

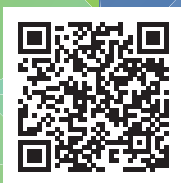
réalités

■ Mensuel
Novembre 2021

n° 252

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2021 ?





VOTRE EXPERT FRANÇAIS DU LAIT INFANTILE BIO
DEPUIS PLUS DE 25 ANS

SANS HUILE DE PALME

Au lait de vache français



TENEUR IDENTIQUE
EN OMÉGA 3 (DHA*)
& OMÉGA 6 (ARA)

FERMENTS LACTIQUES
(BIFIDOBACTERIUM-
LACTIS)

FIBRES
PRÉBIOTIQUES
(FOS / GOS)

Recevez votre coffret
ou téléchargez notre
documentation



AU LAIT DE VACHE FRANÇAIS



FORMULE
CLASSIQUE

1 2 3



FORMULE
ENRICHIE
PRÉ & PROBIOTIQUES

1 2 3

AU LAIT DE CHÈVRE



1 2 3



* Conformément à la réglementation applicable en 2020

DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

A black and white photograph of a young child with light-colored eyes and a small white hair clip, looking upwards with a curious expression. The background is filled with soft, out-of-focus light spots, creating a dreamy atmosphere.

23^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Jeudi 24 et Vendredi 25 mars 2022

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES

■ **Jeudi 24 mars 2022**

**Nouveautés dans l'alimentation
de l'enfant et de l'adolescent**

Pr Patrick TOUNIAN

■ **Vendredi 25 mars 2022**

Pathologie de la tête et du cou

Pr Eréa-Noël GARABEDIAN



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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75 540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire: 0122 T 81118
ISSN: 1266 – 3697
Dépôt légal: 4^e trimestre 2021



Novembre 2021

n° 252

LE BILLET DU MOIS

5 Attendez-moi !
A. Bourrillon

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2021 ?

6 Quoi de neuf
en vaccinologie et infectiologie ?
É. Launay

13 Quoi de neuf
en nutrition pédiatrique ?
J. Tounian

17 Quoi de neuf
en dermatologie pédiatrique ?
H. Aubert

24 Quoi de neuf
en ORL pédiatrique ?
N. Leboulanger

27 Quoi de neuf
en gastroentérologie pédiatrique ?
J. Lemale

31 Quoi de neuf
en pneumologie pédiatrique ?
J. Pautrat

36 Quoi de neuf
en allergologie pédiatrique ?
G. Dutau

43 Quoi de neuf
en pédopsychiatrie ?
D. Roche, O. Revol

50 Quoi de neuf
en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier

REVUES GÉNÉRALES

55 Pré-pro-sym-postbiotiques dans les
laits infantiles: quels intérêts pour
les nourrissons ?
A. Lemoine

UN GERME ET SA PRÉVENTION

61 L'hépatite A
D. Gendrel

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

68 Myocardites associées à la
vaccination contre la COVID-19
chez l'adolescent

Place de la corticothérapie
dans le traitement des abcès
rétro- et parapharyngés
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 49.

Image de couverture:
© LTDean@shutterstock.com.

Billet du mois

Attendez-moi !

Réponse d'un Directeur des Ressources Humaines (ressources... ? humaines... ?) à la demande d'une collégienne pour un stage en hôpital pédiatrique : *"Nous ne prenons des stagiaires mineurs 'en entreprise' qu'à condition que ce stage ait un effet sur leur diplomation (sic) ce qui n'est pas le cas pour les élèves de 3^e..."*

Dans les temps actuels de possibles décrochages scolaires, ne devrait-on pourtant pas considérer la persévérance à un projet comme la précieuse aspiration qui conduit l'élève à s'impliquer professionnellement dans un avenir animé de ses rêves ?

Peut-on encore encourager, sans entraves administratives aveugles et sourdes, ce qui, derrière le terme parfois récusé de vocation, traduit cet élan humaniste qui, à l'occasion d'une consultation ou d'une visite médicale en salle, permet d'accéder aux étonnements d'une découverte, à la curiosité d'un savoir-faire, à l'admiration d'un "savoir-être" ?

Une telle aspiration pourra-t-elle encore permettre d'aboutir à cette motivation durable qui est une force indispensable pour conduire à penser et agir ?

Peut-on encore accepter que soient entravés les engagements possibles de nos collégiens selon l'appréciation aveugle de petits chefs administratifs à prolifération irréductible ayant recours à des réponses formulées sans discernement, ni clairvoyance ?

Si la théorie du don et du contre-don peut être banale, elle est fondamentale pour l'origine même de l'engagement. Et la contrepartie de celui-ci est simple et unique : c'est la reconnaissance¹.

Monsieur le Directeur général de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris a écrit qu'il nourrissait une grande estime pour les enseignants qui laissent à leurs élèves l'empreinte durable de *ce savoir-être* qui transmet ce petit indice de passion qui leur révèle que l'on a atteint chez eux le plus profond¹. À une hauteur située très au-dessus des effets attendus pour une *diplomation* qui isole si souvent ses concepteurs derrière des grilles de certitudes aveugles et sourdes.

Une jeune collégienne qui avait assisté, il y a longtemps, à une consultation pédiatrique m'avait adressé ces mots de remerciements :

*"Je voudrais être médecin, comme vous.
Je ne suis qu'en sixième.
Attendez-moi."*

Elle est aujourd'hui médecin pédiatre.

Plus qu'une perspective de diplomation, c'est un devoir de motivation, qui nous engage tous.

Aujourd'hui plus que jamais.



A. BOURRILLON

¹ Martin Hirsch. *La lettre perdue. Les racines de l'engagement*. Stock, 2012.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



É. LAUNAY

Pédiatrie générale et infectiologie
pédiatrique, CHU de NANTES.

COVID-19

L'année 2021 aura, comme la précédente, été marquée par la crise sanitaire liée au SARS-CoV-2, avec cependant une perspective de sortie de crise grâce à la vaccination.

1. Nouvelles technologies vaccinales

La vaccination anti-COVID-19 a bénéficié de nouvelles plateformes (technologies) vaccinales : la vaccination à ARN et la vaccination à vecteur viral. La vaccination à ARN repose sur l'injection de fragment d'ARN messager entouré d'une nanoparticule lipidique et codant pour une protéine d'intérêt immunogène entraînant la production d'anticorps neutralisants, la protéine spike (S) pour le SARS-CoV-2. Les deux vaccins à ARN disponibles en France sont le BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer BioNTech) et le mRNA-1273 (Spikevax, Moderna).

Deux vaccins à vecteur viral non répliquatif (adénovirus de chimpanzé pour le vaccin AZD1222 – Vaxzevria, Oxford AstraZeneca – ou humain pour le vaccin Ad26COV2.S – Janssen) sont disponibles en France. Ces vaccins reposent sur l'intégration à l'ADN ou ARN d'un virus vecteur (ADN pour l'adénovirus) d'une séquence protéique virale d'intérêt (dans le cas du SARS-CoV-2, la protéine S). La fusion du virus avec les cellules de l'hôte permet la libération de

l'ADN et la production de la protéine S par la cellule, puis sa présentation à la surface qui va engendrer une réponse immunitaire spécifique *via* l'activation des lymphocytes B et T par les cellules présentatrices d'antigènes [1].

2. Efficacité vaccinale

Alors qu'on espérait une efficacité vaccinale de l'ordre de 60 à 70 %, l'efficacité des vaccins à ARN a été au-delà des espérances, avec une efficacité pour prévenir les formes symptomatiques à partir de 7 jours après la 2^e dose chez les patients naïfs de COVID-19 de 95,0 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 90,3-97,6) et de 94,1 % (IC 95 % : 89,3-96,8) pour les vaccins Comirnaty et Spikevax respectivement [2, 3]. L'efficacité directe des vaccins (*efficacy*) est définie par le rapport de la fréquence de la COVID-19 dans le groupe vacciné *versus* dans le groupe non vacciné : $(1 - [\text{taux d'attaque chez vaccinés} / \text{taux d'attaque chez non-vaccinés}]) \times 100$. Les données en vie réelle ont conforté ces données d'efficacité avec une très nette réduction des cas positifs symptomatiques, des hospitalisations et des décès chez les plus de 70 ans mais également en population générale chez les plus de 16 ans, avec une efficacité aux alentours de 95 % pour les formes symptomatiques et 97 % pour les formes sévères en Israël dès 7 jours après la 2^e dose (vaccin à ARN) [4, 5].

Dans l'attente des données de sécurité et d'efficacité, la vaccination des enfants et des adolescents de moins de 16 ans a été initialement réservée à ceux très à risque de formes sévères, présentant des déficits dans la voie de l'interféron de type I. Les études des vaccins à ARN chez 3 732 adolescents de 12 à 17 ans avec une randomisation 2/1 pour le Spikevax et 2 260 de 12 à 15 ans avec une randomisation 1/1 pour le Comirnaty ont mis en évidence des réponses immunitaires (taux d'anticorps neutralisants) comparables à celles observées chez l'adulte et une absence de cas symptomatiques documentés chez les adolescents vaccinés [6, 7].

3. Effets secondaires et événements indésirables

Les effets secondaires à type de douleur au point d'injection, de fatigue et de céphalées étaient très fréquents (plus de 50 % des cas). La mise en place de la vaccination à très large échelle s'est accompagnée d'une pharmacovigilance accrue afin de détecter les événements



La **méningite B** est rare...
mais peut toucher l'un
de vos patients¹



Cette image ne représente pas un vrai patient. Elle a été modifiée pour illustrer un *purpura fulminans* qui peut être observé dans certains cas d'infections invasives à méningocoque.¹



BEXSERO

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

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

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

La vaccination par BEXSERO est recommandée pour tous les nourrissons ainsi que pour l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5 ans pour les sujets de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique (non remboursée à la date du 22/06/2021 - demande d'admission à l'étude).

La vaccination par Bexsero est toujours recommandée chez les personnes à risque de contracter une IIM et les populations ciblées dans le cadre des situations spécifiques (grappes de cas, situations épidémiques)³ (Remb. Séc. Soc. 65%)

Pour une information complète, consultez le RCP et l'avis de la Commission de la Transparence disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) en flashant ce QR code :

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

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



Liste I. Remb. Séc. Soc 65% dans le cadre de son utilisation pour les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 25 octobre 2013. Agréé aux collectivités.

Prix public 83,06 € (hors honoraires de dispensation).

* Prix décerné par un jury – ** À la date de rédaction du présent document le 06/08/21

1. Santé Publique France. Les infections invasives à méningocoque en 2019 2. RCP Bexsero 3. HAS. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques: Le sérotype B et la place de BEXSERO. 3 juin 2021. www.has-sante.fr

Département
Information et
Accueil
Médical
Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h30 à 18h00

I L'année pédiatrique

indésirables rares ne pouvant être mis en évidence dans les études limitées par le nombre de participants.

Un lien entre des événements thrombotiques/thrombopéniques très graves ayant parfois conduit au décès et la vaccination à vecteur viral à adénovirus a ainsi été établi. Ces événements très rares mais gravissimes ayant été observés principalement chez les sujets jeunes, la vaccination a donc été restreinte aux plus de 65 ans.

Un lien a également été établi entre l'occurrence de myopéricardite et la vaccination à ARN chez l'adolescent, principalement chez les garçons et avec une évolution très favorable dans la grande majorité des cas [8, 9]. Le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) faisait part en septembre 2021 de 397 cas de myopéricardite survenus dans les 2 à 3 jours après la 2^e dose pour la plupart. Ces moins de 400 cas rapportés aux 9 millions de doses administrées chez les 12-17 ans font des myopéricardites un événement très rare, avec une probabilité moindre de survenue qu'après une infection à SARS-CoV-2. L'occurrence de ces myocardites après la 2^e dose fait émettre l'hypothèse physiopathologique d'une hyperimmunisation. La réalisation d'un test de diagnostic rapide (recherche d'anticorps anti-spike) en pré-vaccinal pourrait donc permettre d'éviter cette hyperimmunisation, en limitant la vaccination à une seule dose en cas de TROD positif.

Les données rassurantes et robustes de pharmacovigilance ainsi qu'un profil de transmission de l'adolescent proche de celui de l'adulte ont donc incité à la généralisation de la vaccination de l'ensemble des adolescents dès juin 2021.

4. Variants d'intérêt

Parallèlement à l'espoir soulevé par la vaccination est née l'inquiétude liée à l'émergence de variants "d'intérêt", c'est-à-dire avec un bénéfice de transmission et

de contagiosité leur conférant une capacité de diffusion et de remplacement des souches circulantes (historiques). Comme tout virus à ARN, l'absence de système de réparation efficace en cas d'erreur de transcription de l'ARN polymérase aboutit à chaque cycle de réplication du SARS-CoV-2 à la génération de variants. Ainsi, chez un individu infecté par un virus à ARN, il peut exister plusieurs sous-populations de virus issues d'erreur de réplication. Certaines mutations aboutissent à des variants qui sont non "viables" ou peu répliquants (mutation perte de fonction sur une protéine majeure pour le virus par exemple), d'autres en revanche peuvent conférer un gain de réplication et donc un pouvoir de contagion plus important, sans compromettre la capacité de réplication du virus [1, 10]. Les mutations des variants d'intérêt du SARS-CoV-2 concernent principalement la protéine spike et sont responsables d'un fort gain de transmissibilité et d'une diminution du pouvoir de neutralisation des anticorps de l'hôte, pouvant se traduire par des réinfections des sujets infectés ou des échecs de vaccination.

Les données concernant l'efficacité de la vaccination ont mis en évidence une réduction du taux d'anticorps neutralisants et une efficacité variables selon les vaccins et les variants. Ainsi, l'efficacité de la vaccination est évaluée à 75 % pour le Vaxzevria et 90 % pour le Comirnaty sur le variant alpha, de 10 % pour le Vaxzevria sur le variant bêta, et de 60-71 % après une dose pour le Vaxzevria et 88 % après une dose pour le Comirnaty sur le variant delta [2]. Il semble que la diminution du taux d'anticorps avec le temps et la perte d'affinité des anticorps vaccinaux pour la protéine spike observées avec certains variants pourraient être contrées par un taux d'anticorps plus élevé, d'où l'intérêt d'un rappel vaccinal pour booster l'immunité, notamment chez les sujets âgés ou immunodéprimés [1, 11].

L'apparition de variants étant directement associée à la réplication virale,

toutes les interventions visant à réduire la circulation virale sont autant de moyens pour lutter contre ces variants : vacciner la population pour limiter les inoculums individuels et poursuivre les efforts de diagnostic précoce, de dépistage et d'isolement pour limiter la transmission.

L'émergence de variants et notamment du variant delta (indien) a soulevé beaucoup de questionnements concernant une potentielle augmentation de virulence chez l'enfant. En effet, des données venues des États-Unis ont fait état d'une augmentation des hospitalisations chez les enfants [12]. Cependant, cette augmentation du nombre d'hospitalisations était le fait d'une plus forte contagiosité y compris chez l'enfant, donc d'un plus grand nombre de cas et non d'une augmentation de la virulence. Il existe également une forte disparité entre états selon le taux de couverture vaccinale. En France, le ratio nombre d'hospitalisations/nombre de cas positifs est également resté constant depuis le début de la pandémie, de l'ordre de 1 % chez les 0-9 ans et de moins de 1 % chez les 10-19 ans [13].

Les variants très contagieux comme le variant delta et la généralisation de la vaccination des plus de 12 ans a fait repenser la question du rôle des enfants de moins de 12 ans dans la transmission. Les données issues des enquêtes de prévalence menées dans les établissements scolaires depuis septembre 2021 sont cependant très rassurantes (0,06 % des élèves ont été déclarés positifs pour la COVID et 0,14 % des 159 828 tests salivaires réalisés sur les 297 309 proposés sont revenus positifs) et confortent l'hypothèse d'une transmission principalement familiale [14].

5. Incidence de la COVID-19

Le taux d'incidence chez l'enfant de moins de 12 ans semble très lié à celui de la population générale, avec un risque de transmission accru lorsque l'incidence

est forte dans la population [15]. Des données provenant de Grande-Bretagne sur différentes périodes de mars à décembre 2020 mettent en évidence la dynamique de la transmission de la communauté vers l'école et non l'inverse [16]. Les prédictions alarmistes sur les contaminations pédiatriques de l'Institut Pasteur de juin 2021 ont également été revues à la baisse en septembre 2021 au vu de l'efficacité de la campagne vaccinale chez les plus de 12 ans [17].

De plus, si l'incidence de cas positifs chez les 0-19 ans a pu être supérieure à celle de la population générale (**fig. 1**), elle est toujours restée inférieure à celle des 20-39 ans malgré une augmentation de l'incidence des tests chez les enfants de moins de 10 ans (**fig. 2**). Une modélisation venant des États-Unis montre également un effet protecteur de la vaccination des adultes pour les enfants non ciblés par la vaccination.

■ Circulation des autres virus

Les mesures barrières imposées par la pandémie à SARS-CoV-2 ont eu pour conséquences une nette diminution de la circulation des autres virus avec une absence d'épidémie grippale en 2020-2021, et une épidémie de virus respiratoire syncytial (VRS) de moindre importance et décalée dans le temps. Si on peut se réjouir de l'absence de chevauchement de ces épidémies avec les vagues successives de COVID-19, qui a permis de limiter la surcharge de soins, la recirculation de ces virus avec le relâchement des mesures barrières dans une population moins immune peut faire craindre des épidémies de plus forte ampleur pour l'année à venir [18]. Le seuil épidémique du VRS a ainsi été atteint plus précocement dans plusieurs régions françaises (données Santé publique France).

Cette dette immunitaire ne sera pas forcément responsable de plus d'hospitalisations (celles-ci étant surtout le fait des

très jeunes nourrissons qui représentent une population relativement stable en effectif en comparaison aux années précédentes), mais les nourrissons et les jeunes enfants n'ayant pas rencontré le virus l'année précédente vont pouvoir développer des formes symptomatiques nécessitant une consultation médicale

(bronchite, bronchiolite, pneumonie, otite) et entraînant une surcharge du système de soins. Cette dette d'immunité spécifique concerne de nombreux virus comme le rotavirus, le virus varicelle-zona (VZV) ou encore l'entérovirus, mais également des bactéries comme la coqueluche, le pneumocoque

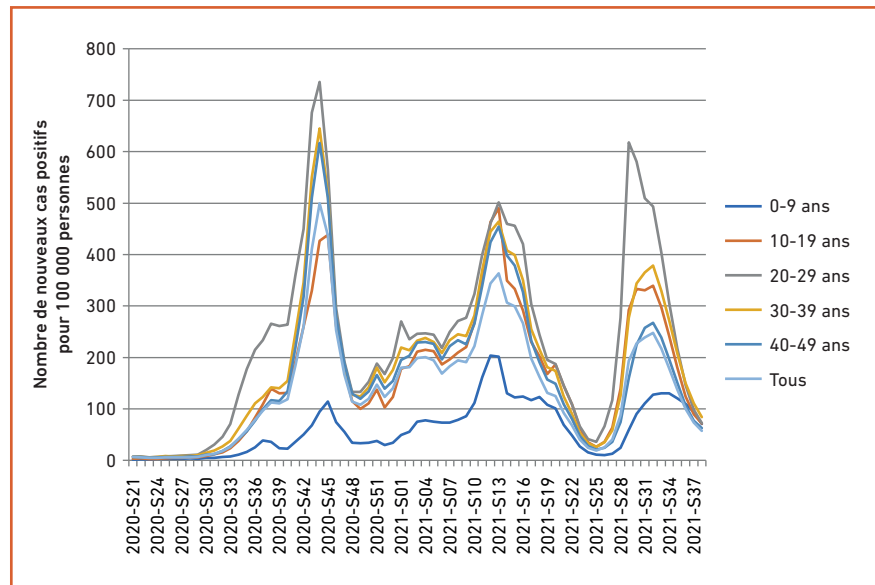


Fig. 1 : Évolution hebdomadaire du taux d'incidence des cas positifs par classe d'âge.

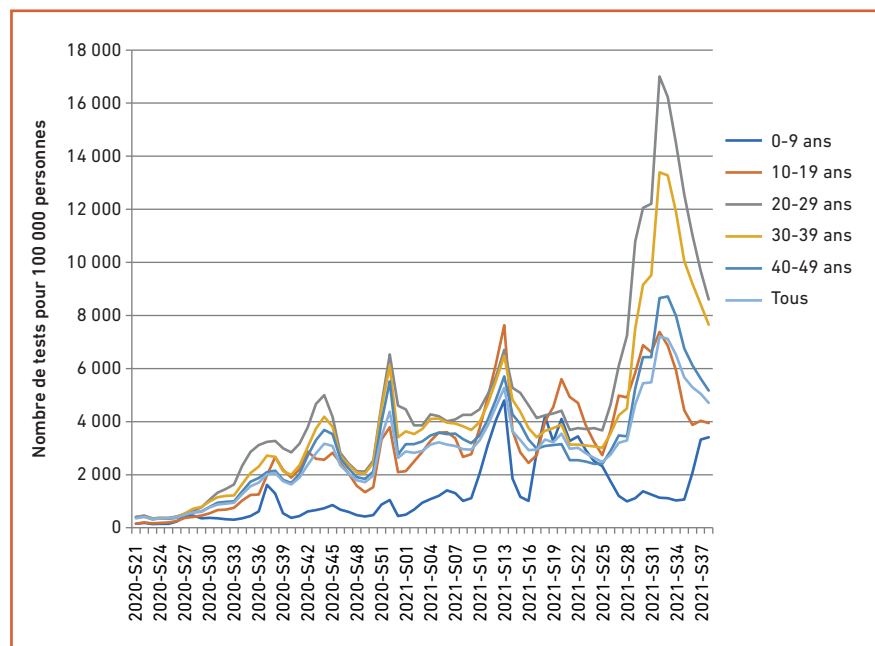


Fig. 2 : Évolution hebdomadaire de l'incidence des tests pour 100 000 personnes.

I L'année pédiatrique

ou le méningocoque. Les réseaux de surveillance des urgences (OSCOUR) ou de pédiatrie de ville (PARI) ont ainsi mis en évidence une augmentation du nombre de gastroentérites, d'otites ou de syndromes pied-main-bouche depuis la rentrée (www.infovac.fr/reseau-PARI). L'absence de stimulation de l'immunité par des agents infectieux peut également être responsable d'une moindre efficacité du système immunitaire inné et donc d'une plus grande susceptibilité aux agents infectieux.

Afin de limiter les effets de cette recirculation virale chez les plus jeunes nourrissons, il est donc important de rappeler aux adultes les mesures d'hygiène (se laver les mains, porter un masque en cas de symptômes respiratoires, éviter les visites et les lieux très fréquentés avec un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 6 mois), mais également d'insister sur la protection vaccinale en appliquant strictement le calendrier vaccinal, en rattrapant dès que possible les vaccinations non faites, voire en proposant des vaccinations au-delà du calendrier.

Vaccinations recommandées ou qui devraient l'être

Parmi les vaccinations non encore inscrites au calendrier, la vaccination conjuguée quadrivalente anti-méningocoque B a fait l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) en juin 2021. Cette recommandation a été motivée par les arguments apportés lors de la consultation publique à laquelle différentes sociétés savantes, notamment de pédiatrie, ont participé. Les arguments avancés ont été ceux de la particulière gravité de l'infection avec des conséquences à long terme sous-évaluées, de la prépondérance des sérotypes B chez les jeunes enfants et des données d'efficacité en vie réelle émanant de Grande-Bretagne et du Portugal [19].

La vaccination par le Bexsero (le Trumenba n'ayant l'AMM qu'à partir

de 10 ans) est désormais recommandée chez tous les nourrissons de moins de 2 ans selon un schéma de primovaccination à 2 doses à 2 mois d'intervalle, avec un rappel dont le délai par rapport à la première dose dépend de l'âge à la primovaccination (entre 12-15 mois si primovaccination entre 2 et 5 mois, 6 mois après la 2^e dose si primovaccination entre 6 et 11 mois et 12 à 23 mois après la 2^e dose si primovaccination entre 12 et 23 mois). La discussion de prix est actuellement en cours afin que ce vaccin puisse être remboursé et inscrit au calendrier vaccinal. La vaccination anti-méningocoque B n'ayant pas d'effet sur le portage, son bénéfice est individuel et il est donc peu probable que cette vaccination soit rendue obligatoire.

Parmi les autres vaccins dont la recommandation mériterait d'être reconsidérée, la vaccination anti-rotavirus (Rotarix ou Rotateq) a fait l'objet de nombreuses études mettant en évidence une très nette réduction du taux d'hospitalisation chez les moins de 5 ans pour gastroentérite aiguë. Une méta-analyse incluant 20 essais randomisés et 38 études cas-contrôles et publiée en juillet dans *JAMA Pediatrics* a ainsi rapporté une nette réduction du risque de gastroentérites et d'hospitalisations liées au rotavirus avec un risque relatif (RR) de 0,316 (IC 95 % : 0,224-0,345) pour les enfants complètement vaccinés par le Rotarix et 0,350 (IC 95 % : 0,275-0,445) par le Rotateq, et un *odds ratio* (OR) de 0,347 (IC 95 % : 0,279-0,432) pour le Rotarix et 0,272 (IC 95 % : 0,197-0,376) pour le Rotateq [20]. La vaccination des nourrissons de moins de 6 mois contre le rotavirus est donc un moyen efficace de lutter contre les conséquences de la dette immunitaire sur la surcharge du système de soins, mais également d'éviter des hospitalisations chez les nourrissons.

L'intérêt de la vaccination anti-varicelle se pose également. En effet, selon Santé publique France, la varicelle est responsable tous les ans de 700 000 infections par an dont 90 % chez les moins de

10 ans, 3 000 hospitalisations dont 75 % chez les moins de 10 ans et 20 décès dont 30 % avant 10 ans. Elle est également pourvoyeuse d'une forte morbidité avec des surinfections cutanées parfois sévères (dermohypodermite à streptocoque du groupe A [SGA] notamment), mais également des ataxies cérébelleuses ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par vascularite.

