451-1457.
29. CHEN J, JIN L, CHEN X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2018;2018:9061234.
30. HSIEH EM, HORNIK CP, CLARK RH *et al.* Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*, 2014;31: 811-821.
31. ATIK A, HARDING R, DE MATTEO R *et al.* Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain. *Neurotoxicology*, 2017;58:94-102.
32. PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q *et al.* The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. *Early Hum Dev*, 2015;91:565-568.
33. RIEG T, STEIGELE H, SCHNERMANN J *et al.* Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005;313:403-409.
34. BACK SA, CRAIG A, LUO NL *et al.* Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol*, 2006;60:696-705.
35. KILICDAG H, DAGLIOGLU YK, ERDOGAN S *et al.* Effects of caffeine on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic ischemic brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014;27:1470-1475.
36. HASSANEIN SM, GAD GI, ISMAIL RI *et al.* Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015;28:2090-2095.
37. SUPCUN S, KUTZ P, PIELEMEIER W *et al.* Caffeine increases cerebral cortical activity in preterm infants. *J Pediatr*, 2010;156:490-491.
38. SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW *et al.* Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*, 2012;307:275-282.
39. SCHMIDT B, ROBERTS RS, ANDERSON PJ *et al.* Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2017;171:564-572.
40. PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q *et al.* The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. *Early Hum Dev*, 2015;91:565-568.
41. KREUTZER K, BASSLER D. Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. *Neonatology*, 2014;105:332-336.
42. SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006;354:2112-2121.
43. DOYLE LW, RANGANATHAN S, CHEONG JLY. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017;196:1318-1324.

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

I Analyse bibliographique

■ Efficacité et sécurité d'utilisation du remdesivir pour les infections sévères à COVID-19 chez l'enfant

GOLDMAN DL, ALDRICH ML, HAGMANN SHF *et al.* Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics*, 2021;147: in press.

Une infection au SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 a touché plus de 3 millions d'enfants de moins de 18 ans aux États-Unis en 1 an, représentant 13 % de l'ensemble des cas. Contrairement à l'adulte, le taux d'hospitalisation en pédiatrie était faible, soit de 8 pour 100 000 enfants. Cependant, un enfant sur 3 hospitalisés était pris en charge en unité de soins intensifs, souvent dans un contexte de comorbidités associées (obésité, prématurité, maladie respiratoire chronique). Le remdesivir est un analogue nucléotidique qui inhibe sélectivement l'ARN dépendant de l'ARN polymérase de plusieurs virus, dont le SARS-CoV-2. Chez l'adulte, 5 ou 10 jours de traitement étaient plus efficaces que le placebo dans les formes sévères de COVID-19. L'efficacité et la dose optimale du traitement chez l'enfant sont inconnues.

Le but de ce travail prospectif multicentrique international, réalisé aux États-Unis et en Europe, était de rapporter l'efficacité et la tolérance du remdesivir chez des enfants ayant présenté une forme sévère de COVID-19.

Les enfants éligibles pour recevoir le remdesivir étaient ceux qui avaient une oxygénodépendance. Leur inclusion dépendait du bénéfice/risque du traitement en fonction des manifestations extrapulmonaires de l'infection et des comorbidités. Le traitement n'était pas administré en cas d'insuffisance rénale ou de transaminases > 5 fois la normale. Les enfants ≤ 40 kg recevaient 200 mg le premier jour puis 100 mg par voie intraveineuse les jours suivants et ceux < 40 kg recevaient 5 mg/kg le premier jour puis 2,5 mg/kg/j, pour une durée totale de 10 jours de traitement. Les patients étaient suivis pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ou le décès. Le statut médical des patients ainsi que l'administration et les effets secondaires du remdesivir étaient notés tous les jours pendant le traitement, puis au 15^e et au 28^e jour.

Au total, 77 enfants ont pu être inclus avec un âge moyen de 14 ans (< 2 mois-17 ans), 60 % étaient des garçons. Avant l'administration du remdesivir, 51 % avaient un support respiratoire invasif (38 avaient une ventilation mécanique et 1 une ECMO). Les 38 autres patients avaient une ventilation non invasive, de l'oxygène à haut débit ou une oxygénothérapie simple. Une comorbidité était observée dans 79 % des cas (pathologie respiratoire, métabolique, neurologique ou malformation congénitale, antécédent de prématurité). 62 % des patients ont reçu toutes les doses du traitement et 97 % des patients ont eu un suivi complet.