L'année 2021 a été marquée par une moindre circulation et donc un risque accru d'infection dans les mois à venir, y compris chez les plus grands enfants plus à risque de forme sévère. Il est donc important de vacciner les enfants non immuns de plus de 11 ans mais également de se poser la question de la généralisation de la vaccination anti-varicelle chez les enfants à partir de 1 an. La crainte initiale de voir l'âge de la varicelle se décaler avec le temps ou d'observer une accélération de l'augmentation d'incidence du zona n'a pas été vérifiée dans les pays où la vaccination est largement implémentée depuis plusieurs années. Carryn *et al.* ont ainsi montré que les taux d'anticorps spécifiques anti-VZV chez des adultes de plus de 50 ans n'étaient pas différents dans les pays à forte couverture vaccinale en comparaison aux pays où la vaccination n'avait pas été implantée [21]. Dans un contexte à risque de circulation accrue du VZV, il est donc licite de proposer cette vaccination.

La crise de la COVID aura été l'occasion de rappeler l'importance de la vaccination des adolescents mais surtout de montrer qu'il est possible d'atteindre rapidement des couvertures vaccinales satisfaisantes. Si le passe sanitaire a de toute évidence joué un rôle incitatif dans la vaccination, la mise en place d'une logistique adaptée à la vaccination de grande ampleur a également été un levier efficace pour satisfaire aux objectifs. Les adolescents sont concernés par la vaccination, il faut donc leur donner les moyens de pouvoir aller jusqu'au bout de leur démarche en leur en facilitant

l'accès. Nous pouvons ainsi espérer remonter les couvertures vaccinales encore insuffisantes des adolescents pour le méningocoque C (59,2 et 37,8 % en 2020 chez les 10-14 et 15-18 ans, respectivement), l'hépatite B (moins de 50 % des 11 ans en 2014-2015 – données les plus récentes disponibles de Santé publique France) et le papillomavirus humain (HPV ; 40,7 % chez les filles de 15 ans en 2020). Le remboursement depuis janvier 2021 de la vaccination contre le HPV pour les garçons dès 11 ans devrait également contribuer à l'amélioration de la couverture vaccinale.

■ Du bon usage des antibiotiques

Enfin, la crise de la COVID ne doit pas nous faire oublier une autre crise sanitaire qui est celle liée à l'émergence des bactéries multirésistantes, pour lesquelles l'arme la plus efficace reste le bon usage des antibiotiques. Dans une étude publiée en juin 2021 dans *The Lancet Regional Health-Europe*, Taine *et al.* ont analysé les prescriptions extra-hospitalières de 2018-2019 à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie. Leurs résultats ont mis en évidence une prescription encore fréquente d'antibiotiques de 405 prescriptions pour 1 000 enfants-années de moins de 18 ans, avec une diminution de 12 % en comparaison à 2010-2011 et une moindre utilisation des larges spectres (amoxicilline/acide clavulanique ou cefpodoxime) [22]. Le taux de prescriptions antibiotiques en 2018-2019 était le plus élevé chez les moins de 2 ans et les 2-5 ans avec 434/1 000 et 627/1 000 enfants-années respectivement.

En comparaison, une étude menée dans une des 5 régions du Danemark et évaluant les prescriptions antibiotiques en soins primaires chez les 0-6 ans rapportait un taux de prescription de 348,9 pour 1 000 enfants-années en 2018 [23]. Il est donc important de poursuivre les efforts de limitation des antibiotiques en les réservant aux seules situations où ils

sont nécessaires et à la durée minimale efficace.

L'utilisation de règles de décision associant éléments cliniques et biomarqueurs est une piste qui semble prometteuse pour limiter les prescriptions inutiles sans risquer de manquer une infection sévère. Une règle a ainsi été testée aux Pays-Bas pour les infections respiratoires basses en associant la CRP à des paramètres cliniques, avec une réduction de prescription de l'ordre de 10 %, d'autant plus marquée que le niveau de prescription initiale était élevé [24].

La réduction des durées des antibiothérapies est également une piste de bon usage. Une analyse rétrospective de 121 846 prescriptions antibiotiques pour une pneumonie communautaire n'a pas mis en évidence, après ajustement, de différence entre les traitements courts (de 5 à 9 jours) et les traitements longs (de 10 à 14 jours) en termes d'hospitalisation, de nouvelle consultation aux urgences ou de nouvelles prescriptions antibiotiques dans les 14 jours après la fin de la prescription, confortant les résultats d'études randomisées précédentes sur l'équivalence d'un traitement de 5 *versus* 10 jours [25].

La réduction de la durée de l'antibiothérapie ne doit cependant pas être un prétexte pour traiter inutilement des infections virales. Un essai randomisé sur 432 enfants âgés de 6 mois à 12 ans publié dans le *Lancet* en octobre 2021 a ainsi montré l'absence de bénéfice d'un traitement par amoxicilline chez les enfants ayant une infection respiratoire basse sans signe de pneumonie en comparaison à un placebo.

■ Conclusion

L'actualité vaccinale et infectiologique de 2021 aura été à nouveau fortement marquée par la crise de la COVID-19, nous rappelant l'importance de la vaccination afin de lutter contre la pan-

démie, mais également pour ne pas se laisser déborder par la recirculation des pathogènes pédiatriques freinés par les confinements et les mesures barrières. Cette année 2021 aura également été l'occasion de montrer qu'il est possible d'implémenter rapidement et efficacement une vaccination chez l'adolescent grâce à des leviers motivationnels, mais surtout en allouant les moyens logistiques adéquats. La rentrée marquée par une épidémie précoce de VRS nous rappelle l'importance des mesures d'hygiène pour protéger les plus jeunes. Enfin, il est important d'agir dès maintenant sur la prochaine crise qui nous guette, celle de l'impasse thérapeutique face à des bactéries multirésistantes. Les moyens efficaces de lutter contre l'antibiorésistance existent, il est important de s'en saisir dès maintenant.

BIBLIOGRAPHIE

1. TREGONING JS, FLIGHT KE, HIGHAM SL *et al.* Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*, 2021;21:626-636.
2. POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2020;383:2603-2615.
3. BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021;384:403-416.
4. LOPEZ BERNAL J, ANDREWS N, GOWER C *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*, 2021;n1088.
5. HAAS EJ, ANGULO FJ, McLAUGHLIN JM *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*, 2021;397:1819-1829.
6. FRENCK RW, KLEIN NP, KITCHIN N *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*, 2021;385:239-250.

L'année pédiatrique

7. ALI K, BERMAN G, ZHOU H *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*, 2021;NEJMoa2109522.
8. CALCATERRA G, MEHTA JL, DE GREGORIO C *et al.* COVID-19 vaccine for adolescents. Concern about myocarditis and pericarditis. *Pediatr Rep*, 2021;13:530-533.
9. KUEHN BM. Adolescent myocarditis after COVID-19 vaccination is rare. *JAMA*, 2021;326:902.
10. LAURING AS, HODCROFT EB. Genetic variants of SARS-CoV-2—What do they mean? *JAMA*, 2021;325:529.
11. PLANAS D, VEYER D, BAIDALIUK A *et al.* Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*, 2021;596:276-280.
12. SIEGEL DA, RESES HE, COOL AJ *et al.* Trends in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among children and adolescents aged 0-17 years - United States, August 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021;70:1249-1254.
13. Santé Publique France. COVID-19: points épidémiologiques hebdomadaires nationaux et régionaux n.d. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-21-octobre-2021
14. Ministère de l'Éducation nationale. COVID-19, Points de situation n.d. www.education.gouv.fr/covid19-points-de-situation-306444
15. BOEY L, ROELANTS M, MERCKX J *et al.* Age-dependent seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in school-aged children from areas with low and high community transmission. *Eur J Pediatr*, 2021. doi: 10.1007/s00431-021-04222-9.
16. SOUTHALL E, HOLMES A, HILL EM *et al.* An analysis of school absences in England during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*, 2021;19:137.
17. BOSETTI P, TRAN KIEM C, ANDRONICO A *et al.* Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France. HAL Pasteur, 2021. hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03272638
18. COHEN R, ASHMAN M, TAHA M-K *et al.* Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*, 2021;51:418-423.
19. RODRIGUES FMP, MARLOW R, SIMÕES MJ *et al.* Association of use of a meningococcus group B vaccine with group B Invasive meningococcal disease among children in Portugal. *JAMA*, 2020;324:2187.
20. SUN Z-W, FU Y, LU H-L *et al.* Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *JAMA Pediatr*, 2021;175:e210347.
21. CARRYN S, CHEUVART B, POVEY M *et al.* No consistent evidence of decreased exposure to varicella-zoster virus among older adults in countries with universal varicella vaccination. *J Infect Dis*, 2021;jiab500.
22. TAINE M, OFFREDO L, DRAY-SPIRA R *et al.* Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study. *Lancet Reg Health Eur*, 2021;7:100129.
23. LARSEN SB, JENSEN MLV, BJERRUM L *et al.* Trend in antibiotic prescription to children aged 0-6 years old in the capital region of Denmark between 2009 and 2018: Differences between municipalities and association with socioeconomic composition. *Eur J Gen Pract*, 2021;27:257-263.
24. HAGEDOORN NN, WAGENAAR JHL, NIEBOER D *et al.* Impact of a clinical decision rule on antibiotic prescription for children with suspected lower respiratory tract infections presenting to European emergency departments: a simulation study based on routine data. *J Antimicrob Chemother*, 2021;76:1349-1357.
25. SHAPIRO DJ, HALL M, LIPSETT SC *et al.* Short- versus prolonged-duration antibiotics for outpatient pneumonia in children. *J Pediatr*, 2021;234:205-211.e1.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?

En effectuant la revue bibliographique en nutrition pédiatrique, j'ai d'abord été attristé par le nombre d'articles qui reprennent les poncifs habituels sur les risques liés à l'obésité et à la "malbouffe" sous toutes ses formes, sans rien nous apprendre de nouveau ou, pire encore, en sommant dans des clichés erronés nourris par une interprétation biaisée des données récoltées. Je vous en épargnerai. Mon choix s'est ainsi porté vers des papiers scientifiquement fiables qui vont modifier notre pratique au quotidien.

Obésité : des avancées et des corrections

1. Obésité et COVID-19

Si l'obésité est un facteur de risque indiscutable de forme grave de COVID chez l'adulte, sa responsabilité est plus discutable dans les rares formes graves de l'enfant (voir *Quoi de neuf en nutrition pédiatrique*, 2020). Cette année, plusieurs articles ont cherché à savoir si l'obésité augmentait les risques de formes graves chez l'enfant de syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID (encore appelé maladie de Kawasaki-like ou MIS-C pour *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Dans aucun des 3 travaux ayant comparé les enfants avec MIS-C grave (admission en soins intensifs, altération de la fonction cardiaque, anomalies coronariennes, choc cardiogénique, myocardite) à ceux sans signes de gravité, l'obésité n'est apparue comme un facteur de gravité [1-3]. L'obésité n'est

donc pas un facteur de gravité dans cette complication majoritairement pédiatrique de la COVID.

L'effet des confinements pour freiner l'évolution de l'épidémie de COVID sur la prise de poids des enfants a été sujet à controverse. Si le discours dominant était une aggravation de la surcharge pondérale, la réalité scientifique est plus complexe. La majorité des études publiées ont effectivement montré une augmentation de la surcharge pondérale chez la plupart des enfants, avec cependant le plus souvent des effectifs très faibles [4, 5]. D'autres, moins nombreuses, ont au contraire rapporté une stabilisation du poids, voire une amélioration de ce dernier [6]. Nous avons également noté cette hétérogénéité chez les centaines d'enfants obèses que nous suivons dans le service, notamment chez ceux souffrant d'une obésité morbide ou syndromique dont la courbe de corpulence a suivi son évolution habituelle pendant la pandémie.

Pour résumer, de toute évidence, le confinement n'a pas eu le même effet chez tous les enfants. Certains enfants obèses ont relâché leur restriction énergétique et ainsi repris du poids, alors que d'autres ont profité de cette période pour mettre en place un régime restrictif qui leur a permis de réduire leur surcharge pondérale. Mais il est fort probable que le confinement n'a eu aucun effet sur l'évolution naturelle de la courbe pondérale de la majorité des enfants, qu'ils soient obèses ou pas. Aucune étude sérieuse ne permet cependant de confirmer ou d'infirmer cette dernière hypothèse.



P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS.

2. Génétique et obésité

Le rôle majeur de la génétique dans l'obésité pédiatrique n'est plus à démontrer, mais la majorité des gènes responsables restent encore à découvrir. Un travail portant sur l'analyse des mutations des gènes de la voie des mélanocortines de 1 486 individus souffrant d'une obésité sévère, dont 600 enfants, a permis une avancée majeure [7]. Jusqu'alors, on pensait que ces mutations (gènes de la leptine et de son récepteur, de la pro-opiomélanocortine et de la pro-convertisseur PCSK1) expliquaient seulement une centaine de cas d'obésité sévère dans le monde. Ce travail a montré qu'elles étaient en fait impliquées chez 12,7 % des enfants souffrant d'une obésité sévère, soit probablement plusieurs millions d'enfants sur la planète.

Cette découverte est d'autant plus importante que la plupart de ces enfants pourraient bénéficier d'un traitement par setmélanotide qui permet de réduire significativement leur excès pondéral en compensant le déficit génétique [8]. Ce nouveau médicament a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* cette année [8]. En France, cette molécule est pour l'instant uniquement

■ L'année pédiatrique

utilisée dans des programmes de recherche, exclusivement à l'hôpital Trousseau pour la pédiatrie.

Si seuls les enfants génétiquement prédisposés sont susceptibles de devenir obèses, certains ont à l'inverse des variants génétiques les protégeant d'un excès pondéral. Grâce au séquençage de l'exome de 645 000 individus, un nouveau variant de protection contre l'obésité a été mis en évidence [9]. Cette importante découverte était l'inégalité génétique des individus devant l'excès pondéral et elle offre également une nouvelle cible thérapeutique potentielle.

3. Stéatose hépatique et dépression

Certaines recommandations suggèrent d'effectuer un dosage systématique des transaminases chez les enfants obèses à la recherche d'une stéatose hépatique. Une telle attitude est excessive et donc injustifiée. En effet, il n'y a aucun traitement spécifique de la stéatose en dehors de la réduction pondérale et l'évolution est bénigne dans l'extrême grande majorité des cas. Elle entraîne donc une inquiétude inutile dans un nombre important de situations puisque, rappelons-le, la prévalence de la stéatose hépatique est de 10 à 20 % chez l'enfant obèse.

L'incohérence de cette recherche systématique vient d'être étayée par un travail qui montre que les adolescents chez lesquels un diagnostic de stéatose hépatique a été porté souffrent davantage de dépression et d'anxiété que la population générale [10]. Il faut donc limiter cette recherche aux enfants ayant des antécédents familiaux d'hépatopathies ou souffrant d'une obésité sévère afin de ne pas angoisser inutilement la grande majorité des enfants obèses chez lesquels ce diagnostic sera trouvé.

■ Carence martiale

La carence en fer est la plus fréquente des maladies nutritionnelles de la pla-

nète. Ses conséquences, notamment neuropsychiques, sont graves et parfois irréversibles. Pour la prévenir, la Société Française de Pédiatrie recommande la consommation d'au moins un biberon quotidien de 250 mL de lait de croissance + 1 portion carnée jusqu'à 3 à 6 ans, puis l'ingestion de 2 produits carnés par jour. Ces recommandations sont malheureusement insuffisamment suivies, voire controversées. Des travaux récents confirment leur bien-fondé.

Les conséquences neurologiques de la carence martiale chez le nouveau-né sont souvent irréversibles. Une étude a ainsi montré que des nouveau-nés souffrant d'une carence en fer à la naissance (sur le sang du cordon) avaient davantage de troubles du comportement à l'âge de 5 ans que ceux qui en étaient indemnes [11]. Ce travail confirme les effets neuropsychiatriques à long terme d'une carence martiale précoce.

Un travail français portant sur 588 enfants âgés de 22 à 26 mois suivis en ambulatoire a confirmé que l'absence de consommation de lait de croissance après l'âge d'un an et son arrêt trop précoce étaient des facteurs contribuant significativement à un risque accru de carence en fer [12]. Il est dommage que certains continuent à considérer le lait de croissance comme un unique produit commercial.

Enfin, 2 travaux récents portant sur les apports martiaux entre 6 et 12 mois [13] et entre 1 et 3 ans [14] montrent l'importance des produits carnés pour assurer les besoins en fer, notamment chez les enfants encore allaités après 6 mois ou ne consommant pas suffisamment de céréales enrichies en fer à tous les âges (rappelons que dans beaucoup de pays, le lait de croissance est remplacé par des céréales enrichies en fer). La tendance actuelle de vouloir réduire les apports carnés n'a aucun fondement scientifique et risque d'augmenter encore la prévalence de la carence martiale.

■ Végétalisme

Le végétalisme, qui consiste à exclure les produits d'origine animale de son alimentation, est une déviance alimentaire en plein essor. Il séduit de plus en plus de jeunes, les exposant à de nombreuses carences dont ils subissent parfois les conséquences tout le restant de leur existence. L'utilisation de jus végétaux chez les nourrissons et les jeunes enfants a aussi crû de 61 % aux États-Unis entre 2012 et 2017, les carences nutritionnelles qu'elle provoque étant plus graves encore à cet âge [15].

Les courants idéologiques actuels qui prônent la réduction de la consommation des produits animaux sont les principaux coupables de la propagation de ce fléau. Les arguments utilisés comme la lutte contre le changement climatique ou l'effet cancérigène de la viande sont absurdes pour le premier et biaisés pour le second. Les mairies, souvent du même courant idéologique, qui imposent un voire plusieurs repas végétariens à la cantine promeuvent indiscutablement cette dérive alimentaire chez l'enfant et l'adolescent [16].

Un travail portant sur des enfants polonais âgés de 5 à 10 ans a comparé 52 végétaliens, 63 végétariens et 72 omnivores. Il a confirmé que la carence martiale était plus fréquente dans les 2 premiers groupes comparés aux omnivores, et a surtout montré que la croissance staturale était significativement diminuée chez les végétariens et encore davantage chez les végétaliens [17]. Donc, en plus des conséquences spécifiques à chacune des carences nutritionnelles qu'entraîne l'exclusion totale ou partielle des produits d'origine animale, la croissance staturale peut être altérée chez les enfants suivant ces régimes déviants.

Les recommandations pour prévenir les nombreuses carences nutritionnelles (fer, calcium, vitamines D et B12, acide docosahexaénoïque) entraînées par un régime végétalien ont été publiées

NOUVEAU

Saxenda®

liraglutide



Vos patients atteints d'obésité ont de la **volonté** :
Vous avez les moyens de les **aider**.

INDICATION DE SAXENDA®

Saxenda® peut être utilisé en complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant :

- une obésité (correspondant à un IMC ≥ 30 kg/m² chez les adultes selon les seuils internationaux)* et
- un poids corporel supérieur à 60 kg.

Le traitement par Saxenda® doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée.

* Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans (voir tableau ci-contre) :

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE PRISE EN CHARGE

Liste I - Médicament sur prescription médicale et non remboursé par la sécurité sociale.

Âge (années)	IMC correspondant à 30 kg/m ² pour les adultes selon les seuils internationaux.	
	Garçons	Filles
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

Tableau 1 Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans



Pour une information complète, consultez le RCP sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant ce QR Code.



Saxenda®
liraglutide

L'année pédiatrique

dans les *Archives de Pédiatrie* en 2019 par le Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP).

Allergie aux protéines du lait de vache et rectorragies

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est le premier diagnostic légitimement évoqué devant des rectorragies survenant chez un nouveau-né ou un jeune nourrisson recevant des protéines du lait de vache (PLV). Si les rectorragies disparaissent après exclusion des PLV, le diagnostic d'APLV est souvent définitivement posé et le régime d'exclusion poursuivi jusqu'à au moins l'âge de 9 mois comme le suggèrent certaines recommandations internationales.

Un travail prospectif a montré qu'une telle attitude devait être corrigée [18]. 58 nourrissons âgés de moins de 4 mois dont les rectorragies avaient disparu après exclusion des PLV ont bénéficié d'une épreuve de réintroduction des PLV au domicile en moyenne 1 mois plus tard. Le diagnostic d'APLV a été confirmé chez seulement 18 nourrissons (31,0 %) et donc infirmé chez les deux tiers de la population initiale. Chez ces 18 nourrissons, un test de provocation orale aux PLV a été réalisé tous les 2 mois à partir de l'âge de 4 mois. L'âge médian d'acquisition de la tolérance aux PLV était de 6,8 mois et 75 % des enfants toléraient les PLV avant l'âge de 10 mois.

Cette étude rappelle que, dans les suspicions de formes non IgE-médiées précoces d'APLV, notamment celles s'exprimant par des rectorragies, le diagnostic doit être systématiquement confirmé par un test de réintroduction réalisé

4 semaines plus tard. Elle confirme surtout que, dans ces formes cliniques, l'acquisition de la tolérance aux PLV doit être évaluée dès l'âge de 4-6 mois (selon l'âge auquel le diagnostic a été porté) afin d'éviter des régimes d'exclusion prolongés et inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMS JY, OSTER ME, GODFRED-CATO SE *et al.* Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5:323-331.
2. BAUTISTA-RODRIGUEZ C, SANCHEZ-DE-TOLEDO J, CLARK BC *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*, 2021; 147:e2020024554.
3. DEBIASI RL, HARAHSHEH AS, SRINIVASALU H *et al.* Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing. *J Pediatr*, 2021; 237:125-135.
4. ANDROUTSOS O, PERPERIDI M, GEORGIU C *et al.* Lifestyle changes and determinants of children's and adolescents' body weight increase during the first COVID-19 lockdown in Greece: The COV-EAT Study. *Nutrients*, 2021; 13:930.
5. JENSSEN BP, KELLY MK, POWELL M *et al.* COVID-19 and changes in child obesity. *Pediatrics*, 2021;147:e2021050123.
6. AZOULAY E, YACKOBOVITCH-GAVAN M, YAACOV H *et al.* Weight status and body composition dynamics in children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Front Pediatr*, 2021;9:707773.
7. COURBAGE S, POITOU C, LE BEYEC-LE BIHAN J *et al.* Implication of heterozygous variants in genes of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:2991-3006.
8. MARKHAM A. Setmelanotide: first approval. *Drugs*, 2021;81:397-403.
9. AKBARI P, GILANI A, SOSINA O *et al.* Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science*, 2021; 373:eabf8683.
10. NOON SL, D'ANNIBALE DA, SCHWIMMER MH *et al.* Incidence of depression and anxiety in a cohort of adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021;72:579-583.
11. MCCARTHY EK, MURRAY DM, O'B HOURIHANE J *et al.* Behavioral consequences at 5 y of neonatal iron deficiency in a low-risk maternal-infant cohort. *Am J Clin Nutr*, 2021;113:1032-1041.
12. GUIVARCH C, SACRI AS, MD, LEVY C *et al.* Clinical prediction of iron deficiency at age 2 years: a national cross-sectional study in France. *J Pediatr*, 2021; 235:212-219.
13. ABRAMS SA, HAMPTON JC, FINN KL. A Substantial proportion of 6- to 12-month-old infants have calculated daily absorbed iron below recommendations, especially those who are breastfed. *J Pediatr*, 2021;231:36-42.
14. PARKIN PC, BORKHOFF CM, MACARTHUR C *et al.* Randomized trial of oral iron and diet advice versus diet advice alone in young children with nonanemic iron deficiency. *J Pediatr*, 2021;233:233-240.
15. BODNAR LM, JIMENEZ EY, BAKER SS. Plant-based beverages in the diets of infants and young children. *JAMA Pediatr*, 2021;175:555-556.
16. TOUNIAN P. Le scandale des cantines vertes. *Réalités Pédiatriques*, 2021;246: 3-4.
17. DESMOND MA, SOBIECKI JG, JAWORSKI M *et al.* Growth, body composition, and cardiovascular and nutritional risk of 5- to 10-y-old children consuming vegetarian, vegan, or omnivore diets. *Am J Clin Nutr*, 2021;113:1565-1577.
18. LEMOINE A, LEMALE J, AROULANDOM J *et al.* Rectal bleeding and cow's milk protein-induced allergic proctocolitis: A prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2021;51:1242-1245.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

De nombreuses innovations thérapeutiques ont été réalisées dans le domaine de la dermatologie pédiatrique en 2020.

Dermatite atopique

1. Dupilumab chez l'enfant

Le dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant les interleukines (IL) 4 et 13 ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et remboursé en France chez l'adulte, et de façon plus récente chez l'adolescent à partir de 12 ans. À noter que le dupilumab est indiqué chez l'enfant et l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques, contrairement à l'adulte. En effet, la prescription chez l'adolescent ne nécessite

pas un échec ou une contre-indication à la ciclosporine, ainsi le dupilumab peut être prescrit en première ligne de traitement systémique chez l'adolescent.

La dermatite atopique (DA) étant, aussi et surtout, une maladie pédiatrique, les données de l'étude évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez l'enfant étaient très attendues. Étaient inclus les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sévère mal contrôlée par les dermocorticoïdes, avec un score EASI ≥ 21 , une surface cutanée atteinte ≥ 15 %, un score de prurit NRS ≥ 4 et un score IGA = 4, et pesant au moins 15 kg. Les patients étaient randomisés dans 3 bras : placebo, dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines ou dupilumab toutes les 2 semaines à la dose de 100 mg pour les enfants de moins de 30 kg et 200 mg pour les

enfants de 30 kg et plus. Les dermocorticoïdes étaient autorisés. Les résultats montrent une bonne efficacité avec 60 à 75 % des patients ayant une amélioration de 75 % de leur score EASI (**fig. 1**). Concernant les effets indésirables, étaient constatées de manière attendue des conjonctivites et des réactions au point d'injection. Les conjonctivites étaient plus fréquentes chez les enfants ayant des injections tous les 15 jours versus toutes les 4 semaines [1].

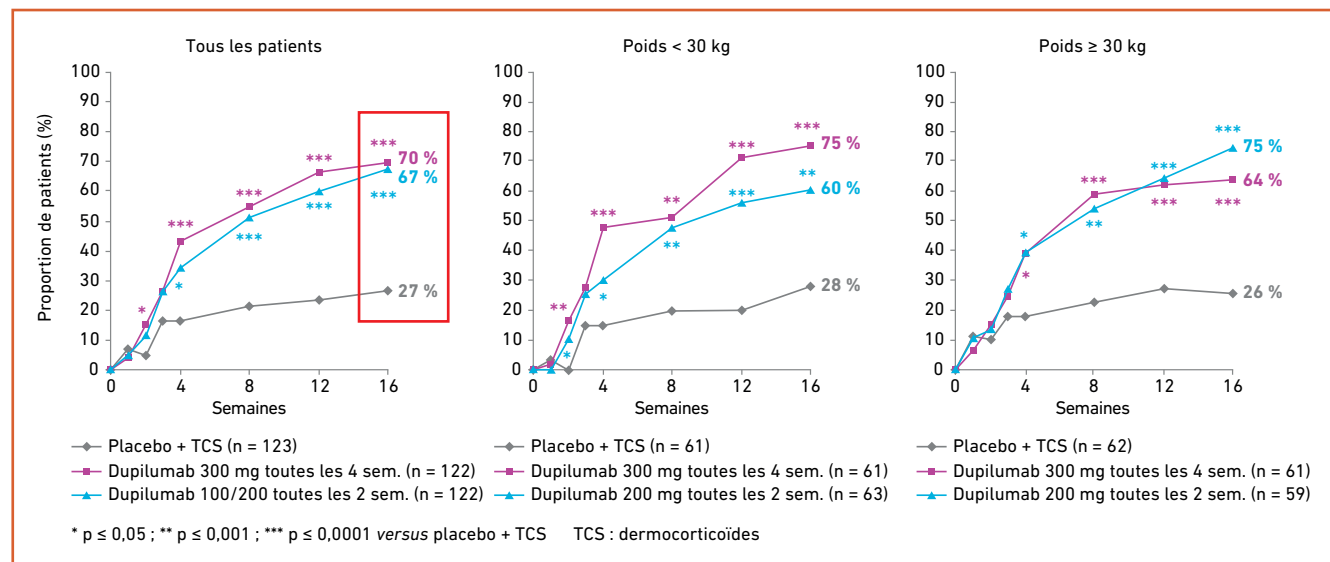


Fig. 1 : Résultats des essais de phase III dupilumab vs placebo chez l'enfant de 6 à 12 ans.

L'année pédiatrique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
> 15 kg et < 60 kg	300 mg J0 et 300 mg J15	300 mg toutes les 4 semaines
Optimisation possible	400 mg (2 injections de 200 mg)	200 mg toutes les 2 semaines
> 60 kg	600 mg (2 injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines

Tableau 1 : Schéma posologique de Dupixent par administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique.

Dans l'attente de l'AMM et du remboursement chez l'enfant, le dupilumab est disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte avec le schéma posologique détaillé dans le **tableau 1**. Un développement du dupilumab chez l'enfant de 2 à 6 ans est en cours.

2. Sécurité d'utilisation à long terme du tacrolimus topique : résultats de l'étude APPLES

De nouveaux traitements topiques de la DA sont en cours de développement, notamment les inhibiteurs de JAK topiques et le crisaborole (anti-phosphodiesterase 4) en Europe. Concernant les anciens traitements, les données de l'étude APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic*

Dermatitis, NCT00475605) ont été présentées en 2020.

Il s'agit d'une étude de phase IV évaluant la sécurité à long terme des inhibiteurs topiques de la calcineurine, suite aux alertes concernant notamment le risque de survenue de lymphome cutané sous tacrolimus topique. Cette étude a analysé l'incidence du lymphome et d'autres cancers dans une population pédiatrique atteinte de dermatite atopique traitée par tacrolimus topique pendant 10 ans de suivi. 7 954 patients dans 314 sites dans 9 pays ont été analysés, soit 44 629 patients-années, parmi lesquels 6 cancers confirmés ont été relevés (rapport d'incidence standardisé : 1,0 ; IC 95 % : 0,37-2,20). Aucun lymphome n'est survenu. Ces données ne sont pas supérieures à celles de la population générale, le tacrolimus topique n'augmente donc pas le risque de cancer à long terme chez les enfants atteints de DA.

3. Inhibiteurs de JAK

Concernant les inhibiteurs de JAK, des études de phase III incluant les adolescents ont été réalisées d'emblée pour les deux inhibiteurs de JAK 1 en phase avancée de développement.

L'abrocitinib est un de ces deux inhibiteurs de JAK 1. Deux études de phase III JADE MONO-1 et 2 ont été réalisées, incluant des adultes mais aussi des adolescents à partir de 12 ans atteints de DA. Dans ces études, les dermocorticoïdes n'étaient pas autorisés. Les patients inclus étaient répartis dans 3 bras : abrocitinib 200 mg/j, abrocitinib 100 mg/j et placebo. 20 % des patients dans l'étude JADE MONO-1 et 10 % dans JADE MONO-2 étaient âgés de moins de 18 ans. Les résultats des données poolées des 2 études de phase III (JADE MONO-1 et 2) et de l'étude de phase IIb ont été colligés et présentés à l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) par Thyssen (*free communications atopic dermatitis*, ID FC08.04-2299). Les résultats rassemblés confirment la bonne efficacité de ce nouveau traitement sur les scores EASI 75, IGA et NRS (**fig. 2**). Les effets indésirables rapportés étaient des nausées, des rhinopharyngites, de

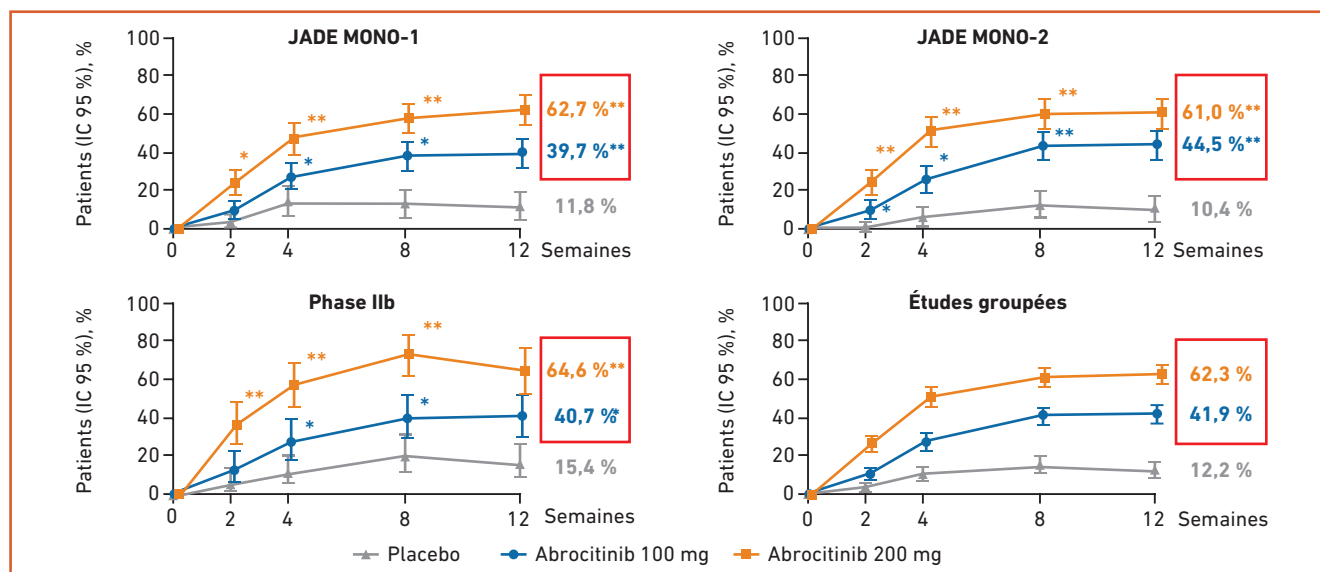


Fig. 2 : Score EASI 75, études de phase III sur l'abrocitinib chez les patients atteints de dermatite atopique à partir de 12 ans.

MAINTENANT
INDIQUÉ
CHEZ LES ENFANTS
DE 6 À 11 ANS



OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾. DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde⁽²⁾.

1^{RE} BIOTHÉRAPIE indiquée dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6-11 ans)

Pour une information complète, se reporter au résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant le QR code:



DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'information thérapeutique.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne et en pédiatrie. Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 12/04/2021 (demande d'admission à l'étude).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.
2. HAS. Avis de CT de DUPIXENT® du 21 avril 2021.

SANOFI GENZYME 

Sanofi Genzyme et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et de commercialisation de DUPIXENT®.

DUPIXENT® 
(dupilumab) Injectable
200mg • 300mg

■ L'année pédiatrique

l'acné, des céphalées, une thrombopénie et une dyslipidémie.

L'upadacitinib est l'autre anti-JAK 1. Les résultats des deux études de phase III Measure Up 1 et 2 ont également été présentés à l'EADV. Ces deux études ont inclus des patients à partir de 12 ans avec une proportion de patients âgés de moins de 18 ans de 15 et 12 % respectivement. Les résultats dans cette tranche d'âge sont similaires avec 79,7 et 72,9 % des patients ayant obtenu un score EASI 75 à S16 dans les deux études respectivement. Ces très bons résultats sont renforcés par les scores EASI 90 obtenus par 65,8 et 58,5 % des patients respectivement. Concernant la tolérance, les effets indésirables rapportés étaient l'acné le plus souvent modérée du visage, les infections herpétiques, les céphalées, les infections des voies aériennes supérieures et l'élévation des CPK. Aucun événement thromboembolique n'était rapporté.

■ Psoriasis

Actuellement, les biothérapies disponibles chez l'enfant pour le traitement du psoriasis sont : l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustekinumab. De nouvelles données concernant l'ixekizumab et le sécukinumab ont été présentées en 2020, avec une AMM pour ces deux traitements mais un remboursement toujours en attente.

Pour l'ixekizumab, 196 enfants de plus de 6 ans ont été inclus dans les études de phase III (vs placebo sauf en Europe où les études étaient vs éta nercept). L'efficacité était comparable à celle de l'adulte. Concernant la tolérance, 4 maladies de Crohn étaient rapportées et 39 réactions au point d'injection. L'AMM a été obtenue en France à partir de 6 ans et 25 kg aux posologies suivantes : > 50 kg : dose initiale de 160 mg puis 80 mg toutes les 4 semaines ; de 25 à 50 kg : dose initiale de 80 mg puis 40 mg toutes les 4 semaines [2].

Concernant le sécukinumab, les études de phase III vs éta nercept et placebo ont également été présentées en 2020. Ces études ont inclus 162 enfants atteints de psoriasis sévère à partir de 6 ans. Un cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) était rapporté. L'efficacité était satisfaisante. La posologie retenue pour l'AMM est le schéma faible dose : poids < 50 kg : 75 mg ; poids ≥ 50 kg : 150 mg, optimisation possible à 300 mg, avec le même schéma d'induction que chez l'adulte [3].

■ Hémangiomes et malformations vasculaires

Il est parfois difficile pour les médecins traitants, pédiatres et dermatologues d'identifier les enfants avec des hémangiomes infantiles (IH) qui vont avoir besoin d'un traitement et s'ils doivent les adresser pour introduction du propranolol. Un score d'aide à la décision a été développé : l'IHReS. Ce score est rapide et simple d'utilisation en pratique quotidienne. Il s'agit d'un algorithme en 2 parties avec un total de 12 questions permettant d'aider les médecins à la décision d'orienter l'enfant pour introduction d'un traitement (**fig. 3**) [4].

Une enquête de pratique mondiale sur l'utilisation du propranolol dans les hémangiomes infantiles a recueilli les réponses de 249 médecins dans 52 pays à travers le monde. Il en ressort que la plupart des médecins (66,3 %) réalisent une décroissance progressive des doses afin de limiter l'effet rebond, la dose la plus couramment utilisée en dehors de la France est 2 mg/kg/j et la durée de traitement est le plus souvent de 6 mois. La diminution de l'effet rebond en réduisant progressivement les doses n'a pas été démontrée [5].

Le propranolol oral est le traitement de première intention des hémangiomes infantiles, mais sa sécurité d'utilisation chez les patients atteints de syndrome PHACE (malformations de la fosse pos-

térieure, hémangiomes, anomalies artérielles, anomalies cardiaques, anomalies oculaires) a été débattue, avec le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique soulevé. Dans une étude rétrospective sur une cohorte de 76 patients atteints de PHACE, les auteurs avaient pour objectif d'évaluer l'incidence des événements indésirables chez les patients atteints du syndrome PHACE. Tous les patients avaient reçu un traitement par propranolol à la dose de 0,3 mg/kg/j ou plus. Aucun événement indésirable grave (c'est-à-dire AVC, accident ischémique transitoire [AIT] ou événement cardiovasculaire) n'était rapporté. Au total, 46 événements indésirables non graves ont été signalés parmi 29 patients (38,2 %). Les événements indésirables non graves les plus fréquemment signalés étaient des troubles du sommeil et des symptômes mineurs gastro-intestinaux et respiratoires. Ces effets indésirables n'étaient pas différents de ceux rapportés chez les enfants traités hors syndrome PHACE. Ainsi, le propranolol peut être utilisé dans cette population en première intention et sans précaution particulière [6].

La sécurité d'utilisation et l'efficacité du timolol en topique sont toujours débattues. Il s'agit de l'utilisation détournée de la forme ophtalmologique. Dans une étude, les données pharmacocinétiques chez 76 enfants traités par timolol 0,5 % ont été étudiées. Les concentrations plasmatiques étaient positives dans 93 % des cas et supérieures à 0,2 ng/mL dans 80 % des cas, ce qui est la concentration plasmatique à partir de laquelle un effet systémique existe chez les adultes. Les auteurs montrent de manière intéressante que plus l'hémangiome est épais, plus la concentration plasmatique de timolol augmente. Ainsi, d'après les auteurs, le timolol topique est utile pour traiter de petits hémangiomes fins. Ils recommandent de ne pas dépasser 2 gouttes de timolol à 0,5 % par jour, la dose pour laquelle des données de sécurité ont été rapportées [7].

■ Infectiologie

1. Verrues

L'immunothérapie intralésionnelle semble être une piste prometteuse pour traiter les verrues récalcitrantes chez les enfants. La clairance du papillomavirus humain – et donc la résolution des verrues – repose sur une réponse immunitaire à médiation cellulaire. L'immunothérapie intralésionnelle cible cette réponse en introduisant des antigènes au sein de la verrue, induisant ainsi une réponse systémique médiée par les lymphocytes T. L'immunothérapie est efficace chez les patients pédiatriques et adultes, en particulier en cas de verrues multiples ou récalcitrantes. L'utilisation de l'antigène du *Candida*, le vaccin ROR et la tuberculine PPD donnent des résultats similaires comparables, de 39 à 88 % pour *Candida*, 26,5 à 92 % pour le ROR et 23,3 à 94,4 % pour la PPD. Cependant, l'utilisation du BCG semble avoir une moins bonne efficacité, avec des taux de clairance limités à 33,3-39,7 %. Néanmoins, de nouvelles études randomisées sont nécessaires pour conclure [9].

2. Gale

Au sujet du traitement de la gale de l'enfant, de nouvelles données sont disponibles concernant l'utilisation de l'ivermectine. En effet, une étude rétrospective française à propos de 170 enfants de moins de 15 kg traités par ivermectine orale pour une gale a été publiée en 2020. L'âge moyen des enfants était de 15 mois, le poids moyen de 10 kg. Une guérison était obtenue dans 85 % des cas, 7 effets secondaires étaient rapportés et ces effets étaient peu sévères : 5 eczémas, 1 diarrhée et 1 vomissement [10].

3. COVID-19

Les manifestations cutanées de la COVID-19 ont été identifiées chez l'adulte mais aussi chez l'enfant. Dans une revue internationale, les auteurs

IHReS

Infantile
Hémangioma
Referral Score

Complications ou risque potentiel de complications (ulcération, atteinte visuelle, difficulté d'alimentation, stridor) ☐ Oui ☐ Non

Atteinte de la partie centrale du visage ou des oreilles ☐ Oui ☐ Non

Atteinte de la région mammaire (chez la fille) ☐ Oui ☐ Non

Atteinte médiane de la région lombo-sacrée ☐ Oui ☐ Non

Taille ≥ 4 cm (focal ou segmentaire) ☐ Oui ☐ Non

Nombre d'hémangiomes ≥ 5 ☐ Oui ☐ Non

SI LA CASE "OUI" EST COCHÉE POUR AU MOINS L'UNE DES SITUATIONS, MERCI D'ADRESSER VOTRE PATIENT À UN CENTRE EXPERT.

SI LA CASE "NON" EST COCHÉE POUR TOUTES LES QUESTIONS, COMPLÉTEZ LE TABLEAU DE LA PAGE SUIVANTE

Remarque : En cas d'hémangiomes infantiles multiples, le score doit être calculé pour chaque hémangiome.

LE SCORE TOTAL EST CONSTITUÉ PAR LA SOMME DES SCORES CORRESPONDANT AUX PARAMÈTRES SUIVANTS :

Paramètres	Items			Score Ne prenez en compte que le score le plus élevé pour chaque paramètre
Localisation de l'hémangiome	Sur le visage en dehors des zones mentionnées précédemment	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 3 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	Cou, cuir chevelu ou région périnée-fessière (sous la couche)	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 2 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
Taille du plus grand hémangiome	≥ 1 cm sur le visage en dehors des zones mentionnées précédemment	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 3 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	2-4 cm sur les parties du corps en dehors de celles mentionnées précédemment	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 2 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
Âge de l'enfant et cinétique de l'hémangiome	Le nourrisson a < 2 mois	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 3 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
	Le nourrisson a ≥ 2 mois et ≤ 4 mois, avec un hémangiome dont la croissance est évidente au cours des 2 dernières semaines	☐ Oui ☐ Non	Si oui : 2 points (Si non : 0 point)	☐ 3 ☐ 2 ☐ 0
TOTAL				

SCORE ≥ 4 , LE PATIENT DOIT ÊTRE ADRESSÉ À UN SPÉCIALISTE.

SCORE < 4 , LE PATIENT NE DOIT PAS ÊTRE ADRESSÉ, IL DOIT ÊTRE SUIVI ET LE SCORE DOIT ÊTRE RÉALISÉ À CHAQUE VISITE.

Fig. 3 : Score IHReS.

La question du nombre d'hémangiomes à partir duquel la recherche d'une localisation hépatique doit être réalisée est toujours délicate. Dans une étude, une échographie abdominale était proposée pour dépister par échographie une localisation hépatique d'hémangiome chez les patients atteints d'hémangiomes cutanés infantiles multiples. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique chez des patients de moins de 9 mois ayant eu plusieurs hémangiomes cutanés ($n \geq 3$). À titre de comparaison, un groupe contrôle de patients avec 1 ou

2 hémangiomes localisés a également été inclus. Au total, 676 patients avec au moins 3 hémangiomes cutanés et 980 patients avec 1 ou 2 hémangiomes cutanés ont été inclus. 31 patients avaient une localisation hépatique. Un nombre plus élevé d'hémangiomes cutanés était associé à un risque accru de localisation hépatique ($r = 0,973$; $p < 0,001$). Les analyses statistiques montrent et confirment donc que le seuil de 5 hémangiomes infantiles cutanés est le seuil optimal pour dépister les localisations hépatiques [8].

I L'année pédiatrique

rapportent les différentes manifestations cutanées de la COVID-19 chez l'enfant en commençant par les pseudo-engelures, manifestation cutanée la plus répandue. Il s'agit de lésions ischémiques acrales, semblables aux engelures, plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes. Les lésions sont plus souvent localisées aux pieds mais les mains peuvent être touchées : elles sont érythémateuses ou violacées associées à un œdème, des macules purpuriques foncées ou des lésions vésiculobulleuses. La plupart des patients n'ont pas de signes généraux, et les tests PCR et sérologiques sont souvent négatifs. Par similitude avec les pseudo-engelures des interféronopathies, certains auteurs suggèrent que cette atteinte pourrait être liée à une réponse immunitaire mettant en jeu l'immunité innée et une réponse interféron. Par ailleurs, une atteinte vasculaire avec altérations endothéliales et microthrombi est mise en évidence sur l'analyse anatomopathologique des prélèvements. Le lien entre COVID-19 et engelures est toutefois toujours à prouver mais il semble probable.

D'autres manifestations dermatologiques sont associées à la COVID-19 : des atteintes de type érythème polymorphe parfois en association avec des engelures chez les enfants suspects d'infection à COVID-19. L'urticaire survient chez 10 à 20 % des patients atteints, des éruptions vésiculeuses ou papulovésiculeuses ont également été rapportées, ainsi que d'autres formes d'exanthèmes dont la relation avec la COVID-19 est inconnue, comme des éruptions purpuriques, des exanthèmes maculopapuleux et des éruptions ressemblant à un pityriasis rosé de Gibert.

Enfin, le PIMS (*paediatric inflammatory multisystem syndrome*) est une forme rare mais la plus grave de COVID-19 chez les enfants. Il ressemble à une maladie de Kawasaki sévère avec des lésions cutanées pouvant imiter cette dernière (éruption polymorphe, atteinte péri-néale et des extrémités). Cependant,

l'âge des enfants atteints est un peu plus élevé que pour les maladies de Kawasaki classiques, avec un âge médian de 7,9 ans (intervalle de 3,7 à 16,6 ans). Le tableau général est celui d'une maladie de Kawasaki, souvent incomplet, associant de la fièvre, des manifestations digestives (diarrhées), cardiaques (péricardites, myocardites, anévrysmes coronariens) et des tableaux de chocs hémodynamiques par atteinte myocardique avec tableau hyper-inflammatoire (élévation importante de la CRP, PCT, IgE) [11, 12].

■ Lichen scléreux vulvaire

Une revue systématique cherche à évaluer l'évolution à long terme du lichen scléreux vulvaire (LSV) à début prépubertaire. Cette forme de LSV de début pédiatrique concerne 15 % des LSV, le second pic de fréquence concernant les femmes autour de la ménopause. Nous manquons de données à long terme concernant cette forme à début pédiatrique.

Le LSV de la petite fille se manifeste par des signes fonctionnels comme le prurit, la douleur, la dysurie, la constipation, des signes cliniques comme l'hypochromie, le purpura, les fissures et des remaniements anatomiques comme une fusion des petites lèvres, un orifice vaginal plus étroit. Cette revue de la littérature cherche à évaluer la persistance dans le temps des signes fonctionnels, des signes cliniques, des remaniements anatomiques, le retentissement à long terme sur la qualité de vie et la vie sexuelle, et le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde. 37 études ont été analysées (13 cohortes, 24 cas cliniques ou séries de cas) regroupant 1 000 patients. Les données ne permettent pas de fournir des résultats chiffrables. Concernant le risque de survenue de carcinomes épidermoïdes, celui-ci apparaît faible mais non nul au vu des résultats de 2 cohortes et de 3 cas cliniques. Ces publications montrent que les signes fonctionnels et

cliniques persistent après la puberté et des séquelles anatomiques persistantes après la puberté sont rapportées dans 20 à 50 % des cas. Ces données ont un niveau de preuve faible étant donné les études disponibles [13].

Elles sont corroborées par une autre revue parue en janvier 2020 dans le *BJD* qui étudie le lichen scléreux pédiatrique chez les filles mais aussi chez les garçons [14]. Cette revue montre une symptomatologie variable entre les deux sexes et une hétérogénéité de la prise en charge du lichen scléreux chez les filles. En effet, chez les filles, une rémission à la puberté n'est rapportée que dans 31 % des cas mais avec une durée moyenne de suivi de 16,3 mois, donc trop faible.

Ces études encouragent à suivre les patientes atteintes de LSV durablement afin de réduire le risque de séquelles à long terme, notamment au-delà de la période pubertaire.

■ Nævus achromique et NF1

Dans une étude prospective cas-contrôle, les auteurs ont observé que 13,9 % [15] des cas de neurofibromatose 1 (NF1) présentaient une macule hypochromique, *versus* 4,4 % dans le groupe témoin [6]. La prévalence des macules hypopigmentées dans le groupe NF1 était significativement plus élevée que chez les témoins. Les auteurs précisent avoir éliminé les diagnostics différentiels, et notamment les hypopigmentations post-inflammatoires et les nævus anémiques. Il pourrait s'agir d'un nouveau signe clinique de NF1 [15].

■ Nævus congénitaux

Il est connu que les nævus congénitaux géants (NCG) ont un risque plus élevé de survenue d'un mélanome mais l'explication reste imprécise. Il est également connu que les NCG sont liés le plus souvent à des mutations *NRAS* en

mosaïque et le profil génétique des NCG est différent des nævus congénitaux de plus petite taille. Dans une étude à propos du séquençage haut débit du génome de cellules issues de prélèvements de deux mélanomes sur NCG, les auteurs montrent que chaque cellule du NCG peut évoluer sporadiquement. Par conséquent, plus le nævus est grand, plus le nombre de cellules dans le nævus est grand et donc plus la probabilité de développement d'un mélanome est importante. Cette étude suggère aussi que l'amplification de l'oncogène MYC dans les mélanomes de NCG pourrait être associée au risque de métastases et de mauvais pronostic [16].