Au 28^e jour, 83 % des patients s'étaient améliorés, 79 % de ceux qui avaient une ventilation invasive étaient extubés dans un délai médian de 16 jours (11-28) et 87 % de ceux qui avaient un support ventilatoire non invasif s'étaient améliorés dans un délai de 7 jours (5-15). Sur l'ensemble des patients, 73 % des patients étaient sortis de l'hôpital à la fin du suivi, dans un délai médian de 20 jours (17-non disponible) pour les patients ayant eu une ventilation invasive et un délai médian de 13 jours (7-22) pour les autres. 4 patients sont décédés, dont 3 en rapport avec l'infection à SARS-CoV-2.

Le remdesivir était bien toléré, des effets indésirables sérieux étaient observés chez 21 % des patients du groupe ventilation invasive et chez 11 % dans l'autre groupe. Une élévation transitoire et réversible des transaminases > 5 fois la normale était retrouvée chez 34 % des patients, l'imputabilité du traitement ou de la maladie elle-même était difficile à établir.

Cette étude met en évidence que les enfants ayant reçu un traitement par remdesivir pour une maladie sévère à SARS-CoV-2 ont eu un taux de guérison élevé avec une bonne tolérance du médicament. Cependant, l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'établir des conclusions sur son efficacité. D'autres études randomisées contrôlées sont donc nécessaires.

■ Ingestion d'aimants : évolution des risques sur 10 ans aux États-Unis

MIDDELBERG LK, FUNK AR, HAYS HL *et al.* Magnet injuries in children: an analysis of the national poison data system from 2008 to 2019. *J Pediatr*, 2021;232:251-256.

Tous les ans, 100 000 corps étrangers (CE) sont ingérés aux États-Unis, dont 80 % par des enfants de moins de 12 ans. La plupart de ces CE sont bénins et passent spontanément le tractus gastro-intestinal. Cependant, certains CE comme les aimants peuvent entraîner des complications en cas d'ingestion multiple.

Les plus dangereux sont les aimants ultra-puissants fabriqués avec du néodyme, qui sont utilisés pour des jeux de construction ou des jeux de "détente". Ils font moins de 5 mm et sont 5 à 30 fois plus puissants que les aimants de ferrite, traditionnellement accrochés sur les réfrigérateurs. En cas d'ingestion multiple, ces aimants peuvent s'attirer de part et d'autre de la muqueuse intestinale, pouvant ainsi entraîner une nécrose, une perforation, une fistule, une obstruction, un sepsis voire un décès. Les enfants sont souvent asymptomatiques après l'ingestion et développent parfois, après plusieurs heures, des symptômes non spécifiques à type de douleurs abdominales, vomissements ou fièvre.

Le but de ce travail était d'évaluer, entre 2008 et 2019, le nombre d'enfants ayant ingéré des aimants et les éventuelles complications secondaires.

Il s'agit d'un travail rétrospectif réalisé à partir des données des centres anti-poisons de tous les états des États-Unis. Les enfants étaient classés par tranche d'âge : 0-5 ans, 6-12 ans et 13-19 ans. Trois périodes distinctes étaient définies : 2008-2011, quand les aimants ultra-puissants ont été introduits dans des jeux d'enfants, 2012-2017, période à laquelle ces jeux ont été retirés du marché nord-américain, et 2018-2019, période à partir de laquelle ils ont été réintroduits. Les conséquences de l'ingestion étaient classées en symptômes "mineurs", rapidement résolutifs, "modérés", c'est-à-dire sans mise en jeu du pronostic vital, et "majeurs", avec mise en jeu du pronostic vital.