Une complication mal connue du syndrome du nævus congénital (NC) est le rachitisme hypophosphatémique. Dans un cas clinique, des auteurs français rapportent le cas d'un enfant de 3 ans atteint d'un syndrome du nævus congénital. Une mutation *NRAS* en mosaïque était mise en évidence. Des examens complémentaires ont été réalisés devant des douleurs des membres, une difficulté à marcher et de multiples fractures mettant en évidence un tableau de rachitisme hypophosphatémique secondaire à une hyperexpression de FGF23. L'évolution était favorable sous phosphonates et 1-OH vitamine D3. L'augmentation de l'hormone FGF23 est secondaire à une mutation activatrice de la voie RAS au niveau osseux. Cette complication est donc à connaître dans la prise en charge des NC [17].

Enfin, une autre étude française à propos de la prise en charge des NC en France montre que, malgré la fréquence des nævus mélanocytaires congénitaux, leur prise en charge thérapeutique n'implique généralement pas de prise de décision partagée et peut varier selon les habitudes et l'expérience de chaque clinicien. Cette enquête nationale réalisée auprès de dermatologues, pédiatres et chirurgiens révèle la variabilité de la prise en charge des NC en France. Les éléments intervenant dans la prise de

décision sont : le niveau d'expérience en oncodermatologie, l'expérience du diagnostic ou de la prise en charge d'un cas de mélanome sur NC et l'ancienneté du médecin. Des recommandations nationales afin de normaliser la pratique clinique et l'information fournie aux patients sont souhaitables pour guider un processus décisionnel partagé [18].

BIBLIOGRAPHIE

1. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83:1282-1293.
2. PALLER AS, SEYGER MMB, ALEJANDRO MAGARIÑOS G *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol*, 2020;183:231-241.
3. BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K *et al.* Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020 [online ahead of print].
4. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, BASELGA TORRES E, WEIBEL L *et al.* The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics*, 2020;145: e20191628.
5. ROBERT J, TAVERNIER E, BOCCARA O *et al.* Modalities of use of oral propranolol in proliferative infantile haemangiomas: an international survey among practitioners. *Br J Dermatol*, 2020;183:573-575.
6. OLSEN GM, HANSEN LM, STEFANKO NS *et al.* Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2020;156:186-190.
7. DROLET BA, BOAKYE-AGYEMAN F, HARPER B *et al.* Systemic timolol exposure following topical application to infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:733-736.
8. JI Y, CHEN S, YANG K *et al.* Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: A multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
9. FIELDS JR, SAIKALY SK, SCHOCH JJ. Intralesional immunotherapy for pediatric warts: A review. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:265-271.
10. LEVY M, MARTIN L, BURSZEJN A-C *et al.* Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1003-1006.
11. ANDINA D, BELLONI-FORTINA A, BODEMER C *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
12. ANDINA D, BELLONI-FORTINA A, BODEMER C *et al.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
13. MORREL B, VAN EERSEL R, BURGER CW *et al.* The long-term clinical consequences of juvenile vulvar lichen sclerosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:469-477.
14. BALAKIRSKI G, GROTHAUS J, ALTENGARTEN J *et al.* Paediatric lichen sclerosus: a systematic review of 4516 cases. *Br J Dermatol*, 2020;182:231-233.
15. GARCÍA-MARTÍNEZ FJ, DUAT-RODRIGUEZ A, TORRELO A *et al.* Hypopigmented macules in Neurofibromatosis type 1: a case control study. *J Am Acad Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
16. LIM Y, SHIN H-T, CHOI Y *et al.* Evolutionary processes of melanomas from giant congenital melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020;33:318-325.
17. WELFRINGER-MORIN A, PINTO G, BAUJAT G *et al.* Hypophosphatemic rickets: A rare complication of congenital melanocytic nevus syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:541-544.
18. AUBERT H, PERE M, BELLIER WAAST F *et al.*, Groupe de Recherche en Dermatologie Pédiatrique. Management of congenital melanocytic naevi in children: A French national survey using clinical vignettes. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100:adv00341.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?



N. LEBOULANGER

Service d'ORL et de Chirurgie
Cervico-faciale pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Université de PARIS.

Covid et urgences ORL pédiatriques : un impact réel mesuré

L'impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur le système de santé est évident et toutes les spécialités en subissent les conséquences. De nombreux articles ont été publiés pour l'ORL, mais des données spécifiquement pédiatriques et françaises manquaient jusqu'à présent. Cette influence sur les urgences ORL pédiatriques a été étudiée en Île-de-France en comparant, pathologie par pathologie, les chiffres de 2018, 2019 et 2020 sur les mêmes périodes [1]. Le confinement en réponse à la pandémie de SARS-CoV-2 a eu un impact quantitatif et qualitatif sur l'activité des urgences ORL pédiatriques. Il y a eu une baisse de 54 % des consultations et de 33 % des interventions par rapport aux périodes correspondantes en 2018 et 2019.

La proportion des chirurgies d'urgence pour infection a diminué, tandis que celle des endoscopies pour suspicion d'inhalation de corps étranger a augmenté. Ces constatations sont logiques car le confinement a nettement réduit la circulation d'agents infectieux classiques qui sont à l'origine des pathologies amenant les enfants en urgence en ORL pédiatrique pour infection (adénophlegmons, phlegmons péri-amygdaliens et rétro-pharyngés, mastoïdites et ethmoïdites). Le nombre absolu d'interventions

pour infection a été divisé par trois sur la période de confinement.

En revanche, plus d'enfants à la maison sur une plus longue durée et avec une surveillance parentale qui peut s'essouffler induit un risque accru d'inhalation de petits corps étrangers, dont la proportion a augmenté mais aussi le nombre absolu. Ces changements induits par la pandémie mettent en évidence l'importance de la vigilance parentale dans la prévention de l'inhalation de corps étrangers à l'heure des "skypéros".

Par ailleurs, la forte réduction du nombre d'amygdalectomies pendant le confinement, en ligne avec les recommandations de la Société française d'ORL et de l'Association française d'ORL pédiatrique, a entraîné une quasi-disparition des reprises en urgence pour hémostase. Idem pour les interventions pour traumatisme qui ont fortement diminué du fait du confinement et des activités en plein air très limitées.

Maladies rares et PNDS

Depuis une quinzaine d'années, les efforts en matière de politique de santé à destination des malformations et maladies rares ont été nombreux. Notons notamment la création des centres de référence maladies rares (CRMR) en 2007, puis la généralisation de l'édu-

cation thérapeutique et, entre autres, l'apparition des filières Maladies Rares en 2014. Ces filières fédèrent plusieurs CRMR de thématiques comparables et aident à améliorer la prise en charge, l'accompagnement, la formation, l'information et la recherche sur les pathologies rares qui les concernent.

En ORL pédiatrique, un centre de référence existe depuis 2007, MALO (pour Malformations ORL rares) [2], et une filière, la Filière Tête Cou [3]. De nombreuses informations sur les pathologies malformatives plus ou moins rares dont nous nous occupons peuvent être trouvées sur leurs sites, mais également des listes de contact mises à jour régulièrement, région par région, là où se trouvent les centres experts labellisés par le ministère de la Santé. S'y trouvent aussi la liste des associations de malades avec lesquelles nous travaillons, ainsi que leurs coordonnées. La Filière Tête Cou assure une offre d'information, liste les formations disponibles et propose une veille scientifique.

Autre point important : la Filière assiste les CRMR dans la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Chaque CRMR a l'obligation d'en écrire ou d'en mettre à jour un annuellement. Ces PNDS constituent une mise au point des connaissances sur une pathologie donnée, avec une revue de la littérature et une relecture par de nombreux experts et des patients. Le parcours de soins y est également détaillé aussi souvent que possible. Ces documents très complets dont la rédaction est fort longue sont à destination des spécialistes, des médecins traitants, et des patients et de leur famille. La liste complète et mise à jour régulièrement est disponible en ligne [4].

En ORL pédiatrique, par exemple, nous avons cette année finalisé, réalisé et/ou coréalisé les PNDS sur l'aplasie majeure d'oreille, les malformations lymphatiques et la séquence de Robin. D'autres sont encore en cours d'élaboration. Ces documents peuvent aider aisément à se documenter sur une pathologie rare précise, mais également à orienter des patients vers les centres experts au bon moment.

■ Papillomatose et bévaccizumab

L'an dernier, déjà, nous avons évoqué dans ces pages la papillomatose laryngotrachéale ou papillomatose respiratoire récurrente (PRR). Cette pathologie rare due à une infection par papillomavirus humain (HPV ; sérotypes 6 et 11 essentiellement) semble probablement bien évitée par la vaccination préventive, ce qui incite à largement vacciner filles et garçons dès l'âge minimum requis. Par ailleurs, un registre national de patients est sur le point de voir le jour et permettra un suivi prolongé et, espérons, l'établissement de facteurs pronostiques.

De plus, un nouveau traitement est désormais proposé aux patients présentant une forme avancée et agressive de la maladie. Le bévaccizumab est un

anticorps monoclonal anti-facteur de croissance vasculaire, qui a été initialement utilisé dans la prise en charge des cancers recto-coliques puis pulmonaires. En 2017, cette molécule a été utilisée pour la première fois chez un patient présentant de graves lésions des voies aériennes et pulmonaires, avec une grande efficacité clinique.

Depuis, plusieurs autres enfants et jeunes adultes ont été traités et un consensus international relatif a vu le jour cette année [5]. Bien que la durée optimale de traitement ne soit pas encore connue et qu'il semble que la maladie puisse réapparaître après plusieurs mois de traitement, le bévaccizumab a montré une grande efficacité tant sur des lésions pulmonaires que sur l'agressivité des lésions laryngées et trachéales, diminuant notablement le nombre d'endoscopies annuelles de désobstruction nécessaires.

Bien sûr, le bévaccizumab ne peut et ne doit être pas être proposé à tous les patients, mais uniquement à ceux présentant des formes agressives dont on pressent que les traitements préalablement existants ne suffiront pas (désobstruction chirurgicale, injections locales de cidofovir). Chaque décision de prise en charge se fait après une réunion spécifique, comportant notamment des oncologues qui ont l'expérience de cette molécule et assurent son administration dans cette indication également.

Le bévaccizumab est une nouvelle option pour les patients en échappement qui présentaient auparavant des lésions au-delà de toute ressource thérapeutique.

■ Fermer un tympan : possible tôt mais à surveiller longtemps

Une étude rétrospective très récente reprenant près de 140 oreilles opérées pour fermeture d'une perforation tympanique par greffon cartilagineux a montré qu'une surveillance prolongée est néces-

saire, des complications locales (reperforation, rétraction, myringite) pouvant apparaître plusieurs années après le geste et même avec une cicatrisation initiale satisfaisante [6]. En revanche et contrairement à ce qui était pensé avant, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'âge à la chirurgie et le taux de réussite de l'intervention. Cela suggère que ce type d'intervention est possible tôt et même éventuellement avant l'âge de 6 ans, surtout en cas d'otorrhée à répétition ou de retentissement auditif. Pour mémoire, bien sûr, l'audition de l'enfant aura toujours été testée au préalable et on se sera assuré de la stabilité de la perforation pendant au moins 6 mois à un an avant d'envisager toute fermeture chirurgicale (*fig. 1*).

Au-delà de cette technique classique par large greffon cartilagineux positionné sous le tympan et chez des patients sélectionnés, un geste plus simple est possible par greffon graisseux autologue ou minime diabololo de cartilage [7]. Une méta-analyse parue cette année montre que les résultats chez des patients présentant des perforations de taille modeste et en excluant ceux avec des comorbidités constituant des facteurs de risque d'échec (trisomie 21, malformation cranio-faciale) sont corrects avec, dans les deux cas de figure, un taux de fermeture de plus de 80 %. Ces interventions rapides, sans cicatrice visible et bien sûr réalisables en ambulatoire sont

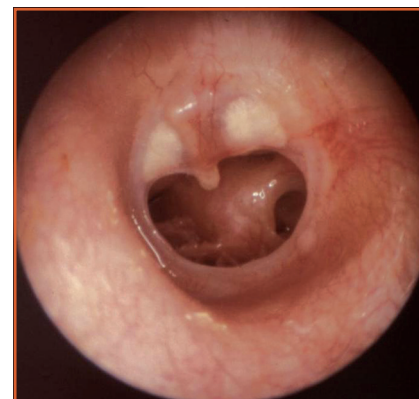


Fig. 1 : Tympan gauche, vue otoscopique. Perforation inférieure d'environ 60 % de la surface du tympan.

L'année pédiatrique

une alternative intéressante aux greffons classiques.

Enfin, des techniques chirurgicales complètes réalisées uniquement par oto-endoscopie (et donc sans cicatrice visible quel que soit le greffon utilisé) se développent et j'espère avoir le plaisir de pouvoir vous en dire plus l'année prochaine !

Malformation cranio-faciale : regardez les oreilles

Une récente série publiée a détaillé les pathologies associées de plus de 170 enfants présentant un cholestéatome congénital [8]. Cette forme rare de cholestéatome (quelques pourcents



Fig. 2 : tympan gauche, vue otoscopique. Cholestéatome congénital antéro-supérieur sous un tympan normal et situé immédiatement en avant du col du marteau.

des patients), par essence présente dès la naissance, résulte de la non-disparition d'une formation épidermique dans l'oreille moyenne pendant la vie embryonnaire. Le diagnostic est possible dès le plus jeune âge, réalisé devant une opacité blanchâtre rétro-tympanique, classiquement en avant du col du marteau et située sous un tympan sans histoire clinique (pas de perforation, traumatisme, otorrhée à répétition ; **fig. 2**).

Ce travail a mis en évidence que plus d'un patient sur 10 présentant cette forme rare de cholestéatome avait une malformation cranio-faciale associée (fistule pré-hélicéenne, fistule branchiale cervicale, fente labiale et/ou vélaire, etc.). Bien que la génétique du cholestéatome congénital – qui est probablement multifactorielle et complexe – et donc sa physiopathogénie soient encore inconnues, ces constatations rappellent que nombre de mécanismes de développement de la face et du cou sont liés entre eux. La constatation d'une anomalie doit impérativement faire examiner complètement l'enfant et si besoin par un ORL pédiatre, afin d'en éliminer une autre associée et plus discrète. La première étape de ce bilan complémentaire sera de s'assurer, devant toute malformation cranio-faciale, que l'enfant a bien bénéficié d'un dépistage néonatal de la surdité.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARRÉ F, LEBOULANGER N, THIERRY B *et al.* Impact of COVID-19 lockdown on a tertiary center pediatric otolaryngology emergency department. *Eur J Pediatr*, 2021;1-6.
2. www.maladiesrares-necker.aphp.fr/malo/
3. www.tete-cou.fr
4. www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
5. SIDELL DR, BALAKRISHNAN K, BEST SR *et al.* Systemic bevacizumab for treatment of respiratory papillomatosis: international consensus statement. *Laryngoscope*, 2021;131:E1941-E1949.
6. SIMON F, THIERRY B, RABEONY T *et al.* Long-term outcomes of cartilage tympanoplasty in 139 ears in children. *Clin Otolaryngol*, 2021 [online ahead of print].
7. CHATELET F, LEBOULANGER N, ACHARD S *et al.* Myringoplasty without tympanomeatal flap elevation in children: A systematic review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2021; 138:93-99.
8. DISTINGUIN L, SIMON F, ALVIN F *et al.* malformations associated with pediatric congenital cholesteatomas. *Otol Neurotol*, 2020;41:e1128-e1132.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



J. LEMALE

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

L'année 2021 a été riche en publications et celle de la reprise progressive des congrès suite à la crise sanitaire de 2020 liée à la COVID-19, la plupart encore de façon virtuelle. Plusieurs mises au point ont été faites lors de ces événements.

Ingestion des piles boutons : nouvelles recommandations de prise en charge de ce véritable fléau

Au cours des deux dernières décennies, une augmentation de l'ingestion des piles boutons a été observée, en rapport avec leur utilisation abondante dans les appareils électroniques. De plus, l'augmentation de la puissance de ces piles expose à des risques de lésions plus sévères. L'ingestion des piles boutons concerne majoritairement les enfants de moins de 6 ans, elle représente dans le monde 7 à 25 % des corps étrangers avalés.

Les lésions sont dues à une nécrose en lien avec une pression locale, à une perte du contenu de la pile, à la toxicité du métal mais surtout à une électrolyse. Elles peuvent être transmurales et conduire à une fistulisation de la paroi œsophagienne avec les tissus environnants et cela dès qu'il existe un blocage de plus de 2 h de la pile. Le voltage et la durée de l'impaction sont associés à des lésions plus rapides et sévères. Les atteintes du mur antérieur de l'œsophage peuvent entraîner des lésions vasculaires et trachéales, alors que l'atteinte du mur postérieur va davantage exposer au développement de spondylodiscite. Les lésions de la muqueuse peuvent apparaître dès 2 h de stagnation mais

des complications peuvent survenir plus tardivement, en général des perforations sont observées dans les 48 h et des fistules jusqu'à 4 semaines après le retrait de la pile (**fig. 1**).

Cette année, plusieurs observations de fistules aorto-œsophagiennes survenues à distance de l'ingestion d'une pile bouton, responsables d'hémorragies digestives hautes cataclysmiques, ont encore été rapportées [1-2]. Si la pile passe

l'œsophage, le risque de complications est de 7 et 1,3 % en cas de stagnation prolongée respectivement dans l'estomac et l'intestin grêle.

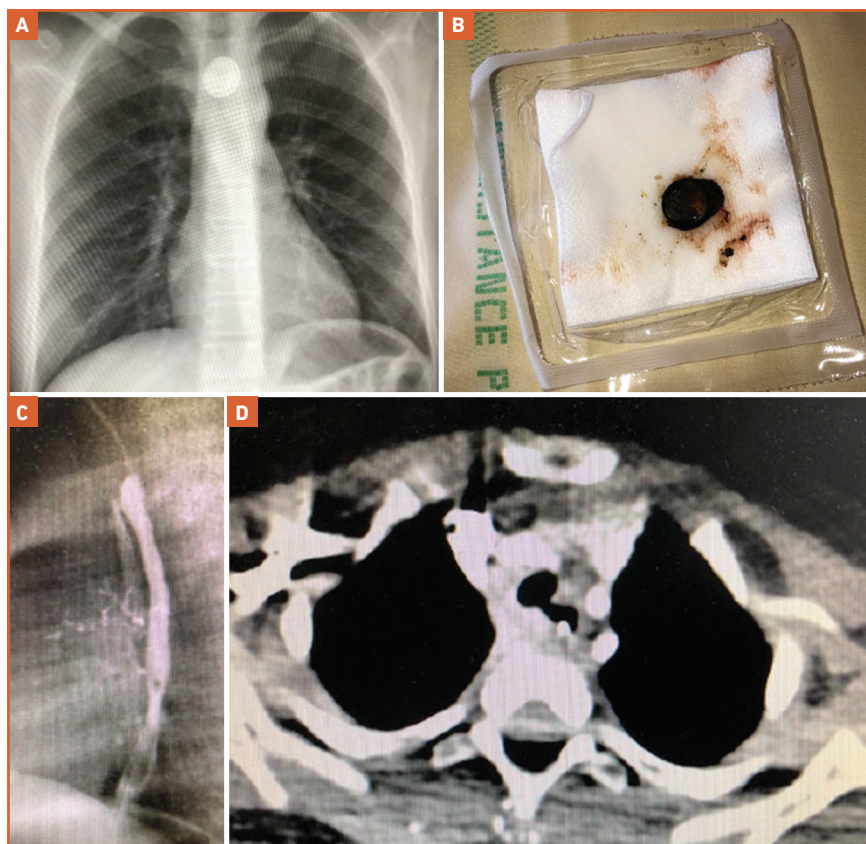


Fig. 1A : Radiographie thoracique retrouvant un corps étranger rond avec un double contour évoquant une pile bouton. **B :** aspect de la pile extraite à 48 h de l'ingestion. **C et D :** TOGD et TDM thoracique retrouvant une fistule œso-trachéale à 3 semaines de l'ingestion de la pile bloquée pendant 48 h à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen de l'œsophage.

I L'année pédiatrique

En accord avec des recommandations antérieures [3], les piles boutons localisées dans l'œsophage doivent être retirées le plus vite possible, idéalement dans les 2 h suivant l'ingestion. Si la pile a été ingérée il y a moins de 12 h, du miel (après l'âge de 1 an) peut être donné en attendant l'endoscopie. Si la pile est localisée depuis plus de 12 h dans l'œsophage, un scanner thoracique doit être réalisé pour éliminer des lésions vasculaires avant le retrait du corps étranger. En cas de retard diagnostique, même si la pile a passé l'œsophage et que l'enfant est asymptomatique, une endoscopie voire un scanner doivent être considérés. Chez les patients asymptomatiques dont l'ingestion date de moins de 12 h, lorsque la pile est localisée dans l'estomac ou plus loin dans le tube digestif, une radiographie de contrôle doit être réalisée entre 7 et 14 jours en l'absence d'évacuation du corps étranger pour programmer un retrait endoscopique. En cas de symptomatologie, la pile doit être rapidement retirée [4].

La prévention reste essentielle pour sensibiliser les familles, l'industrie et les médias à ce problème croissant. La Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) envisage des campagnes médiatiques à travers l'Europe.

Existe-t-il une association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue d'un asthme ?

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) restent relativement prescrits pour un reflux gastroœsophagien dans les premiers mois, puis par la suite chez l'enfant pour un pyrosis ou des épigastralgies. Ces médicaments ont des effets secondaires reconnus et modifient les microbiomes digestif et pulmonaire [5]. Or il est reconnu qu'une dysbiose peut être à l'origine de crises d'asthme. Les données de la littérature concernant l'association entre la prise d'IPP et la survenue d'un asthme sont limitées.

Une étude de cohorte suédoise cas-témoins a repris les données sur 10 ans de 80 870 paires d'enfants et adolescents appariés selon un score de propension afin d'analyser le risque d'incidence d'un asthme suivant ou non la prescription d'IPP [6]. Sur l'ensemble de la cohorte, dont l'âge moyen était de 12,9 ans et comprenant 63 % de filles, ceux qui avaient reçu des IPP avaient un taux d'incidence d'asthme plus élevé que ceux sans ce traitement, avec 21,8 événements pour 1 000 personnes-années *versus* 14 événements pour 1 000 personnes-années, soit un HR de 1,57 (IC 95 % : 1,49-1,64). Quelle que soit la tranche d'âge, le risque d'asthme était augmenté, particulièrement chez le nourrisson, avec un HR de 1,83 (IC 95 % : 1,65-2,03) chez les moins de 6 mois et de 1,91 (IC 95 % : 1,65-2,22) dans le groupe 6 mois-2 ans. Selon la molécule utilisée, le risque était plus ou moins important, le HR était de 1,64 (IC 95 % : 1,50-1,79) avec l'ésoméprazole, de 1,43 (IC 95 % : 1,35-1,51) avec l'oméprazole et de 2,33 (IC 95 % : 1,30-4,18) avec le pantoprazole. Au cours du suivi, l'asthme survenait dans un délai variable après la prescription d'IPP. Les HR étaient de 1,62 (IC 95 % : 1,42-1,85) entre 0 et 90 jours, et de 1,53 (IC 95 % : 1,45-1,62) entre 181 jours et la fin du suivi.

Ces données confirment une nouvelle fois que les IPP doivent être prescrits uniquement lorsque leur indication est justifiée.

Dosage de la calprotectine en pédiatrie : quelles sont les bonnes indications ?

Le dosage de la calprotectine fécale (CF) est de plus en plus prescrit mais il n'est pas toujours justifié. Cette année, un groupe d'experts de l'ESPGHAN a défini les bonnes indications du dosage de la CF [7].

Il s'agit d'une protéine impliquée dans la régulation des réactions inflammatoires, elle est très résistante à la dégradation enzymatique et facilement mesurable

dans les selles pendant les périodes d'inflammation. Sa mesure est simple, reproductible et non invasive. Les experts estiment que le prélèvement peut être réalisé à n'importe quel moment de la journée, sans régime particulier, les selles ne doivent pas être prélevées dans une couche surtout si elles sont liquides, elles peuvent être conservées plus de 3 jours à température ambiante et 7 jours si réfrigérées. Les méthodes d'extraction et les kits d'analyse sont très variables, la même méthodologie doit donc être utilisée pour un même patient au cours du suivi.

Concernant l'interprétation, il existe une grande intervariabilité individuelle, surtout chez le jeune enfant. Chez le prématuré et l'enfant de moins de 1 an, les chiffres sont à interpréter avec précaution car la CF peut être augmentée sans contexte inflammatoire. Chez l'enfant de plus de 4 ans, la limite de 50 µg/g comme chez l'adulte est utilisée, sans qu'il existe une preuve irréfutable de cette valeur seuil à l'âge pédiatrique [8]. Il faut également prendre en compte que la prise de certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine ou les IPP peut augmenter la CF.

En cas de suspicion de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), le dosage de la CF, augmentée dans ce contexte, est justifié mais le diagnostic de la maladie doit être fait par la réalisation d'endoscopies digestives sans attendre le résultat de la CF. Celle-ci n'est, en revanche, pas un marqueur de sévérité de la colite. Une fois la MICI confirmée, la CF peut être utile pour le suivi afin de confirmer ou non la rémission de la maladie. Son dosage est préconisé tous les 6 mois et doit, en cas d'élévation > 300 µg/g, faire discuter de nouvelles endoscopies digestives.

En plus des MICI, le dosage de CF peut être un moyen non invasif d'évaluer le risque de survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré. De même, en cas de purpura rhumatoïde,

la CF aurait un intérêt en l'absence de rectorragies évidentes pour identifier une atteinte du tractus digestif. Chez les enfants présentant des douleurs abdominales fonctionnelles, le dosage de la CF sert à éliminer une pathologie organique, celui-ci peut être discrètement augmenté mais beaucoup moins qu'en cas de MICI.

En revanche, le dosage de la CF n'est pas recommandé chez les nourrissons présentant des coliques. De même, la CF n'a aucune utilité en cas de constipation, de maladie cœliaque, d'infection à *Helicobacter pylori* ou d'allergie. Dans le cadre d'une mucoviscidose, il n'existe pas assez de preuve actuellement pour trouver une corrélation entre une entéropathie et une élévation de la CF.

Enfin, la CF ne permet pas de faire la distinction entre une gastroentérite virale et bactérienne. En cas de polype ou de pullulation microbienne, la CF sera augmentée mais son dosage en pratique courante n'a aucun intérêt.

La découverte d'une maladie cœliaque est-elle fréquente en cas de syndrome de l'intestin irritable ?

Les troubles fonctionnels intestinaux sont fréquents chez les enfants et un motif courant de consultation. Chez les enfants présentant un syndrome de l'intestin irritable avec une diarrhée, les critères de ROME IV recommandent de rechercher une maladie cœliaque car cette entéropathie serait 4 fois plus fréquente en Europe chez les enfants présentant un syndrome de l'intestin irritable.

Dans une étude nord-américaine rétrospective de 2016 à 2019 réalisée à Miami, les dossiers des enfants ayant présenté des douleurs abdominales fonctionnelles étaient repris [9]. Au total, 181 enfants dont 61,34 % de filles, d'âge moyen de 12,89 ans et avec des douleurs abdominales fonctionnelles ont été testés pour une maladie cœliaque. Parmi

ceux-ci, 46,4 % avaient un diagnostic de syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée et 53,59 % de douleurs abdominales fonctionnelles. Aucun enfant du groupe intestin irritable type diarrhée n'avait de maladie cœliaque et 1 enfant du groupe douleurs abdominales fonctionnelles avait une sérologie positive.

Ainsi, ce travail montre que le risque de présenter une maladie cœliaque en cas de syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée n'est pas plus fréquent que dans la population générale. Il est difficile de généraliser ces données, des études multicentriques plus larges sont nécessaires.

Facteurs prédictifs de complications d'une maladie de Crohn à début pédiatrique

L'évolution d'une maladie de Crohn est très variable d'un patient à l'autre, des critères prédictifs de l'évolution sont utiles pour la surveillance et l'optimisation du traitement des patients. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été réalisées par des experts pédiatriques [10]. Le risque d'avoir recours à une chirurgie est augmenté si le diagnostic de la maladie a été fait après l'âge de 13 ans par rapport aux enfants plus jeunes, s'il existe un retard de croissance au diagnostic et si l'atteinte n'est pas uniquement colique. De même, certains variants du gène *NOD2/CARD15*, une maladie pénétrante ou sténosante et la présence d'ASCA sont associés à un risque plus élevé de chirurgie. En revanche, la présence de granulome ou l'ethnie des patients ne sont pas des facteurs prédictifs de chirurgie. Les patients qui sont diagnostiqués à l'adolescence et de couleur noire ont plus de risque d'avoir une maladie pénétrante. La présence de polymorphismes du gène *NOD2/CARD15* est associée à une maladie iléale et à un risque d'évolution sténosante.

Une altération de la croissance staturopondérale est associée à un âge jeune au diagnostic, au sexe masculin, à une

atteinte de la dernière anse grêle isolée, à un retard diagnostique et à une maladie plus sévère. Concernant la densité minérale osseuse, celle-ci est diminuée en cas de dénutrition, de maladie sévère au diagnostic et au cours du suivi.

En revanche, aucune évidence forte n'existe pour identifier des facteurs prédictifs d'activité et de sévérité ultérieures de la maladie, de même, aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence pour anticiper les rechutes.

Syndrome des vomissements cycliques : prévoir l'évolution ?

Le syndrome des vomissements cycliques est défini selon les critères de ROME IV par au moins 2 épisodes paroxystiques de nausées ou vomissements intenses durant quelques heures à plusieurs jours sur une période de 6 mois, ces épisodes sont stéréotypés pour chaque patient, sont séparés par des périodes où l'enfant n'a aucun symptôme et ne peuvent être expliqués par une autre cause [11]. Environ 2 % d'enfants d'âge scolaire présenteraient ce syndrome, dont la physiopathologie n'est pas bien comprise mais serait en rapport avec une dysfonction autonome, une dysrégulation neuroendocrine ou encore des anomalies de l'ADN mitochondrial. La sévérité des épisodes est variable et la prise en charge de ces patients est souvent complexe [12].

Abdulkader *et al.* ont recherché des facteurs prédictifs d'hospitalisation des enfants en cas de crise aiguë de vomissements à partir d'une étude rétrospective reprenant les données des patients suivis entre 2015 à 2018 [13]. Sur les 152 enfants inclus avec un syndrome de vomissements cycliques selon les critères de ROME IV, d'âge médian de 11 ans, 62 % ont été hospitalisés. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une hospitalisation étaient le sexe masculin ($p = 0,04$), un jeune âge ($p = 0,027$), un retard de consultation supérieur à

L'année pédiatrique

24 h ($p < 0,001$) et l'absence de prise de traitements antiémétiques dès les premiers symptômes ($p = 0,029$). Ainsi, la prise de ces derniers traitements dès les prodromes ou au premier vomissement associée à une réhydratation limite la sévérité de l'épisode.

L'évolution à long terme du syndrome des vomissements cycliques est peu connue, Dipasquale *et al.* ont recherché des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie [14]. Dans une étude rétrospective, les dossiers de 57 patients d'âge médian de 8,2 ans au diagnostic ont été repris. Au diagnostic, 63 % des patients avaient au moins un épisode une fois par mois avec des prodromes dans 75 % des cas. Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique (flunarizine, cyproheptadine, inhibiteurs de la pompe à protons, topiramate). Le temps médian de suivi était de 29 ± 15 mois. Sur l'ensemble des patients, 56 % ont eu une résolution des symptômes, 26 % ont développé des migraines. Il n'y avait pas de facteurs prédictifs de l'évolution, favorable ou non à long terme, retrouvés selon le genre, l'âge de début du syndrome, la sévérité, les antécédents familiaux, les traitements reçus ou encore les facteurs déclenchants.

Ainsi, de façon rassurante, l'évolution est rapidement favorable dans la majorité des cas et il est important de le rappeler aux parents. Quelques enfants vont développer d'autres troubles somatiques comme des migraines, cette évolution est imprévisible et indépendante des antécédents familiaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALREHEILI KM, ALMUTAIRI M, ALSAADI A *et al.* A 2-year-old boy who developed an aortoesophageal fistula after swallowing a button battery, managed using a novel procedure with vascular plug device as a bridge to definitive surgical repair. *Am J Case Rep*, 2021;22: in press.
2. SINCLAIR EM, STEVENS JP, McELHANON B *et al.* Development and repair of aortoesophageal fistula following esophageal button battery impaction: A case report. *J Pediatr Surg Case Rep*, 2021;66:in press.
3. KRAMER RE, LERNER DG, LIN T *et al.*; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Endoscopy Committee. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60: 562-574.
4. MUBARAK A, BENNINGA MA, BROEKAERT I *et al.* Diagnosis, management, and prevention of button battery ingestion in childhood: A european society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition position paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021;73:129-136.
5. PASMAN EA, ONG B, WITMER CP *et al.* Proton pump inhibitors in children: the good, the bad, and the ugly. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020;20:39.
6. WANG YH, WINTZELL V, LUDVIGSSON JF *et al.* Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr*, 2021;175:394-403.
7. RIBES KONINCKX C, DONAT E, BENNINGA MA *et al.* The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: a position paper of the European society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021;72:617-640.
8. DAVIDSON F, LOCK RJ. Paediatric reference ranges for faecal calprotectin: A UK study. *Ann Clin Biochem*, 2017;54: 214-218.
9. FALCON AC, FIFI AC, FERNANDEZ VALDES L *et al.* Is celiac disease testing necessary in functional abdominal disorders? A study in predominantly Latino children. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021;72:542-545.
10. RICCIUTO A, AARDOOM M, ORLANSKI-MEYER E *et al.* Predicting outcome in pediatric Crohn's disease for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program. *Gastroenterology*, 2021;160:403-436.
11. HYAMS JS, DI LORENZO C, SAPS M *et al.* Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*, 2016; S0016-5085(16)00181-5.
12. LI BUK. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *Eur J Pediatr*, 2018;177: 1435-1442.
13. ABDULKADER Z, BALI N, VAZ K *et al.* Predictors of hospital admission for pediatric cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr*, 2021;232:154-158.
14. DIPASQUALE V, FALSAPERLA R, BONGIOVANNI A *et al.* Clinical features and long term outcomes in pediatric cyclic vomiting syndrome: A 9 year experience at three tertiary academic centers. *Neurogastroenterol Motil*, 2021: in press.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



J. PAUTRAT

Pneumopédiatre, PARIS.

La rentrée de septembre 2021 devait être placée sous le signe de l'apaisement grâce à la vaccination anti-COVID, mais a finalement été marquée par une recrudescence virale précoce. L'explication donnée est le manque de stimulation du système immunitaire de nos chères têtes blondes, du fait des confinements et gestes barrières : les enfants auraient-ils contracté une "dette immunitaire" ?

Recrudescence précoce des bronchiolites : des conseils

La Société française de pédiatrie a publié un communiqué de presse le 22 octobre afin de rappeler aux parents comment limiter efficacement le risque d'infection virale et surtout de bronchiolite chez le nouveau-né [1]. Rien de neuf mais une piquette de rappel toujours utile, c'est-à-dire :

>>> Limiter les visites, lieux publics et collectivités avant l'âge de 3 mois.

>>> Prévoir les 1^{res} vaccinations sans retard, et vérifier la vaccination coqueluche et grippe chez les adultes proches.

>>> En cas d'apparition des premiers symptômes de bronchiolite (toux, fièvre, obstruction du nez, gêne respiratoire), seuls les enfants de moins de 2 mois doivent consulter aux urgences. En l'ab-

sence de signe de gravité (modification du comportement, enfant mou, prises alimentaires inférieures à la moitié des rations habituelles sur 3 repas consécutifs, respiration très rapide ou très lente ou irrégulière, coloration bleutée des lèvres ou des extrémités), les autres enfants doivent en priorité consulter leur médecin. Dans l'immense majorité des cas, le traitement qui consiste à désobstruer le nez et à fractionner les repas est efficace en 8 à 10 jours, car la toux persiste souvent longtemps.

La kinésithérapie respiratoire n'est pas recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) depuis 2019 [2], les bronchodilatateurs et les corticoïdes sont sans effets et les antitussifs contre-indiqués. Les antibiotiques sont inutiles en cas de bronchiolite sans surinfection (otite ou pneumonie).

Comment prédire le risque de détresse respiratoire à la naissance pour les enfants suivis en anténatal pour malformation pulmonaire congénitale ? Une étude française

Une récente étude effectuée par une équipe française s'est intéressée à prédire le risque de détresse respiratoire néonatale chez les enfants nés à terme ou prématurés ayant un diagnostic anténa-

tal de malformation pulmonaire congénitale (MPC) [3]. En effet, ces enfants sont souvent adressés par prudence en maternité de niveau 3, alors que beaucoup n'ont pas de détresse respiratoire à la naissance. Cette étude était large (436 femmes incluses), nationale, multicentrique (35 centres) et prospective.

Les malformations pulmonaires congénitales sont rares, diagnostiquées souvent en anténatal à l'échographie du deuxième trimestre comme des lésions kystiques ou hyperéchogènes intrathoraciques. Différentes entités histologiques ont été décrites : les malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP), désormais appelées malformations pulmonaires congénitales des voies aériennes (CPAM), les séquestrations intra-lobaires (SIL) et extra-lobaires (SEL), les emphysèmes lobaires congénitaux (ELC), les kystes bronchogéniques et les atrésies bronchiques.

L'objectif double de cette étude était de trouver un modèle prédictif pour

L'année pédiatrique

“classer” ces patients à risque ou non et ainsi de pouvoir aider à la décision du lieu d'accouchement. La principale variable pronostique était le rapport volumique de la malformation (CVR ou CPAM *Volume Ratio*), calculé en divisant le volume de la malformation par le périmètre crânien. Deux valeurs de CVR étaient retenues : la 1^{re} au diagnostic et la 2^e la mesure maximale durant la grossesse. Les nouveau-nés correspondant au critère de détresse respiratoire néonatale (DRN) étaient ceux avec au moins un des critères suivants : polypnée > 60/min ou signes de lutte persistants après 15 min de vie ; besoins en oxygène, de ventilation invasive ou non invasive ; nécessité de chirurgie d'ablation de la malformation avant l'âge de 7 jours.

Au total, 67 des 383 nouveau-nés suivis (17 %) avaient une DRN. Pour les nourrissons nés à terme (> 37 semaines, n = 351), le CVR max était la seule variable prédictive. Le risque de DRN augmentait linéairement avec l'augmentation de CVR max et restait inférieur à 10 % pour le CVR max < 0,4. Chez les nouveau-nés prématurés (n = 32), le CVR max et l'âge gestationnel étaient des prédicteurs importants du risque de DRN.

Un protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) sur les malformations pulmonaires congénitales de l'enfant a été publié en juin 2021, comprenant une synthèse à destination du médecin traitant, les descriptions histologiques des MPC, et la prise en charge pré- et post-natale de ces malformations [4].

Quelle a été l'évolution de l'épidémie de SARS-CoV-2 chez les moins de 18 ans au cours de l'année scolaire ?

Santé publique France a publié “*Le point sur la surveillance de l'évolution épidémique du SARS-CoV-2 chez les moins de 18 ans*” en juillet 2021, basé sur les données du système d'information des

dépistages SI-DEP. Cette année scolaire a donc été marquée par :

- une augmentation de la part des moins de 18 ans dans le nombre de cas de COVID-19 ;
- une forte augmentation du taux de dépistage lors du premier semestre 2021 ;
- des taux d'incidence plus élevés chez les 11-17 ans que chez les plus de 18 ans dès le début de l'année 2021 ;
- une augmentation plus marquée des taux d'incidence chez les moins de 15 ans lors de la 3^e vague épidémique.

Ce constat peut s'expliquer par :

- l'augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte ;
- l'augmentation du recours aux tests chez les moins de 18 ans ;
- un effet éventuel des variants sur la transmission du virus, dans un contexte où une grande partie de la population adulte est vaccinée. Une transmission accrue du virus serait alors plus visible chez les moins de 18 ans car non vaccinés.

Des différences sont par ailleurs observées, notamment selon les classes d'âge : les infections confirmées chez les moins de 18 ans sont plus souvent asymptomatiques. Les 15-17 ans avaient, sur une par-

tie de l'année 2021, les taux d'incidence les plus élevés, comparables à ceux des plus de 18 ans : cette différence pourrait être la combinaison d'un dépistage plus élevé et d'une transmission plus importante au sein de cette population. Enfin, les recours aux tests sont différents lors des vacances scolaires par rapport aux périodes d'enseignement : mis à part pendant les vacances de Noël, les périodes de congés sont caractérisées par une diminution du taux de dépistage. Par ailleurs, la reprise de l'enseignement s'accompagne souvent d'une augmentation du dépistage, notamment lors des premières semaines. Il est donc difficile de conclure quant à l'impact éventuel des vacances scolaires et de la reprise de l'enseignement sur la circulation du virus (fig. 1).

COVID long pédiatrique : fantasme ou réalité ?

En pratique, en tant que pneumopédiatres, nous voyons des enfants avec une anxiété accrue liée au contexte général de la COVID-19 et certains avec des symptômes de dyspnée inexpliquée. La HAS a rédigé une prise en charge pour les COVID longs de l'adulte, mais

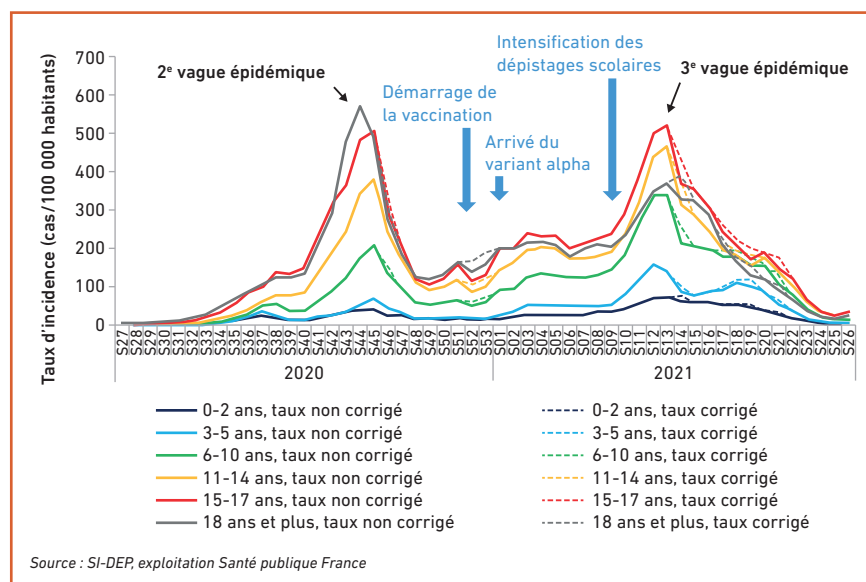


Fig. 1 : Évolution des taux d'incidence par classes d'âge correspondant aux niveaux scolaires (données 2020-S27 à 2021-S26).

quid des enfants ? Il n'a pas été décrit de corrélation entre la sévérité de l'infection initiale et la sévérité des symptômes post-COVID chez l'adulte, il en est de même chez les enfants qui sont souvent peu ou pas symptomatiques et qui semblent quand même développer des symptômes séquellaires.

Une équipe pédiatrique néerlandaise se posait déjà la question fin 2020 : le COVID long pédiatrique est-il négligé [5] ? Leur définition du COVID long était des symptômes qui se développent pendant ou après une infection à la COVID-19 et qui persistent pendant plus de 12 semaines, après avoir éliminé les diagnostics différentiels. 89 enfants ont été inclus pendant 2 mois (entre décembre 2020 et février 2021), âgés de 2 à 18 ans (âge médian de 13 ans), ayant eu un test PCR positif ou une sérologie positive ou des symptômes cliniques dits évidents de COVID.

36 % se disaient limités de façon sévère (notamment absentéisme scolaire important) et 48 % de façon modérée (vont à l'école mais fatigue excessive) dans leur vie de tous les jours, avec 87 % de fatigue, 55 % de dyspnée et 45 % de difficultés de concentration. On retrouve ces mêmes symptômes peu spécifiques chez l'adulte. Ces pourcentages sont très probablement surestimés car, en Hollande, les enfants sont adressés au pédiatre en 2^e intention, donc ceux dans cette étude sont les patients les plus sévères, mais ils montrent en tout cas que le COVID long peut aussi affecter sérieusement les enfants.

Une équipe italienne a publié en avril 2021 une étude préliminaire sur le COVID long et l'enfant [6]. 129 patients ayant eu dans le mois précédent une PCR positive ont été inclus entre mars et octobre 2020 dans un hôpital de Rome. Leur âge moyen était de 11 ans, 48 % étaient des filles. Ils étaient divisés en groupes selon leur état en phase aiguë (symptomatique/asymptomatique), si l'hospitalisation était nécessaire, et

selon le laps de temps entre l'infection et le questionnaire de suivi (< 60, 60-120, > 120 jours). Au total 25,6 % avaient été asymptomatiques, 74,4 % symptomatiques et 4,7 % avaient été hospitalisés. 2,3 % ont développé un PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*). Les patients étaient interrogés en moyenne $162,5 \pm 113,7$ jours après le diagnostic microbiologique de COVID.

41,8 % avaient complètement récupéré, 35,7 % avaient 1 ou 2 symptômes et 22,5 % avaient 3 symptômes ou plus. Les symptômes les plus fréquents étaient l'insomnie, les symptômes respiratoires (douleur thoracique et sensation d'oppression thoracique), la rhinite congestive, la fatigue, les douleurs musculaires et articulaires, et les difficultés de concentration. Ils étaient décrits de la même façon chez les enfants qui avaient été symptomatiques ou asymptomatiques.

Ces 2 études retrouvent des taux élevés de COVID long chez l'enfant. D'autres équipes sont plus sceptiques [7], certaines évoquent plutôt des symptômes aspécifiques probablement davantage liés à une anxiété globale (secondaire à la fermeture des écoles, à des adultes malades dans l'entourage de l'enfant) qu'à un "vrai" COVID long [8]. Le pourcentage de COVID long chez l'enfant serait alors < 10 %, moins fréquent que chez l'adulte. D'autres retrouvent des taux plutôt faibles [9] : au Royaume-Uni, 1 734 enfants testés positifs ont été inclus dans une étude, âgés de 5 à 17 ans. Les symptômes les plus fréquents étaient les céphalées et la fatigue. Seulement 4,4 % des enfants avaient des symptômes persistants à plus de 28 jours et 1,8 % après 56 jours.

Il n'existe donc pas encore de définition claire du COVID long pour l'enfant. Toutefois, les recommandations de la HAS pour le COVID long de l'adulte [10] peuvent probablement aussi s'appliquer aux enfants, notamment pour la dyspnée. Il faut d'abord éliminer une pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente et contrôler le scanner s'il existait des

lésions initiales sévères liées au COVID, ce qui est rare chez les enfants. Il faut ensuite penser aux troubles fonctionnels respiratoires.

Une fiche "*Kinésithérapie – Syndrome d'hyperventilation au cours des symptômes prolongés de la COVID-19*" est disponible [11]. Il est indiqué que "*le kinésithérapeute doit être formé à la rééducation du syndrome d'hyperventilation*", ce qui n'est pas en pratique évident, surtout chez l'enfant. Toutefois, deux conseils efficaces peuvent déjà être donnés par le praticien au kiné ou au patient : apprendre la rythmicité du souffle à l'effort avec une expiration plus longue que l'inspiration et s'entraîner à la respiration abdominale au repos. Les techniques de relaxation ou de sophrologie peuvent aussi avoir un intérêt. La rééducation encourage également la pratique des exercices respiratoires à domicile (auto-rééducation, environ 15 min par jour).

Sommeil des enfants et confinement : quels effets ?

L'équipe de Kaditis *et al.* a fait parvenir à des parents dans divers pays du monde, du 1^{er} mai au 10 juin 2020, un questionnaire sur les habitudes de sommeil de leurs enfants avant et pendant la pandémie de SARS-CoV-2, l'hypothèse étant que le confinement serait associé à un allongement du temps de sommeil [12]. 845 questionnaires ont été inclus, les enfants ont été regroupés en 3 classes d'âge : préscolaires 3-5 ans, 6-13 ans et adolescents 14-17 ans.

Effectivement, l'heure du coucher était retardée pendant la pandémie en comparaison à avant : 23,1 % des préscolaires, 46,2 % des 6-13 ans et 89,8 % des adolescents se couchaient après 22 h la semaine pendant la pandémie alors qu'ils étaient respectivement 7,1, 9,4 et 57,1 % avant la pandémie. L'heure de réveil était aussi retardée (après 8 h) chez ces 3 groupes, et la durée de sommeil n'était finalement pas modifiée pour 43 % des enfants la

L'année pédiatrique

semaine et 46 % le week-end. L'autre moitié des enfants avait un temps de sommeil soit augmenté, soit diminué. Toutefois, en étudiant par catégorie d'âge par rapport aux préscolaires, les adolescents avaient une augmentation de leur temps de sommeil la semaine et les 6-13 ans une augmentation de leur temps de sommeil le week-end. Ce confinement a peut-être permis à ces enfants de combler leur dette de sommeil.

Cette étude montre sans surprise que les horaires du coucher et du lever des enfants ont été modifiés mais, finalement, presque la moitié avait un temps de sommeil non modifié. Lorsque le temps de sommeil était diminué, une des explications donnée par les parents était l'« augmentation du temps sur les médias sociaux ». En effet, le temps passé devant les écrans a augmenté sans surprise de façon impressionnante dans les 3 groupes d'âge. 20,5 % des préscolaires, 46,5 % des 6-13 ans et 85,3 % des adolescents passaient plus de 4 h par jour sur les écrans, alors qu'ils étaient respectivement 0,8, 5,7 et 25,7 % à passer plus de 4 h par jour sur les écrans avant le confinement.

Au final, cette étude reflète assez bien l'hétérogénéité des effets du confinement sur les enfants : effet plutôt favorable sur le sommeil, mais augmentation du temps d'écran. La question de l'insomnie liée à l'anxiété n'a pas été étudiée ici, une étude chinoise menée sur des adolescents et jeunes adultes en Chine pendant la pandémie retrouvait des taux d'insomnie importants, entre 18 et 25 % [13].

Pollution et confinement : un effet bénéfique

La pollution atmosphérique induit des effets aux niveaux respiratoire et cardiovasculaire, pouvant conduire à un décès prématuré. Elle contribue aussi au développement de maladies (diabète, maladies neurodégénératives) et elle affecte la santé de l'enfant depuis son plus

jeune âge. En 2013, la pollution de l'air extérieur a été classée cancérigène par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

Santé publique France a estimé les conséquences sur la mortalité des baisses

de la pollution de l'air ambiant observées durant le premier confinement de mars 2020. Les résultats montrent que les baisses des niveaux de pollution ont été associées à des bénéfices non négligeables pour la santé, avec environ 2 300 décès évités (fig. 2).