Sur la période totale de l'étude, 5 738 ingestions d'aimants ont été répertoriées, dont 39 % entre 2018-2019. L'âge moyen des enfants était de 5,2 ans (5 mois-19 ans), la majorité était des garçons (55,2 %) et avait moins de 6 ans (62,3 %). La plupart des ingestions étaient non intentionnelles (84,1 %), dans 99,3 % des cas chez les moins de 5 ans. À l'inverse, un caractère volontaire à l'ingestion était retrouvé dans 56,8 % des cas chez les 13-19 ans. Les cas d'ingestion ont diminué de 33 % ($p < 0,05$) de 2012 à 2017 par rapport à 2008-2011. Cependant, le nombre d'ingestion a augmenté de 490 % après 2017, passant de 332 cas en 2017 à 1 580 cas en 2019. Cela a entraîné une augmentation de 420 % des patients traités à l'hôpital sur la période 2018-2019. Cette augmentation concernait toutes les tranches d'âge mais était plus marquée chez les enfants de 0 à 5 ans et 6 à 12 ans.

Pour la majorité des enfants, l'ingestion d'aimants a été sans conséquence, néanmoins, 91 enfants (6 %) âgés de moins de 5 ans, 80 (8,3 %) de 6 à 12 ans et 18 (6,8 %) de 13 à 19 ans ont eu des symptômes et/ou signes cliniques de gravité variable. Il existait une augmentation de 500 % ($p < 0,05$) des complications modérées à majeures, passant de 2 cas respectivement sur les périodes de 2008-2011 et 2012-2017 à 10 cas sur la période 2018-2019 (DS : 2,83 ; IC 95 % : 6,07-13,92).

Ce travail montre une augmentation significative des complications secondaires aux ingestions d'aimants, notamment sur les périodes où les aimants ultra-puissants sont commercialisés aux États-Unis. Depuis 2018, cette augmentation de cas graves est préoccupante et nécessite des mesures de prévention ainsi qu'une législation spécifique pour ces objets.



J. LEMALE

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

PEPTICATE® SYNEO®

HPP* DE LACTOSÉRUM AVEC LACTOSE ET SYNBIOTIQUES
S'INSPIRE DU LAIT MATERNEL



Reconnu pour son goût
et son acceptabilité¹



Efficacité supérieure dans
la résolution des symptômes
de l'APLV**^{2,3}

Démontrée par une étude réalisée
avec les HPP* du marché anglais



Effet sur le microbiote et
le système immunitaire^{4,5}

Pepticate® SYNEO® 1 et Pepticate® Syneo® 2 sont des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales). À utiliser sous contrôle médical.
Indications de prise en charge des HPP (Arrêté du 23 fév. 2010. JO du 2 mars 2010) : Allergie avérée aux protéines de lait de vache dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

* Hydrolysat poussé de protéines (HPP). ** Allergique aux Protéines de Lait de Vache.

1. Maslin, K, Fox, A. T, Chambault, M. & Meyer, R. Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 29, 857-862 (2018).

Efficacité supérieure démontrée i) par l'étude réalisée au Royaume Uni : les enfants APLV déjà sous HPP sur une période de 20,2 ± 10,9 semaines ont reçu Pepticate® Syneo® 4 semaines. Les HPP disponibles au Royaume Uni et testés dans cette étude ne représentent pas la totalité de ceux disponibles en France : Nutramigen® LGG (45,8 % des délivrances en France*), Pepticate® non Syneo® (6,2 %) et Similac® Alimentum® (HPP non disponible en France). *data IMS volume 2019. 2. Browne RM, et al., A synbiotic eHF may help improve atopic dermatitis like symptoms and parental QOL in infants with non-IgE mediated cow's milk allergy, EAACI poster 2019 (n = 17 enfants). 3. Atwal K, et al., An extensively hydrolyzed synbiotic-containing formula improves gastrointestinal outcomes in infants with non-IgE cow's milk protein allergy, already well-established on extensively hydrolyzed formula, EAACI poster 2020/10/15, publication en cours (n = 25 enfants) i) par rapport à Pepticate® (sans Syneo®) sur les symptômes respiratoires à 1 an et le SCORAD des enfants IgE+ à 4 semaines.

4. Van der Aa, et al., Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized controlled trial, *Clin Exp Allergy*, 2010;40:795-804.

5. Van der Aa, et al., Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2011; 66 : 170-177.

Pour plus d'informations sur les synbiotiques et ces études, rendez-vous sur www.aplv.fr/synbiotiques



Un nouvel équilibre pour bien grandir^{2,4}