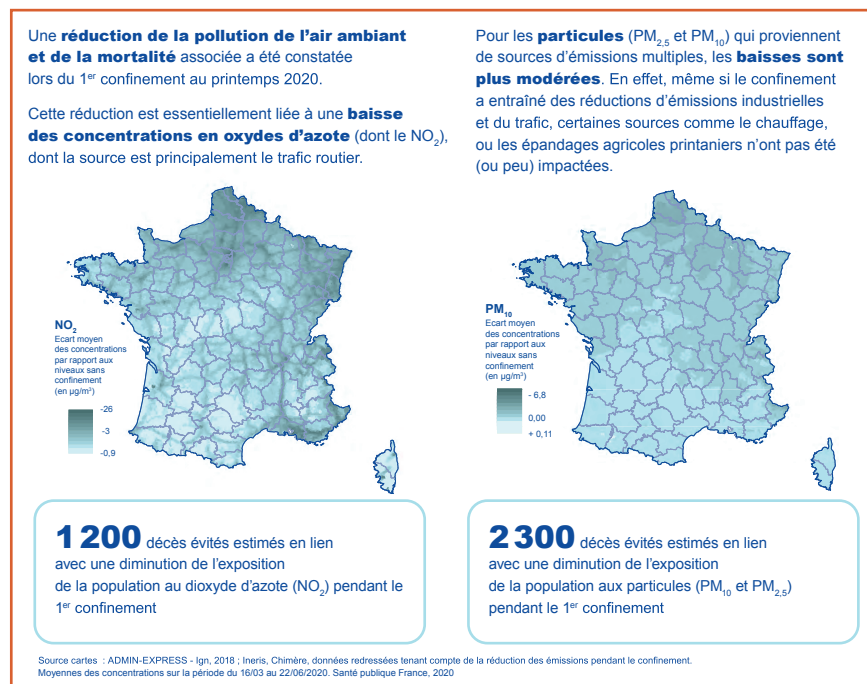


Fig. 2 : Conséquences sur la mortalité des baisses de la pollution de l'air ambiant observées durant le premier confinement de mars 2020.

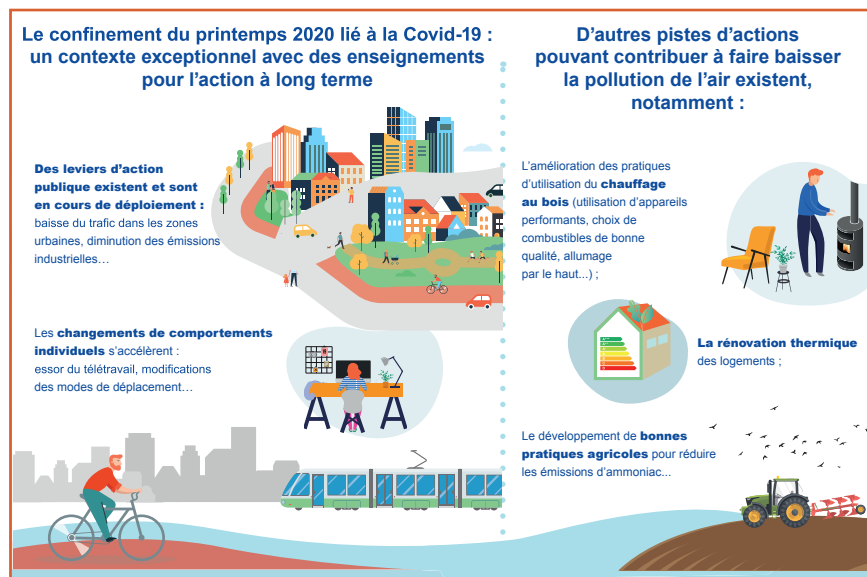


Fig. 3.

Polluant	Durée retenue pour le calcul des moyennes	Seuil de référence OMS 2005 Concentration	Seuil de référence OMS 2021 Concentration
PM _{2,5} (µg/m ³)	Année	10	5
	24 heures ^a	25	15
PM ₁₀ (µg/m ³)	Année	20	15
	24 heures ^a	50	45
NO ₂ (µg/m ³)	Année	40	10
	24 heures ^a	-	25
O ₃ (µg/m ³)	Pic saisonnier ^b	-	60
	8 heures ^a	100	100
SO ₂ (µg/m ³)	24 heures ^a	20	40
CO (mg/m ³)	24 heures ^a	-	4

^a 99^e percentile (3 à 4 jours de dépassement par an).
^b Moyenne de la concentration moyenne journalière maximale d'O₃ sur 8 heures au cours des six mois consécutifs où la concentration d'O₃ a été la plus élevée.

Tableau I : D'après OMS, *Air quality guidelines, global update*, 2005 et 2021.

Par ailleurs, Santé publique France a actualisé l'effet de la pollution de l'air ambiant sur la santé de la population française pour la période 2016 à 2019. Elle conclut que la mortalité liée à la pollution de l'air est de 40 000 décès attribuables chaque année aux particules fines (PM_{2,5}). Ainsi, l'exposition à la pollution de l'air représente en moyenne pour les personnes âgées de plus de 30 ans une perte d'espérance de vie de près de 8 mois pour les PM_{2,5}. Ces travaux soulignent une nouvelle fois l'importance de poursuivre les efforts de réduction de la pollution atmosphérique, en agissant sur l'ensemble des sources de pollution (**fig. 3**).

Avec les mêmes objectifs, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) vient d'ac-

tualiser en octobre 2021 ses lignes directrices pour la qualité de l'air ambiant, plus basses et plus exigeantes que celles de 2005. Elle propose des seuils de référence pour les particules (PM_{2,5} et PM₁₀), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃), le dioxyde de soufre (SO₂) et le monoxyde de carbone (CO ; **tableau I**).

BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française de Pédiatrie. Épidémie d'infections virales hivernales 2021 : les parents doivent protéger leurs nourrissons. Octobre 2021.
2. HAS. Prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Recommandation de bonne pratique, novembre 2019.

3. DELACOURT C, SALOMON LJ, RASHENAS M *et al.* Predicting the risk of respiratory distress in newborns with congenital pulmonary malformations. *Eur Respir J*, 2021;2100949.
4. HAS, Centre de référence des maladies respiratoires rares. PNDS malformations pulmonaires congénitales de l'enfant. Juin 2021.
5. BRACKEL CLH, LAP CR, BUDDINGH EP *et al.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol*, 2021; 56:2495-2502.
6. BUONSENSO D, MUNBLIT D, DE ROSE C *et al.* Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*, 2021;110: 2208-2211.
7. MELLIS C. Children rarely get 'long COVID'. *J Paediatr Child Health*, 2021; 57:1722.
8. LEWIS D. Long COVID and kids: scientists race to find answers. *Nature*, 2021;595:482-483.
9. MOLTENI E, SUDRE CH, CANAS LS *et al.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5:708-718.
10. HAS. Symptômes prolongés suite à une COVID-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Février 2021.
11. HAS. Kinésithérapie - Syndrome d'hyperventilation au cours des symptômes prolongés de la COVID-19. Février 2021.
12. KADITIS AG, OHLER A, GILELES-HILLEL A *et al.* Effects of the COVID-19 lockdown on sleep duration in children and adolescents: A survey across different continents. *Pediatr Pulmonol*, 2021;56:2265-2273.
13. ZHOU SJ, WANG LL, YANG R *et al.* Sleep problems among Chinese adolescents and young adults during the coronavirus-2019 pandemic. *Sleep Med*, 2020;74: 39-47.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU
Allergologue, pneumologue, pédiatre,
TOULOUSE.

En 2020-2021, comme à chaque exercice, les acquisitions en allergologie ont été nombreuses, même si certaines prolongent les nouveautés des années précédentes¹. Le diagnostic, le traitement et la prévention des AA restent toujours au centre des préoccupations des allergologues. La liste des thèmes abordés correspond à un choix qui comporte donc une part d'arbitraire.

Asthme du nourrisson et du jeune enfant : différences de gestion entre les Anglo-Saxons et les Français

Une synthèse a été publiée au Congrès francophone d'allergologie (CFA) 2021 sur les éventuelles différences franco-anglaises concernant les conceptions actuelles de l'asthme du nourrisson et de l'enfant préscolaire² [1]. Les principales différences concernent les nourrissons siffleurs récidivants (*recurrent wheezers*) qui, en France, seraient le plus souvent considérés comme atteints d'asthme à début précoce. Selon le GINA (*Global Initiative for Asthma*), "il est difficile d'établir le diagnostic d'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans". En revanche, les sifflements viro-induits sont fréquents et, selon les deux références officielles citées par l'auteur, disparaissent le plus souvent à l'âge scolaire [2, 3].

Les Anglo-Saxons préconisent un essai thérapeutique par CI pendant 2 mois,

le plus souvent après avoir précisé les symptômes et les particularités de l'anamnèse, demandé une NFS et un TMA de dépistage, tout cela pour savoir si ces enfants pourraient avoir des marqueurs prédictifs d'atopie/allergie, ce qui permettrait alors d'escompter un bénéfice optimal des CI. Le lecteur remarquera que les pneumologues-pédiatres français ont une gestion assez comparable, la plupart effectuant des PT plutôt qu'un TMA, et assez nombreux étant ceux (les pneumologues) qui préconisent de réaliser une radiographie thoracique de face au moins une fois dans l'histoire de ces enfants³.

Dans sa grande sagesse, le GINA prescrit de penser à un "asthme vrai" devant une ou plusieurs des situations suivantes :
– épisodes de toux et de sifflements d'au moins 10 jours après les viroses respiratoires ;
– fréquence des exacerbations sifflantes d'au moins 3 par an ;
– présence de symptômes intercritiques ;
– antécédents personnels et familiaux d'atopie qui sont des indications prédictives importantes d'un "asthme vrai"⁴.

Selon le dernier GINA, l'asthme étant une maladie inflammatoire des bronches, l'administration de CI à forte dose de façon intermittente au cours des viroses serait préférable aux recommandations françaises émanant d'avis d'experts en faveur des CI à faibles doses sur une période plus longue, tout en sachant que celle-ci ne semble pas

Glossaire

AA :	allergie alimentaire
AINS :	anti-inflammatoires non stéroïdiens
CEB :	corps étranger bronchique
CI :	corticoïdes inhalés
DA :	dermatite atopique
HDJ :	hospitalisation de jour
HS :	hypersensibilité
IgEs :	IgE sériques spécifiques
ITO :	immunothérapie par voie orale
ITSL :	immunothérapie par voie sublinguale
NFS :	numération-formule sanguine
PT :	prick test
PpP :	prick plus prick
RT :	radiographie thoracique
SAO :	syndrome d'allergie orale
SEIPA :	syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires
TC :	test cutané
TP :	test de provocation
TMA :	test multiallergénique
TPO :	test de provocation par voie orale

¹ Cette revue va de juillet 2020 à juillet 2021.

² Un nourrisson est un enfant âgé de 1 à 24 mois. L'âge préscolaire va de 2 à moins de 5-6 ans.

³ Les "faux asthmes" du nourrisson et de l'enfant préscolaire sont nombreux et ne sont pas tous accessibles à une anamnèse et un examen clinique attentif, en particulier les CEB. Le GINA indique qu'il n'est pas nécessaire de faire une RT en 1^{re} intention mais cette préconisation peut se discuter.

⁴ Voir la note précédente (remarque comparable).

modifier l'histoire naturelle de l'asthme. Mais, actuellement, nous n'avons pas de preuve tangible que les nouvelles préconisations du GINA [4]⁵ (fortes doses de CI lors des exacerbations, viro-induites ou autres) seront de nature à modifier le cours de l'asthme...

L'auteur plaide avec raison pour une vision non réductrice de l'asthme, de façon à préciser le phénotype des patients pour mieux gérer la prise en charge de leurs symptômes. Il ne faut donc pas considérer l'asthme de façon uniciste, c'est-à-dire comme une "maladie"⁶. En prévision des épisodes de sifflements qui, comme chaque année, vont apparaître dans la communauté scolaire chez les jeunes enfants qui seront (ou non) étiquetés comme asthmatiques, nous conseillons au lecteur de relire les articles émanant d'auteurs anglo-saxons sur les "épidémies d'asthme de septembre" – "*The september epidemic of asthma exacerbations in children*" – [5-7], que Bousquet *et al.* [8] viennent de revisiter⁷!

La notion de médecine personnalisée devrait modifier la gestion des malades allergiques atteints d'AA mais aussi de DA, d'hypersensibilité aux médicaments, voire pour certains modifier l'histoire naturelle de l'allergie ("la marche allergique" selon un anglicisme très répandu) [9]. L'objectif principal de la médecine personnalisée est de donner le bon traitement pour le bon malade ce qui, nous semble-t-il, est la préoccupation majeure du médecin depuis toujours! Le lecteur comprendra que les auteurs veulent insister ici sur l'importance

de déterminer les phénotypes et les endotypes d'une affection, pas seulement allergique, pour mieux adapter le traitement en fonction de considérations cliniques, familiales, environnementales et autres. En somme, il s'agit d'un concept certes à la mode mais utile, en reconnaissant que de nombreux médecins l'ont mis en pratique depuis des années... tout en ignorant qu'ils recherchaient ainsi des phénotypes!

Allergie au kiwi : toujours d'actualité

À notre connaissance, l'allergie au kiwi (*Actinidia chinensis*, *A. deliciosa*, *A. arguta*, angl. : *chinese gooseberry*) est la première, sinon l'une des premières AA aux fruits exotiques qui a été rapportée, décrite en 1981 par Fine [10], puis par Falliers deux ans plus tard [11]. De nombreuses études en ont précisé les aspects [12-14].

Serrano a consacré une revue très complète à cette AA [15], moins classique qu'il n'y paraît, en insistant sur les points suivants :

- une symptomatologie variée du SAO à l'anaphylaxie, qui sont les deux phénotypes de l'AA au kiwi ;
- une évolution à long terme encore inconnue ;
- des réactions croisées avec le latex, certains pollens (bouleau, graminées) et plusieurs aliments (banane, avocat).

Naguère, le diagnostic était basé sur les PT avec le kiwi frais (ou la technique

du PpP), les dosages des IgEs (immunotech f48) et le TPO, s'il était indiqué. Depuis une quinzaine d'années, la mise en évidence des allergènes moléculaires du kiwi a ouvert la voie, comme pour d'autres allergènes, au diagnostic basé sur les composants allergéniques⁸. Actuellement, on connaît pour *A. deliciosa* 13 allergènes figurant à la nomenclature, depuis Act d 1 (actinidine) jusqu'à Act d 13 (albumine 2S, une protéine de stockage) [15] (*fig. 1*).

S'agissant des composants allergéniques, on peut doser les IgEs de façon unitaire contre le recombinant⁹ rAct d 8 et contre la PR-10. Dans la puce ISAC¹⁰, on peut doser les IgEs contre l'actinidine (nAct d 1), la protéine *thaumatin-like* (nAct d 2), la kivelline (nAct d 5) et la protéine PR-10 (nAct d 8). Pour le SAO, le plus souvent associé à une allergie aux pollens de graminées ou de



Fig. 1 : PT fortement positif au kiwi chez un enfant de 6 ans avec forte induration (> 10 mm) et important érythème (coll. G. Dutau).

⁵ "Pour traiter les symptômes (traitement de secours), le GINA 2019 recommande d'utiliser une association fixe à la demande de corticoïdes inhalés (budésonide) + formotérol qui est supérieure à l'administration de bêta2-agonistes de courte durée d'action (B2CA) pris isolément comme cela était recommandé auparavant" [4].

⁶ Ce concept ne date pas d'aujourd'hui puisque les mères et pères fondateurs.trices de la pneumologie pédiatrique utilisaient autrefois le terme de "syndrome asthmatique", ce qui revient peu ou prou à évoquer (autrement!) les phénotypes et les endotypes de l'asthme!

⁷ La hausse des recours aux soins pour asthme chez les enfants de moins de 15 ans est maximale chaque année au cours de la semaine n° 38, soit 2 semaines après la rentrée scolaire avec, en 2014, une multiplication par près de 4 du nombre de recours aux soins d'urgence pour asthme par rapport au nombre moyen de l'été et par 6 du nombre d'hospitalisations.

⁸ Component-resolved diagnosis.

⁹ Les abréviations des allergènes sont précédées de "r" s'il s'agit d'un allergène de recombinaison et de "n" s'il s'agit d'un allergène naturel.

¹⁰ ISAC donne des valeurs semi-quantitatives ou ISU-E pour ISAC Standardized Unit for IgE et donne une évaluation simultanée des IgE contre plus d'une centaine (112) de protéines allergéniques. www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire-de-diagnostic/informations/allergie/diagnostic-en-allergologie (consulté le 2 septembre 2021).

L'année pédiatrique

bouleau, le dosage des IgEs est positif vis-à-vis d'Act d 8, mais il peut exister des variations régionales, par exemple en Italie avec présence d'IgEs contre Act d 9 et allergie associée au melon ou à la tomate. Pour les réactions systémiques (anaphylaxie), il existe en général une sensibilisation isolée à Act d 1 (actinidine) [15].

Juchet et Chabert-Broué proposent de réaliser les examens suivants [16] :

- PpP au kiwi natif ;
- PT au latex, à l'avocat, à la banane, à la châtaigne, aux pollens de graminées et de bouleau ;
- dosage unitaire des IgEs dirigées contre le kiwi (f84), rAct d 8 (protéine PR-10), rHev b 11 (chitinase), rHev b 8 (profiline), rPru p 3 (protéine de transfert lipidique), rHev b 6 (hévéine) ;
- éventuellement puce ISAC pour doser les IgEs contre nAct d 1 et nAct d 2 ;
- TPO pour être certain du diagnostic (sur avis allergologique et en milieu spécialisé).

L'allergie au kiwi n'ayant pas spontanément tendance à guérir, la conduite à tenir serait de traiter le SAO de façon symptomatique (antihistaminiques H1 si besoin) et d'éviter le kiwi sous toutes ses présentations dans les formes sévères. Toutefois, une ITSL ou une ITO pourraient se discuter, car il en existe des exemples dans la littérature. Devant la gravité du tableau d'AA au kiwi avec anaphylaxies récidivantes chez une femme de 29 ans et l'impossibilité d'une éviction stricte, Mempel *et al.* ont réalisé une ITO par voie sublinguale, conduite de façon progressive de 0,1 mL à la dilution de 10-4 à raison de 3 doses/jour, jusqu'à atteindre 1 mL de l'extrait de kiwi non dilué [14]. Dans un autre cas, une diminution de la positivité des PT et l'apparition d'IgG4 contre le kiwi a été observée, traduisant l'efficacité immunologique de l'ITO, celle-ci étant effectuée pendant 5 ans avec 1 cm³ de kiwi [17]. Une étude suggère que l'homogénéisation et le chauffage du kiwi peuvent permettre à des enfants allergiques de consom-

mer le fruit dépourvu de ses allergènes thermolabiles [18].

Parmi les nouveautés, il faut signaler que le kiwi a été décrit comme responsable de cas de SEIPA [19] et de pancréatites aiguës [20]¹¹.

Particularités des allergies aux fruits : quelques définitions utiles

Les allergies aux fruits, très fréquentes, représentent pour les fruits de Rosacées 14 % des allergies rapportées et 5 % pour les fruits ayant des réactions croisées avec le latex. Au vu de l'importance des fruits en allergologie alimentaire, Lefevre *et al.* leur ont consacré une importante revue d'où ressortent les faits suivants [21] :

- la difficulté de la classification des fruits ;
- la multiplicité de leurs allergènes ;
- l'influence des technologies agro-alimentaires ;
- les différentes modalités de sensibilisation ;
- les éléments du diagnostic ;
- les options thérapeutiques.

Cet article doit être lu "la plume à la main" !

Les diverses définitions du mot "fruit" sont d'abord données : botanique ("*le fruit sert à protéger la graine pendant sa maturation*") et se présente sous forme "*charnue*" ou "*sèche*", culinaire ("*agrumes, baies, fruits à pépins, fruits à noyau, fruits à coque, fruits exotiques*") et allergologique (qui est, en particulier, sous-tendue par la notion de réactivité croisée qui peut affecter des fruits de familles différentes). Les allergologues utilisent largement le terme de "fruit à coque" (quand ce n'est pas "fruit sec à coque", **fig. 2 et 3**). En fait, ce qu'ils appellent "fruit" sont des graines "*faisant partie intégrante du fruit*". Ainsi, "*on ne consomme pas le fruit de l'arachide, de la noix de cajou ou de la pistache, mais leurs graines !*"

Les allergènes des fruits sont nombreux et leurs comportements sont variés vis-à-vis du chauffage, du pH gastrique et de la digestion. La plupart des protéines des fruits sont des protéines de défense (protéines PR pour *pathogenesis-related*), mais il y a aussi des profilines et des protéines de réserve des graines (globulines,



Fig. 2 : Quelques fruits à coque : pistaches, noix de cajou, noix de pécan, amandes, noix et noisettes.

¹¹ Nous connaissons d'autres publications faisant état d'éruptions fixées (*fixed drug eruption*) qui d'habitude sont de nature médicamenteuse, d'urticaires de contact IgE-dépendantes et d'asthme professionnels.



Particularités des mastocytoses chez l'enfant

Les mastocytoses sont dues à une accumulation clonale de mastocytes dans la peau (mastocytoses cutanées) ou dans un ou plusieurs organes comme la moelle osseuse, le foie et les ganglions (mastocytoses systémiques). Elles sont associées dans la grande majorité des cas à une mutation du gène *KIT* qui code pour le récepteur c-kit à activité tyrosine kinase [24, 25]. Chez l'enfant, les mastocytoses sont le plus souvent cutanées et régressent dans plus de 75 % des cas, au contraire de l'adulte où elles sont généralement systémiques. Les symptômes sont dus à l'accumulation de mastocytes dans les organes et à leur activation.

Fig. 3 : Quelques fruits exotiques : mangues, ananas, bananes, kiwis, oranges, citrons, noix de coco, caramboles et papayes.

albumines 2) qui sont très allergisantes. Le lecteur trouvera leur analyse très détaillée dans un tableau récapitulatif et des exemples superbes de leur structure tridimensionnelle, qui ne constitue pas qu'un apport iconographique de ces dernières années.

L'allergénicité est également influencée par les nombreuses technologies agro-alimentaires. Les variations d'allergénicité dépendent des cultivars, des modalités de culture (production de protéines de défense face aux diverses agressions, modifications des protéines et des allergènes après la cueillette), des procédés de conservation et des techniques de préparation. Par exemple, la peau des fruits des Rosacées est plus riche en allergènes et l'épluchage chimique – oui, cela existe ! – fait disparaître les LTP (*lipid transfer proteins*, protéines de transfert lipidique) [22], responsables de réactions anaphylactiques. Les modes de sensibilisation sont nombreux : sensibilisation par voie respiratoire ou par contact (syndromes pollens-fruit et fruits-latex), allergie primaire aux fruits induite par les LTP.

Les diagnostics restent fondés sur :
– une histoire clinique évocatrice ;

– la positivité des PT aux aliments natifs en prenant garde à la possibilité de réactions systémiques, bien qu'elles soient rares ;
– la technique du PpP ;
– le dosage des IgEs ;
– les TPO si l'histoire clinique n'est pas assez démonstrative.

À titre d'exemples, les auteurs citent la positivité des IgEs contre les nsLTP (Pru p 3 et Mal d 2) associée à des réactions systémiques et, pour Pru p 3, orientant vers une AA à la pêche, à la noisette, à l'arachide ou à la pomme...

Comme on peut s'en douter, l'allergologie alimentaire est devenue une surspécialité allergologique à part entière¹² ! Dans le droit fil de cette discussion, on devra ajouter un article qui fait particulièrement le point sur des allergies à des fruits exotiques relativement peu souvent abordés : les agrumes (*Citrus* Spp.), la figue (*Ficus carica*) et la grenade (*Punica granatum* L.) [23].

Polivka *et al.* décrivent ces affections rares dont il existe trois formes cutanées chez l'enfant [25] :

- mastocytose maculopapuleuse avec plusieurs lésions pigmentées sur le tégument ;
- mastocytome se présentant par un nodule isolé ;
- mastocytose cutanée diffuse sans intervalle de peau saine.

Le diagnostic est basé sur le signe de Darier (apparition d'un érythème et d'un œdème localisé ou par le frottement de l'éruption) et par le dosage de la tryptase sérique : < 20 ng/mL au cours des formes cutanées, très augmentée au-dessus de la norme¹³ (11,4 ng/mL) dans les formes systémiques [26].

Il faut éviter certains médicaments, les facteurs qui augmentent la dégranulation des mastocytes, c'est-à-dire les aliments riches en histamine et histamino-libérateurs. Cette affection doit être signalée avant toute anesthésie générale. Un choc anaphylactique sévère

¹² Autant ou presque que l'allergologie médicamenteuse !

¹³ Ibrahim *et al.* ont déterminé les taux normaux de tryptase sérique en population pédiatrique : "Les nourrissons de moins de 12 mois présentent les taux de tryptase sérique les plus élevés, avec un maximum entre 0 et 3 mois ($8,36 \pm 2,93 \mu\text{g/L}$). Les valeurs sont stables et basses (entre 3,5 et $4 \mu\text{g/L}$) de 12 mois à 14 ans, sans variation liée au sexe. Les taux de tryptase sont élevés chez les nourrissons atopiques ou allergiques" (étude sur 137 enfants) [26].

I L'année pédiatrique

est à redouter en cas de piqûre d'hyménoptère : tout enfant atteint de cette affection doit posséder un ou plusieurs stylos auto-injecteurs d'adrénaline car l'anaphylaxie peut être réfractaire [27].

Au cours de l'allergie aux venins, l'immunothérapie est prescrite pendant plusieurs années, le plus souvent à vie, pour mieux contrôler les symptômes. En cas de contrôle insuffisant, l'omalizumab (anti-IgE) est indiqué. Les enfants ayant des mastocytomes isolés avec épisodes récidivants de turgescence bulleuse sont traités par corticostéroïdes topiques en occlusion. Les ultraviolets A (UVA) ou les UVA combinés au psoralène (PUVA) peuvent être utilisés chez les adolescents et les adultes pour les manifestations cutanées résistantes à un traitement plus standard.

Expérience française de l'immunothérapie orale alimentaire

Les données actuelles sur l'ITO à l'arachide, allergène posant des problèmes importants de santé publique (**fig. 4**), ont été publiées [28]. Les premières études

sur l'induction de tolérance alimentaire ont débuté entre 2007 et 2009 [29]. À cette date, Moneret-Vautrin *et al.* rapportaient 92 % d'efficacité globale au cours de l'ITO à l'arachide.

L'auteure a mené une enquête auprès des 46 membres du groupe de travail de la Société française d'allergologie (SFA) sur l'allergie alimentaire. Sur 48 personnes sollicitées, 36 ont répondu, représentant l'activité de 17 villes françaises, 2 de Belgique et 1 du Luxembourg, ce qui représente 24 centres et 35 médecins impliqués.

L'existence d'un asthme associé n'est pas une contre-indication à l'ITO à l'arachide s'il est bien contrôlé sur le plan clinique et fonctionnel. Les expériences des équipes pratiquant cette ITO varient de 3 à 5 ans, mais certaines d'entre elles avaient plus de 10 ans de recul. Le nombre des patients ayant reçu une ITO à l'arachide varie de moins de 50 à plus de 500. L'auteure en déduit que 2 500 personnes au moins ont bénéficié de cette ITO, proposée à partir de 6 ans le plus souvent, mais aussi dès 3 ans pour certains afin d'obtenir une protection la plus précoce possible.

Évidemment l'ITO, effectuée par des équipes entraînées, est associée à l'éducation thérapeutique et à des conseils que l'on imagine rapprochés et à la demande pour l'adaptation des doses. Les protocoles sont différents d'un centre à l'autre, avec des objectifs variables : tolérer de 0,6 à 14 g d'arachide ! Les doses d'entretien sont aussi variables, de 3 à 14 g par semaine. Quelques équipes suppriment même la trousse d'urgence s'il n'y a pas d'autres AA associées. Comme l'auteure, il faut regretter que les protocoles ne soient pas identiques ou quasiment.

Le taux d'abandon de l'ITO est inférieur à 30 %. Certaines équipes arrêtent l'ITO pour voir si l'enfant à guéri. Pour d'autres, le traitement est proposé à vie. Peu de centres ont effectué des prétraitements par omalizumab. La motivation de l'enfant et de ses parents est essentielle pour commencer une ITO.

Il était important que ces premiers résultats d'ensemble soient connus. Il serait encore plus important qu'une conférence de consensus réunisse les centres impliqués pour que se dégage un protocole uniforme et validé par tous, non seulement pour l'arachide mais aussi pour plusieurs autres aliments.

■ Brèves et tendances

Des tendances ou même des nouveautés sont brièvement indiquées pour clore cette revue.

1. Allergies médicamenteuses

De grands débats ont lieu sur la pratique des TC avant les TP chez les patients rapportant des réactions non immédiates et peu préoccupantes (chez lesquels on tend maintenant à privilégier les TP d'emblée). Pour ces mêmes réactions, des interrogations ont lieu sur les modalités des TP (un jour seulement ou plusieurs jours dont le premier jour en HDJ ou en consultation, ou bien à domicile d'emblée) [30]. À noter également



Fig. 4 : Comparaison des réactions entre les PT avec un extrait allergénique commercial (à gauche) et l'arachide fraîche (à droite) donnant une forte réaction avec un érythème important (coll. G. Dutau).

POINTS FORTS

- Au cours de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant, il faut essayer de préciser les phénotypes des patients pour mieux gérer les symptômes.
- Il semble exister des différences dans la gestion de l'asthme de l'enfant préscolaire selon les pays, en particulier pour la prescription des CI (faibles doses au long cours en France *versus* fortes doses à la demande lors des épisodes d'exacerbation en Grande-Bretagne).
- Première AA aux fruits exotiques décrite, l'AA au kiwi peut se manifester par un SAO ou une anaphylaxie. Une ITO au kiwi a été effectuée avec succès chez une patiente atteinte d'anaphylaxie récidivante au kiwi.
- Le kiwi jaune est une variété qui expose aux mêmes symptômes, avec réactions croisées avec les kiwis verts.
- Les nombreux allergènes des fruits ont des comportements variés vis-à-vis du chauffage, du pH gastrique et de la digestion.
- Les mastocytoses, dues à une accumulation clonale de mastocytes dans la peau ou dans un ou plusieurs organes comme la moelle osseuse, le foie et les ganglions, sont généralement associées à une mutation du gène *KIT* qui code pour le récepteur c-kit à activité tyrosine kinase.
- Les mastocytoses sont le plus souvent cutanées chez l'enfant (régressives dans 3/4 des cas) et systémiques chez l'adulte où elles exposent à des accidents sévères par dégranulation mastocytaire, en particulier au cours des allergies aux venins d'hyménoptères.
- L'expérience française de l'ITO à l'arachide vient d'être publiée : l'existence d'un asthme associé n'est pas une contre-indication si l'asthme est bien contrôlé. Le nombre des patients ayant reçu une ITO à l'arachide est estimé à 2 500.
- Selon les centres, les objectifs sont de tolérer de 0,6 à 14 g d'arachide et de maintenir des doses d'entretien de 3 à 14 g par semaine. Les protocoles étant très différents, une harmonisation est éminemment souhaitable.

la tendance à la guérison spontanée des HS non allergiques non graves aux AINS [30].

2. Anaphylaxie/adrénaline

Même si toutes les études montrent toujours une sous-utilisation de l'adrénaline, il y a tout de même une augmentation de son utilisation depuis quelques

années [30], évolution associée à des publications spécifiques très utiles [31].

3. Allergie au kiwi jaune

L'allergie au kiwi vert (voir ci-dessus) est fréquente. Parmi 974 AA de l'enfant et 287 AA de l'adulte, 36 patients, 20 enfants et 16 adultes avaient une AA au kiwi vert (soit 2,9 % de l'ensemble

de ces AA) [32]. À cette occasion, Moneret-Vautrin avait insisté sur les différences des profils allergiques d'*Actinidia chinensis* et d'*A. deliciosa*, ainsi que ceux d'un nouveau venu, le kiwi jaune (*A. chinensis* cultivar Hort 16A dit Zespri Gold), dont la peau est lisse et la chair jaune [32]. Rappelons que les allergènes importants des deux premiers sont l'actinidine (Act c 1), une protéine *thaumatin-like* (Act c 2), une chitinase de classe 1 et la phosphocystatine, ces protéines étant en général plus ou moins détruites par la chaleur.

Allergie aux graines : revue de la littérature

Après un premier texte introductif paru en 2020 [33], Nemni *et al.* proposent une revue exhaustive sur l'allergie aux graines, souvent responsables d'allergies émergentes [34]. Ces allergènes ne tardent pas à devenir des allergènes importants. Les réactions allergiques aux graines sont sévères car les protéines en cause sont des protéines de stockage et des LTP. Les seules graines indiquées obligatoirement sur les étiquetages des produits industriels sont celles de sésame.

Les auteurs ont revu la littérature sur les allergies aux graines suivantes : sésame, tournesol, courge, lin, pavot, amarante, chia, chanvre, millet, sarrasin, nigelle et quinoa. Des cas d'anaphylaxie, de grade 2 et 3 selon la classification de Ring et Messmer, ont été retrouvés chez l'enfant et chez l'adulte pour les graines de tournesol, de courge, de lin, d'amarante, de millet, de sarrasin et de quinoa. Les huiles de sésame et de tournesol ont parfois été incriminées. Des réactivités croisées existent entre certaines graines et d'autres allergènes que l'exploration allergologique doit rechercher. Les dosages d'IgEs sont disponibles sauf pour l'amarante, le chia et le chanvre.

Les allergies aux diverses graines sont présentées avec la description de leurs symptômes, les protéines responsables, leur allergénicité et les réactions croisées. Un tableau récapitulatif très didactique montre, en couleur, l'aspect et la morphologie des graines. Ces données sont utiles au médecin qui pourra se servir des images pour faire reconnaître, si besoin, la graine responsable au patient et/ou à sa famille.

L'année pédiatrique

Une allergie croisée entre les deux variétés, verte et jaune, existe. Cette publication avait été l'occasion de rappeler les effets de l'ITO dans l'observation déjà citée de Mempel [14] et de postuler que ce traitement pourrait évidemment s'appliquer au kiwi jaune, souvent présenté sous une appellation (Zespri Gold) qui, pour les non-initiés, n'évoque pas immédiatement le kiwi classique !

4. Allergie aux graines

Pour terminer, il faut signaler une revue de la littérature d'une rare exhaustivité sur l'allergie aux graines [34]. Nous l'accompagnons d'un encadré. Le lecteur y trouvera tout ce qu'il cherche, du sésame au quinoa (voir la figure 1, page 186).

BIBLIOGRAPHIE

- AMAT F. Asthme de l'enfant dans les pays anglo-saxons. *Rev Fr Allergol*, 2020;60: 217-218.
- BRAND PL, BARALDI E, BISGAARD H *et al*. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based approach. *Eur Respir J*, 2008;32:1096-1110.
- Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.org (consulté le 29 août 2021).
- DUTAU G, LAVAUD D. La révision 2019 du GINA (Global Initiative for Asthma) chez les enfants âgés de plus de 5 ans et les adolescents. *Rev Fr Allergol*, 2020; 60:547-549.
- JOHNSTON SL, BARDIN PG, PATTEMORE PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. *Clin Exp Allergy*, 1993;23:237-246.
- JOHNSTON SL, PATTEMORE PK, SANDERSON G *et al*. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 1995;310:1225-1229.
- JOHNSTON NW, JOHNSTON SL, DUNCAN JM *et al*. The september epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:132-138.
- BOUSQUET V, RUELLO M, FOUILLET A *et al*. Épidémies d'asthme de la rentrée scolaire. *Rev Mal Resp*, 2016;33:A40.
- Médecine personnalisée: vers une nouvelle ère dans la prise en charge du patient allergique. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:8S1-8S36.
- FINE AJ. Hypersensitivity to kiwi fruit (Chinese gooseberry, *Actinidia sinensis*). *J Allergy Clin Immunol*, 1981; 68:235-237.
- FALLIERS CJ. Anaphylaxis to kiwi fruit and related "exotic" items. *J Asthma*, 1983; 20:203-206.
- RANCÉ F, DUTAU G. Allergie alimentaire au kiwi chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 1992;32:203-206.
- LUCAS JSA, GRIMSHAW KEC, COLLINS K *et al*. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:1115-1121.
- MEMPEL M, RAKOSKI J, RING J *et al*. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;111:1406-1409.
- SERRANO E. L'allergie au kiwi. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:222-224.
- JUCHET A, CHABBERT-BROUÉ A. Allergie au kiwi. www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Arbres-Fruitiers/FICHES_ARBRES/Kiwi/maladies/L-allergie%20au%20kiwi.pdf (consulté le 29 août 2021).
- MANCUSO G, BERDONDINI RM. Oral allergy syndrome from kiwi fruit after a lover's kiss. *Contact Dermatitis*, 2001;45:41.
- FIOCCHI A, RESTANI P, BERNARDO L *et al*. Tolerance of heat-treated kiwi by children with kiwifruit allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004;15:454-458.
- RUFFNER MA, RUYMANN K, BARNI S *et al*. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:343-349.
- GASTAMINZA G, BERNAOLA G, CAMINO ME. Acute pancreatitis caused by allergy to kiwi fruit. *Allergy*, 1998;53:1104-1105.
- LEFEVRE S, GREGORI M, ASTIER C *et al*. Allergies aux fruits. *Rev Fr Allergol*, 2020;80:585-594.
- BRENNAN OV, PASTORELLO EA, FARIOLI L *et al*. Presence of allergic proteins in different peach (*Prunus persica*) cultivars and dependence of their content on fruit ripening. *J Agric Food Chem*, 2004;52:7997-8000.
- PIRSON FL. Allergie aux fruits exotiques. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:225-227.
- MENI C, SISSAOUTI S, BELLON N *et al*. Intérêt du séquençage complet du gène *KIT* dans la prise en charge des mastocytoses pédiatriques sévères. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2017;144:S193-S194.
- POLIVKA L, ROSSIGNOL J, HERMINE O *et al*. Mastocytoses pédiatriques. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 2021;4: 29-37.
- IBRAHIM Z, BONGRAND P, CARAYON P *et al*. Détermination du taux de tryptase dans une population pédiatrique. *Rev Fr Allergol*, 2009;49:524-527.
- SARGANT N, DODD A, HUGHES A *et al*. Refractory anaphylaxis. News & Views. Algorithms in Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2021;76: 1595-1597.
- SABOURAUD-LECLERC D. Immunothérapie orale alimentaire: l'expérience française. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:309-311.
- MONERET-VAUTRIN DA, PETIT N, PARISOT L *et al*. Efficacité et sécurité de protocoles de tolérance orale à l'arachide. *Rev Fr Allergol*, 2010;50:434-442.
- PONVERT P. Communications personnelles (20 juillet 2021).
- POUESSEL G, BEAUDOUIN E, RENAUDIN JM *et al*. Pratiques et adhésion aux recommandations pour la prescription des dispositifs auto-injectables d'adrénaline: enquête auprès des allergologues du Réseau Allergo-Vigilance. *Rev Fr Allergol*, 2016;56:3-9.
- MONERET-VAUTRIN DA. Actualité sur l'allergie au kiwi: un nouveau risque allergique du kiwi jaune et une intéressante possibilité thérapeutique... www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Arbres-Fruitiers/FICHES_ARBRES/Kiwi/maladies/Actualites%20sur%20l-allergie%20au%20kiwi%20-%20Cicbaa.pdf (consulté le 3 septembre 2021).
- NEMNI A, STERN R, TOME P *et al*. Allergies émergentes aux graines responsables d'anaphylaxie. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:322.
- NEMNI A, STERN R, BILLARD-LARUE C *et al*. Allergie aux graines. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:184-192.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?

Haut potentiel intellectuel et Asperger : ressemblances, différences, coexistence



D. ROCHE, O. REVOL

UERTD – Service de psychopathologie du développement de l'enfant et de l'adolescent, CHU, BRON.

Passionnés et passionnants, intelligents, parfois étranges car décalés dans leur posture et leur apparence, certains enfants porteurs de troubles du spectre de l'autisme (TSA) ou à haut potentiel intellectuel (HPI) présentent des caractéristiques communes qui peuvent surprendre ou interpeller. Le challenge est de savoir à quel champ rattacher cette séméiologie particulière, sans oublier que ces deux profils peuvent aussi coexister ! La démarche diagnostique est essentiellement clinique et nécessite de bien connaître les spécificités de chaque entité.

TSA : l'intelligence troublée

Le trouble du spectre de l'autisme est un trouble du neurodéveloppement qui se caractérise par un déficit sévère de la communication et des interactions sociales associé à des comportements

répétitifs et des intérêts restreints, selon la 5^e édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) [1] (**tableau I**). L'éventail des manifestations est large dans le champ de l'autisme, avec une gravité qualifiée de légère à sévère en fonction de l'importance des symptômes et du retentissement fonctionnel. La prévalence de ce trouble serait d'environ 1 personne sur 100 actuellement. L'étiologie du TSA est complexe et multifactorielle, en lien avec des interactions génétiques et environnementales.

1. Le syndrome d'Asperger

Parmi les différents tableaux du trouble autistique, une entité particulière appelée syndrome d'Asperger (SA) se distingue par sa présentation clinique : les patients Asperger présentent un niveau cognitif dans la norme, voire supérieur,

sans retard de langage. Le syndrome d'Asperger a été initialement décrit par un pédiatre viennois, Hans Asperger, en 1944 [2] et a fait son apparition plus tard dans les référentiels diagnostiques, au sein des troubles envahissants du développement. Il a finalement disparu de la 5^e et dernière édition du DSM pour se fondre dans la grande famille des troubles du spectre de l'autisme, mais reste une entité cliniquement pertinente.

Dans la classification actuelle, le syndrome d'Asperger correspond au TSA "léger", sans déficience intellectuelle ou "autisme de haut niveau". Nous limiterons notre propos au syndrome d'Asperger car c'est le TSA qui ressemble le plus au HPI.

2. Spécificités des Asperger parmi les TSA

Les personnes Asperger présentent généralement des particularités de fonctionnement moins marquées et moins sévères que les autres formes de

A. Déficits de la communication et des interactions sociales :

- déficits de réciprocité sociale ou émotionnelle ;
- déficits des comportements de communication non verbaux ;
- déficits dans le développement, le maintien et la compréhension des relations.

B. Caractère restreint et répétitif des comportements et des intérêts, présent dans au moins 2 domaines sur 4 :

- mouvements moteurs répétitifs ou stéréotypés ;
- intolérance aux changements, adhésion inflexible à des routines ;
- intérêts restreints ou fixes, anormaux dans leur intensité ou leur but ;
- hyper- ou hyporéactivité aux stimuli sensoriels.

C. Symptômes présents dès le début du développement

D. Altération significative du fonctionnement liée aux symptômes

E. Trouble pas mieux expliqué par une déficience intellectuelle ou un retard global de développement

Tableau I : Critères diagnostiques du TSA selon le DSM-5.

I L'année pédiatrique

Altération qualitative des interactions sociales (extrême égocentrisme)
Intérêts restreints
Adhésion à des routines
Particularités de la parole et du langage
Difficultés de communication non verbale
Maladresse motrice

Tableau II : Asperger, critères de Gillberg (1991).

TSA, et ont tendance à mieux s'adapter à leur environnement. Plusieurs classifications, dont celle de Gillberg [3], proposent des critères diagnostiques spécifiques pour le SA (**tableau II**).

Dans le SA, les difficultés les plus visibles concernent les domaines des relations sociales et de la communication verbale et non verbale. Quel que soit l'âge, ces enfants sont en difficulté pour comprendre les conventions sociales et ont des aptitudes conversationnelles limitées, ce qui va impacter leurs relations aux autres [3]. Ils ont du mal à se faire des amis et sont souvent victimes de brimades de la part de leurs camarades. L'aspect conversationnel du langage est le plus impacté : ils ne savent pas s'ajuster à leurs interlocuteurs, surtout ceux de leur âge, leur langage est pédant et certains d'entre eux ont une prosodie inhabituelle. Ils ont une compréhension littérale et des difficultés à percevoir les sous-entendus et le second degré, ce qui peut être pris pour de la naïveté.

Ces enfants ont également des difficultés à identifier leurs émotions et à les contrôler. Ils peuvent développer des comportements répétitifs ou des stéréotypies pour manifester leurs émotions, qu'ils ne peuvent pas exprimer verbalement. Cela va également impacter la compréhension des états émotionnels et des intentions de leur interlocuteur, auxquels ils auront du mal à s'ajuster (déficit en théorie de l'esprit), créant un manque de réciprocité relationnelle. Ce décalage entre leurs aptitudes intellectuelles et leurs capacités d'empathie va être souvent

mal compris et source d'erreurs d'interprétation, complexifiant davantage leurs interactions sociales.

On retrouve chez ces enfants des intérêts intenses sur des domaines spécifiques, souvent en décalage avec ceux attendus pour leur tranche d'âge. Ils ne cherchent ni à les partager, ni à intégrer quiconque dans leurs activités, ce qui aggrave leur isolement.

Leurs perceptions sensorielles sont souvent exacerbées, entraînant des réactions vives dans des environnements trop stimulants. Plus que les autres, ces enfants ont besoin de routines et de repères, et sont facilement déstabilisés par tout changement ou imprévu.

3. Asperger : un long cheminement diagnostique

Les jeunes Asperger ne montrent pas forcément de signes précoces, comme c'est le cas pour les autres TSA avec le retard de langage par exemple. Les particularités de fonctionnement sont souvent discrètes. Leur langage sophistiqué et leurs intérêts inhabituels peuvent être mis sur le compte d'une avance intellectuelle et leurs difficultés relationnelles pour de la timidité. Ainsi, le diagnostic est souvent plus tardif que pour les autres formes de TSA, avec un âge moyen de 11 ans. C'est d'ailleurs l'âge de l'entrée au collège, année charnière où les apprentissages et les relations amicales se complexifient et rendent les symptômes plus visibles.

4. Outils diagnostiques

Le diagnostic de TSA est essentiellement clinique, basé sur les critères du DSM. Pour le syndrome d'Asperger, on pourra s'appuyer sur les critères de Gillberg.

La première étape consiste à éliminer une déficience intellectuelle sévère, un trouble sensoriel ou un autre trouble psychopathologique. L'interrogatoire reprend de façon précise toutes les

étapes du développement et recherche les particularités propres à ces enfants, ainsi que leur retentissement passé et actuel. On peut également s'appuyer sur des échelles, tests et questionnaires évaluant les compétences en communication, les interactions sociales et la trajectoire développementale. Ces outils permettent de conforter des impressions cliniques mais n'ont pas de valeur diagnostique.

Dans les situations les plus complexes, on peut recourir à l'expertise d'un professionnel spécialisé dans le domaine, qui complètera éventuellement son évaluation de tests diagnostiques comme l'ADI ou l'ADOS¹ (tests non réalisés en pratique courante).

En général, le fait d'évoquer un possible TSA suffit pour conduire au diagnostic, soit d'emblée, soit avec l'aide d'un centre ressource de l'autisme (CRA). L'idée forte est de savoir différencier la symptomatologie de l'enfant porteur de TSA de celle d'un enfant à haut potentiel intellectuel.

■ HPI : l'intelligence troublante

Le haut potentiel intellectuel n'est pas un trouble ni une maladie, mais une "spécificité du fonctionnement cognitif" [4] qui, non reconnue, peut rendre malade [5]. Sous le terme de HPI est regroupée une grande diversité de profils présentant des capacités intellectuelles au-dessus de la norme, objectives par un quotient intellectuel (QI) supérieur à 130. Néanmoins, le HPI ne se limite pas à une évaluation psychométrique et recouvre des particularités de fonctionnement qui lui sont propres. Winner décrit ainsi 3 caractéristiques communes principales aux personnes à haut potentiel intellectuel [6] :

¹ ADI, *Autism Diagnostic Interview* : entretien semi-structuré avec les parents pour le diagnostic de l'autisme ; ADOS, *Autism Diagnostic Observation Schedule* : échelle d'observation standardisée pour le diagnostic de l'autisme.

- la précocité intellectuelle : illustrée par un développement cognitif plus rapide ;
- l'autonomie dans les apprentissages : insistance à se débrouiller seul ;
- la rage de maîtriser, liée à l'envie de donner du sens aux domaines qu'ils étudient de manière quasi obsessionnelle.

Une anamnèse bien conduite est souvent suffisante pour repérer les enfants HPI, qui représentent 3 % de la population infantile. On recherche des particularités cognitives et affectives, non pathognomoniques lorsqu'elles sont isolées, mais dont la conjonction est hautement évocatrice.

1. Un développement cognitif rapide et particulier : une avance dans le développement psychomoteur

Les parents décrivent souvent dès la naissance un bébé au regard intense et scrutateur, déjà très vigilant face à son environnement. Explorateur du monde qui l'entoure, il développe rapidement son tonus axial, qui accélère la station assise puis la marche, élargissant ainsi son périmètre de découverte. L'apparition du langage se fait également de façon précoce (premiers mots avant 12 mois, premières phrases avant 18 mois) ou un peu plus tard, mais il est d'emblée riche et construit, avec des phrases à la syntaxe complète.

Leurs excellentes compétences en termes de communication expliquent leurs questionnements incessants, pas toujours bien compris par l'entourage. L'acquisition précoce de la pragmatique du langage leur permet un accès à l'ironie et la métaphore, qu'ils manient avec aisance. Mais cette aisance langagière favorise la compréhension de concepts réservés aux enfants plus âgés, ce qui peut expliquer une surreprésentation de troubles anxieux. Enfin, l'hypermaturité intellectuelle crée un décalage avec les enfants du même âge et un sentiment de différence, plus ou moins bien vécu.

Sur le plan des apprentissages, l'enfant HPI apprend à lire souvent seul, avant

l'entrée au CP. L'appétence pour l'écriture est nettement moins vive, surtout chez le garçon, la fille étant généralement plus appliquée. La vivacité intellectuelle de l'enfant HPI s'accommode mal de l'apprentissage du graphisme, qui ne va pas aussi vite que sa pensée.

2. Un développement affectif complexe

Leur extrême sensibilité peut donner une fausse impression d'immaturité affective au regard de leur niveau de raisonnement, tant leurs émotions peuvent être intenses. Cette hypersensibilité n'est que la conséquence du fonctionnement intuitif d'enfants qui perçoivent très rapidement les états d'âme de leur entourage et s'en inquiètent de façon excessive. En prise directe avec les émotions de ses *care givers*, l'enfant HPI risque de se sentir débordé par cette perméabilité affective. Hyperlucidité et vigilance constante peuvent devenir envahissantes et dépasser les capacités d'élaboration, à l'origine de l'émergence de troubles anxieux (plaintes somatiques, trouble obsessionnel compulsif, crises d'angoisse...).

Les difficultés d'endormissement sont également fréquemment retrouvées chez les enfants HPI, en lien avec des questionnements existentiels, une anxiété de séparation ou des difficultés à renoncer au plaisir de l'exploration.

3. Un repérage nécessaire en cas de difficultés

L'identification du haut potentiel intellectuel repose sur une anamnèse bien conduite, à la recherche de particularités développementales évocatrices, et sur l'observation clinique. La confirmation des compétences cognitives requerra la réalisation d'un test de QI, *gold standard* pour objectiver ce profil cognitif particulier. La définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) internationalement reconnue demeure un quotient intellectuel total (QIT) au *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) supérieur ou égal à 130.

Repérer l'enfant HPI permet de mieux comprendre son fonctionnement particulier et d'ajuster son accompagnement éducatif et scolaire. En effet, si on estime que la majorité d'entre eux va bien et ne nécessite pas d'être identifiée (beaucoup de gens intelligents sont asymptomatiques... !), certains présentent des difficultés scolaires et/ou psychoaffectives, avec des conséquences néfastes sur leur développement. Savoir les différencier des enfants porteurs du syndrome d'Asperger peut alors devenir un réel défi...

Asperger vs haut potentiel intellectuel : le jeu des 7 différences

Si, à première vue, les enfant HPI et Asperger peuvent se ressembler, certains signes subtils permettent de les distinguer (*tableau III*).

1. Communication

Chez les hauts potentiels intellectuels et les Asperger, le langage se développe précocement, avec un vocabulaire précis et riche et une syntaxe complexe. Les particularités de langage sont néanmoins plus visibles dans le SA. Hans Asperger disait : *"ils ont tous une chose en commun : leur langage ne semble pas naturel"*. En plus d'une prosodie spécifique, ils éprouvent des difficultés à s'ajuster à leur interlocuteur et à prendre en compte l'intérêt de ce dernier, amenant parfois à un flot de paroles sans fin lorsqu'ils évoquent leurs sujets favoris [7]. Écouter les autres et maintenir une conversation est compliqué, tant ils se focalisent sur leurs propres pensées. Leur compréhension littérale et leur incapacité à décoder l'implicite et le second degré créent des incompréhensions [3]. Ce fonctionnement est responsable d'une impression de naïveté qui complexifie les relations sociales.

À l'inverse, l'enfant HPI prend du plaisir à échanger et à discuter, voire participe à plusieurs conversations simultanément. Il manipule aisément les concepts

L'année pédiatrique

	Haut potentiel intellectuel	Asperger
	Langage et communication	
Caractéristiques communes	Acquisition précoce du langage Préférence pour le dialogue avec les adultes Vocabulaire riche et avancé, langage parfois pédant	
Vocabulaire	Extensif, précis et riche Style verbal sophistiqué	Ne s'ajuste pas à l'interlocuteur
Langage	Adapté	Compréhension littérale
Communication verbale	Réciprocité Conscient de sa différence et du point de vue des autres	Enfant focalisé sur ses pensées Ne prend pas en compte le ressenti de l'interlocuteur
Communication non verbale	Adaptée	Limitée
	Relation aux autres	
Sensibilité à l'injustice	Exacerbée	
Codes sociaux	Innés mais indifférence relative aux normes sociales	Appris
Empathie	Élevée	Réduite ou immature
Règles éducatives	Les conteste volontiers	Besoin d'un cadre bien défini
Liens amicaux	Sélectionne ses amitiés	Difficultés à se faire des amis
	Intelligence	
Profil cognitif	Homogène ou hétérogène	Hétérogène
QI	Élevé	Variable
Mémoire	Très bonne mémoire	Bonne voire exceptionnelle
Organisation de la pensée	Pensée intuitive	Pensée séquentielle, linéaire
Imagination	Imagination créative	Idées fixes, rigidité mentale
Attention	Selon l'intérêt de l'enfant	Difficultés importantes
	Développement psychomoteur	
Motricité fine	Maladresse	Maladresse ou retard
Mouvements atypiques	0	Stéréotypies
	À l'école	
Lien avec enseignant	Variable en fonction de l'investissement de l'enseignant	
Apprentissages	Autonome	Besoin d'un tuteur
Lecture	En avance	Variable, selon le support
Écriture	Dysgraphie, lenteur	
	Centres d'intérêts	
Types de loisirs	Atypiques, multiples et variés Besoin de nouveauté	Centres d'intérêt limités et fixes, sélectifs, très stéréotypés
Motivation pour des intérêts spécifiques	Curiosité, besoin de maîtrise	Diminution de l'anxiété
	Fonctions émotionnelles	
Sensibilité	Hypersensibilité Hyperréactivité	Hypersensibilité exacerbée Réactions inadaptées
Émotions	Expression verbale des émotions	Expression comportementale des émotions

Tableau III : Haut potentiel intellectuel versus Asperger (d'après [8]).

abstraits, apprécie les jeux de mots et les devinettes, manie l'humour avec dextérité.

2. Relations sociales

Outre leurs difficultés de communication, les enfants Asperger vont être pénalisés par leurs difficultés à décrypter les codes sociaux. Ils sont "lâchés" dans l'univers des relations sociales sans le mode d'emploi. Peu compétents pour saisir les émotions et les intentions des autres, ils ont du mal à y répondre, ce qui peut être pris pour du désintérêt ou de l'indifférence [3]. Incapables de comprendre ce que l'on attend d'eux, ils sont néanmoins conscients de ce décalage et peuvent en souffrir. La plupart de ces enfants montrent une volonté de s'intégrer et tentent de se conformer aux normes sociales par imitation, non sans une certaine maladresse.

Les enfants HPI sont, eux, plus à l'aise dans les situations sociales malgré le décalage avec leurs pairs. Ils ont tendance à être très (voire trop) sensibles et empathiques. Les HPI saisissent rapidement l'état émotionnel de leur interlocuteur et savent s'y ajuster, ce qui facilite la communication et leur intégration sociale.

Les Asperger montrent également une certaine rigidité dans le respect des règles et des consignes (qui les rassurent), et ne comprennent pas voire reprennent ceux qui ne les respectent pas. Les HPI, au contraire, n'ont pas de difficultés à intégrer les codes sociaux ou les consignes. Néanmoins, ils préfèrent les contourner ou les arranger à leur façon, surtout si celles-ci leur semblent absurdes ou inopportunes, ce qui ne sera pas toujours bien perçu par leur entourage. Dans les situations où ils ne sont pas à l'aise, ils pourront plus facilement que les Asperger donner le change pour s'adapter.

3. Intérêts particuliers

Chez les Asperger, les centres d'intérêt sont précis et sortent parfois de l'ordi-

naire des enfants de leur âge. Ils sont dits "restreints" car ils accaparent la majorité de leur temps et interfèrent avec tous les domaines de leur vie, de façon intense ou répétitive. Ils ont du mal à s'intéresser à autre chose et cet intérêt va être le sujet de toutes leurs conversations.

À l'inverse, les HPI ont des centres d'intérêt intenses mais variés, qu'ils prennent plaisir à partager spontanément. Ils ont un grand besoin de changement et de nouveauté, ce qui explique l'enchaînement de ces "moments passion". La curiosité, le besoin de comprendre le monde qui les entoure et la recherche de maîtrise poussent les enfants HPI à s'adonner à leurs passions. Chez l'Asperger, ce sera plutôt un intérêt d'ordre occupationnel, sans vraiment de but si ce n'est diminuer son anxiété.

4. Émotions et sensibilité

Les Asperger ont besoin d'un cadre et de repères stables et ont du mal à gérer le changement et l'imprévu. La stabilité les rassure. Ils développent des routines et peuvent être vite désemparés si celles-ci sont entravées, ce qui explique leur rigidité dans le quotidien. À l'inverse, les HPI s'ennuient vite et recherchent le changement et de nouveaux défis.

Comme l'enfant HPI, l'Asperger est très sensible à son environnement. L'hypersensibilité sensorielle se retrouve chez les deux profils cliniques, en revanche, elle est exacerbée chez les Asperger avec une intolérance à certains environnements trop bruyants ou stimulants [3].

Dans le même sens, l'hypersensibilité émotionnelle est partagée par les deux profils. S'il manque d'empathie cognitive – capacité à identifier l'état émotionnel d'autrui et à se mettre à sa place –, l'Asperger est doté d'une forte empathie émotionnelle et ressent avec intensité la charge émotionnelle ambiante. Cette hypersensibilité peut générer des crises d'angoisse ou de colère chez les Asperger, qui n'arriveront pas à verba-

liser leurs propres émotions et celles qu'ils perçoivent chez l'autre. Les débordements émotionnels peuvent aussi prendre la forme de stéréotypies (mouvements involontaires dont la fonction est de rassurer et d'exprimer un trop plein d'émotions comme le *flapping* ou les balancements), ce que l'on ne retrouve jamais chez l'enfant HPI. Celui-ci aura plus de facilités à identifier et verbaliser ses émotions variées. Des débordements émotionnels peuvent survenir mais à un seuil plus élevé de saturation.

5. Motricité

On retrouve fréquemment chez les enfants Asperger une maladresse motrice et des difficultés de coordination, leur donnant une démarche malhabile [9]. Les gestes manquent de fluidité. L'enfant sera gêné pour courir ou lancer un ballon, ce qui devient vite un désavantage dans la cour de récréation. En classe, on retrouve fréquemment une dysgraphie pénalisante pour ses apprentissages, surtout que leur perfectionnisme peut ralentir leur vitesse d'écriture.

Chez l'enfant HPI, les difficultés graphiques tiennent plus d'un manque d'intérêt que d'un véritable trouble du graphisme, même si celui-ci peut y être associé.

6. Intelligence

Si les HPI ont par définition un quotient au-dessus de 130, le niveau cognitif des Asperger se situe dans la norme voire au-dessus. On retrouve sur les tests de QI une plus grande hétérogénéité inter- et intra-indices chez les Asperger, avec de très bons scores dans des domaines spécifiques qu'ils surinvestissent. La mémoire est bonne dans les deux profils mais, chez l'Asperger, elle peut être exceptionnelle. Le raisonnement logique est performant [10] mais la vitesse de traitement et la mémoire de travail sont souvent plus basses chez les Asperger, en lien avec des difficultés de coordination motrice et une atteinte des fonctions exécutives et

I L'année pédiatrique

attentionnelles. On estime que près d'un tiers des Asperger présentent aussi un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) [11], comorbidité que l'on retrouve aussi chez l'enfant HPI mais dans une moindre mesure. L'atteinte des fonctions exécutives est souvent sévère chez les Asperger, se manifestant par un manque de flexibilité et des difficultés de planification et d'inhibition. Cela se traduit par des difficultés à s'autocorriger et à s'organiser.

Enfin, les deux profils diffèrent par leur mode de pensée : intuitive, créative, en arborescence chez l'enfant HPI ; logique, concrète, séquentielle et linéaire chez l'enfant Asperger. De même, l'imagination est débordante chez l'enfant HPI, alors qu'elle est limitée à un domaine précis chez l'Asperger.

7. Scolarité

Les enseignants et les parents d'enfants Asperger s'accordent souvent sur le fait que les enfants sont intelligents mais que leurs résultats sont en dessous de ce qui est attendu [12]. Ils sont souvent dans les extrêmes, soit très bons, soit en retard selon les matières. On retrouve un apprentissage généralement précoce de la lecture, voire une hyperlexie (la lecture devient un centre d'intérêt et l'enfant s'y investit entièrement).

Leur façon d'apprendre diffère des autres enfants. Plus à l'aise pour comprendre le monde physique, ils apprécient les matières de certitudes telles que les mathématiques. Attentifs aux détails et très bons pour mémoriser et classer, ils éprouvent plus de difficultés à avoir une vision d'ensemble et synthétique d'un problème et extraire les informations pertinentes d'un énoncé. Intolérants à l'échec, ils font tout pour éviter les erreurs, ce qui peut occasionner une certaine lenteur et affecter leurs performances. Ils ont besoin de finir une tâche avant d'en commencer une autre, ce qui peut être compliqué lorsqu'il faut passer d'une matière à une autre, au collège

par exemple. Comme les HPI, ils auront tendance à résoudre les problèmes à leur façon, rejetant les stratégies conventionnelles. Mais leur manque de flexibilité peut les amener à persévérer dans l'utilisation de stratégies incorrectes et à ne pas apprendre de leurs erreurs.

Comme les enfants HPI, les Asperger vont être sensibles à l'investissement de leur enseignant à leur égard. Ils nécessitent généralement un accompagnement plus conséquent alors même qu'ils ont du mal à solliciter de l'aide.

L'enfant HPI montre également des particularités sur le plan scolaire. Il a tendance à apprendre seul ou très vite et comprend intuitivement les choses par observation. Sa pensée divergente lui donne accès à une foule d'idées qu'il a du mal à organiser, chacune en amenant une autre. Il peut avoir du mal à sélectionner et à restituer ses idées et peut facilement tomber dans le piège du hors sujet. Ses compétences ne sont pas homogènes dans toutes les matières et il a tendance à investir en priorité les matières auxquelles il porte un intérêt. Il a souvent besoin de complexité pour mobiliser toutes ses ressources attentionnelles. Ainsi, il sera plus performant sur les tâches complexes alors qu'il pourra échouer sur les tâches simples par négligence (effet "Everest"). L'enfant HPI peut se retrouver en difficultés scolaires pour plusieurs raisons : trouble d'apprentissage associé, ennui, manque de persévérance face à l'effort ou encore manque de méthode [13].

Si HPI et Asperger ont finalement peu de points communs, il existe des cas (rares) où les 2 profils se retrouvent chez le même enfant...

Lorsque HPI et Asperger coexistent : les *twice exceptionnels*

Cumuler un haut potentiel intellectuel et un syndrome d'Asperger est un piège et

une chance. Un piège car les deux profils s'entrechoquent et se masquent mutuellement, ce qui retarde leur repérage ou, pire, conduit à une mauvaise évaluation. Cette *fake news* est forcément source de confusion et entretient les malentendus. C'est également une chance car l'intelligence protège. Le jeune patient HPI et porteur de syndrome d'Asperger saura utiliser ses compétences cognitives pour comprendre ce qui le différencie et s'approprier les stratégies ajustées [14].

La démarche diagnostique reste complexe. L'enfant "doublement exceptionnel" aura tendance à masquer ses difficultés qui, même persistantes [15], seront moins visibles aux yeux des autres (il cachera ses stéréotypies, ses routines, évitera au maximum les situations sociales à risque...). Cette volonté de "sauver les apparences" ne se fait pas sans effort et risque d'entraîner un épuisement, qui peut se manifester soudainement par une dépression.

À l'inverse, équipés des bonnes capacités de compensation et de la légendaire aisance pour la métacognition affichée par les enfants HPI, les *twice exceptionnels* seront plus souvent récompensés dans leurs tentatives d'ajustement à l'environnement.

Conclusion

Les enfants porteurs du syndrome d'Asperger et ceux équipés d'un haut potentiel intellectuel se ressemblent parfois, surtout lorsqu'ils rencontrent des difficultés d'intégration avec leurs pairs. Mais des causes différentes peuvent provoquer les mêmes effets. Ne pas comprendre les codes sociaux est un handicap. Les connaître parfaitement mais les refuser n'est pas une maladie. Manquer d'empathie est un obstacle. Ressentir trop fort, trop tôt les émotions des autres en est un autre. Dans tous les cas, l'enfant peut être fragilisé, désemparé et entravé dans son processus d'accès à l'autonomie et ses interactions sociales.

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th éd. Arlington, VA; 2013.
2. ASPERGER H. Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1944;117:76-136.
3. ATTWOOD T. *Le syndrome d'Asperger*. 4^e édition. De Boeck Supérieur, 2018.
4. BRASSEUR S, CUCHE C. *Le haut potentiel en question*. Mardaga, 2017.

5. REVOL O, ROCHE D. Repérer les enfants à haut potentiel intellectuel : rôle du médecin. *Réalités Pédiatriques*, 2020; 244:41-45.
 6. WINNER E. *Surdoués, mythes et réalités*. Aubier, 1997.
 7. AUSSILLOUX C, BAGHDADLI A. Évolution du concept et actualité clinique du syndrome d'Asperger. *Rev Neurol*, 2008; 164:406-413.
 8. ARCHIMBAUD M. *Les difficultés scolaires chez l'enfant à haut potentiel*. Dijon, Université de Bourgogne, 2012.
 9. HILTON C, WENTE L, LAVESSE P *et al*. Relationship between motor skill impairment and severity in children with Asperger syndrome. *Res Autism Spectr Disord*, 2007;1:339-349.
 10. GIRARDOT A-M, DE MARTINO S, CHATEL C. Les profils cognitifs dans les troubles envahissants du développement. *Encéphale*, 2012;38:488-495.
 11. BERENGUER-FORNER C, MIRANDA-CASAS A, PASTOR-CEREZUELA G *et al*. Comorbidity of autism spectrum disorder and attention deficit with hyperactivity. A review study. *Rev Neurol*, 2015;60: S37-S43.
 12. MANJIVIONA J. Assessment of specific learning difficulties. In: PRIOR M (ed.). *Learning and behavior problems in Asperger syndrome*. New York: The Guilford Press, 2003.
 13. REVOL O. L'enfant précoce : mode ou réalité? *Réalités Pédiatriques*, 2011;160.
 14. MARTIN DE LASSALLE C, LERENS E, MOUSSET E *et al*. Syndrome d'Asperger avec haut potentiel intellectuel : le camouflage à l'origine des diagnostics tardifs? *Évolution Psychiatrique*, 2021;86:167-179.
 15. DOOBAY AF, FOLEY-NICPON M, ALI SR *et al*. Cognitive, adaptive, and psychosocial differences between high ability youth with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 2014;44:2026-2040.
 16. REVOL O, POULIN R, PERRODIN D. *100 idées + pour accompagner les enfants à haut potentiel*. Tom Pousse, 2021.
-
- Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

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

Bulletin d'abonnement

Nom :
Prénom :
Adresse :
Ville/Code postal :
E-mail :

Signature:



I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

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

Syndromes inflammatoires multisystémiques de l'enfant et de l'adolescent en période épidémique de COVID-19

Une augmentation ces dernières années de l'incidence de nombreuses maladies inflammatoires a nourri la réflexion sur le rôle d'agents environnementaux et notamment viraux avec, sur la fin de l'année 2020 et l'année 2021, des publications suggérant un lien dans différentes situations avec la pandémie à COVID-19. Comme en 2020, certaines publications se sont intéressées au lien entre ce virus et des atteintes cardiovasculaires inflammatoires de l'enfant pouvant être, pour certaines, diagnostiquées syndrome de Kawasaki et à la possibilité de facteurs de susceptibilité monogéniques chez certains patients [1]. Par ailleurs, plusieurs cas de début ou de rechute d'autres maladies inflammatoires systémiques ont été mis en relation avec une infection récente à COVID-19, y compris des poussées de dermatomyosite juvénile [2-3].

Certaines particularités sémiologiques et évolutives différencient le syndrome multisystémique post-COVID-19 de la maladie de Kawasaki et des formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI), même compliquées de syndrome d'activation macrophagique (SAM). Dans un travail multicentrique turc, on retrouve une fréquence plus

grande dans le syndrome post-COVID-19 des myalgies, d'une atteinte gastro-intestinale (souvent précoce), neurologique et myocardique (avec notamment une élévation plus fréquente du marqueur de dysfonction myocardique pro-BNP), et un recours plus fréquent à une hospitalisation en unité de soins intensifs même si, en revanche, la durée d'hospitalisation était en médiane plus courte que dans la FS-AJI avec SAM [4].

Sur un autre versant, les répercussions de la pandémie de COVID sur la prise en charge des patients ne semblent pas négligeables, comme en témoigne une publication italienne qui a répertorié un excès de poussées de la maladie pendant les périodes de confinement chez des patients avec arthrite juvénile idiopathique [5].

En ce qui concerne le traitement des atteintes hyperinflammatoires multisystémiques post-COVID-19, qui touchent en particulier des grands enfants et des adolescents, l'utilisation de corticostéroïdes à fortes doses à la phase initiale de la prise en charge semble importante. Une étude observationnelle française multicentrique suggère une évolution plus favorable chez des enfants traités par l'association de méthylprednisolone intraveineuse aux immunoglobulines intraveineuses, comparativement à ceux traités uniquement par immunoglobulines intraveineuses polyvalentes [6].

Kawasaki et forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique

Plusieurs équipes ont essayé de mieux analyser les éléments de chevauchement ou propres à ces deux syndromes. Ainsi, une étude japonaise s'est intéressée à des patients avec un diagnostic de syndrome de Kawasaki mais avec une arthrite présente dès le premier mois ou en phase de convalescence du Kawasaki [7]. Les auteurs rapportent que ces patients avaient, dans l'ensemble, un âge de début plus tardif de la maladie et une résistance plus fréquente aux immunoglobulines intraveineuses que les patients avec Kawasaki sans arthrite. Parmi ces patients, ceux dont l'arthrite était présente dès le premier mois avaient des taux plus élevés de ferritine et d'interleukine (IL) 18 et un recours accru aux traitements biologiques, et présentaient clairement une forme de chevauchement avec une FS-AJI débutante.

D'autres auteurs ont travaillé sur des biomarqueurs permettant de potentiellement aider au diagnostic différentiel d'une

FS-AJI sur d'autres entités inflammatoires, avec des travaux venant réitérer l'intérêt potentiel du dosage d'IL18 [8] ou de protéines MRP8/14 [9] qui, à certains niveaux d'élévation, pourraient orienter plutôt vers une FS-AJI, avec toutes les limites de travaux dont les populations témoins ne représentent jamais tout le spectre des syndromes auto-inflammatoires, dont certains sont connus pour avoir des taux encore plus élevés de ces marqueurs.

Maladies monogéniques inflammatoires

Parmi les nouvelles entités décrites cette année, des mutations du gène *IFNAR2* (pour *interferon alpha/beta receptor 2*) sont associées à une nouvelle forme de lymphohistiocytose familiale, avec donc un SAM déclenché chez le patient princeps par un vaccin anti-rougeole-oreillons-rubéole et, sur le plan biologique, un défaut de dégranulation des lymphocytes *natural killers* (NK) ayant pour conséquence une activation de la voie interféron gamma, bien connue comme étant à l'origine de SAM [10].

Par ailleurs, plusieurs travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des maladies inflammatoires avec arthrite juvénile associées à des mutations de *LACC1* et à un dysfonctionnement des mécanismes d'autophagie des macrophages [11], ainsi que la physiopathologie et le spectre phénotypiques d'interféronopathies associées à des atteintes pulmonaires sévères comme les syndromes SAVI [12] et COPA [13, 14] avec, pour ces derniers syndromes, une montée en puissance de traitements récents que nous abordons ci-après.

Intérêt des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et auto-immunes

L'étude de familles avec auto-immunité multiple a révélé que des mutations

germinales autosomiques dominantes perte de fonction de *SOCS1*, un gène intervenant dans la régulation de l'activation de voies de signalisations intracellulaires, entraînaient une dérégulation de l'activation lymphocytaire, qui pourrait être contrôlée (au vu de tests *in vitro*) par des inhibiteurs de janus kinases (JAK) [15].

Parmi les inhibiteurs de JAK qui connaissent un développement croissant en rhumatologie pédiatrique, le plus utilisé actuellement est le baricitinib, un inhibiteur préférentiel de JAK-1 et JAK-2, à l'essai dans plusieurs formes d'AJI et les uvéites associées [16, 17], ainsi que dans des interféronopathies monogéniques [18-21] ou des formes sévères de dermatomyosite juvénile [22]. Dans cette dernière indication, le type d'auto-anticorps semble dans une certaine mesure prédictive de la réponse, celle-ci pourrait être d'autant meilleure que la dermatomyosite est associée à des anticorps anti-MDA5, où le rôle de la voie interféron de type 1 est bien établi, et moins bonne dans des formes associées à un anticorps anti-TIF1γ, forme dont le traitement reste très difficile même en l'absence chez l'enfant de néoplasie sous-jacente [22].

Autres avancées thérapeutiques

Un essai multicentrique international a été mené avec le golimumab, anticorps anti-TNF alpha, par voie intraveineuse dans des AJI avec atteinte polyarticulaire [23], faisant suite à un essai avec le même traitement par voie sous-cutanée qui avait permis d'obtenir un agrément de l'Agence européenne des médicaments pour la forme sous-cutanée. Le tocilizumab, anticorps anti-récepteur de l'IL6, a montré son efficacité à moyen terme par voie sous-cutanée ou intraveineuse, avec un profil de tolérance correct dans les études contrôlées [24, 25] et un effet structural, donc sur l'atteinte ostéo-articulaire, qui semble intéressant [26].

Dans la FS-AJI, une étude médico-économique montre l'intérêt d'introduire précocement un traitement anti-IL1 par anakinra [27], traitement dont l'efficacité semble meilleure en cas d'introduction précoce mais avec également un impact de facteurs génétiques dont un polymorphisme présent chez certains patients sur le gène *IL1RN* [28]. Dans les suivis de cohortes allemands, l'efficacité et la tolérance à moyen terme de l'anakinra [29] et également du canakinumab (anti-IL1 bêta) [30] sont bonnes. Par ailleurs, dans une étude contrôlée internationale, une décroissance programmée de dose de canakinumab chez des patients avec FS-AJI en rémission complète sous ce traitement en monothérapie a été bien tolérée jusqu'au quart de la dose ou jusqu'à un espacement des injections de toutes les 4 semaines à toutes les 8 ou 12 semaines. Cependant, la maladie de trois quarts des patients se réactivait dans les 6 mois après l'arrêt complet du traitement [31].

Les formes sévères de FS-AJI peuvent aussi, dans certains cas bien sélectionnés en échec d'autres thérapeutiques, bénéficier de traitements immunomodulateurs encore inhabituels dans cette indication comme la rapamycine [32], voire d'une thérapie cellulaire avec allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [33, 34], même en l'absence d'un donneur HLA-identique [33].

Plusieurs thérapeutiques développées pour les AJI pourraient trouver leur place dans le traitement d'uvéites chroniques, dont divers anticorps anti-TNF comme le golimumab [35] et les anti-IL6 comme le tocilizumab [36]. Par ailleurs, un essai thérapeutique est en cours pour le baricitinib, un anti-JAK [17].

Dans le syndrome de Kawasaki, un essai français pilote utilisant l'anakinra pendant 14 jours chez des patients en échec d'une ou 2 cures d'immunoglobulines intraveineuses a montré une bonne tolérance de ce traitement et suggère un impact positif chez certains patients sur la fièvre, les paramètres

L'année pédiatrique

inflammatoires biologiques et l'atteinte coronarienne [37].

Atteintes neuropsychiatriques des maladies inflammatoires pédiatriques

Il s'agit là d'une problématique qui a longtemps été négligée et qui attire enfin l'intérêt de nombreuses équipes. Ainsi, une équipe finlandaise a repris des registres nationaux pour montrer une incidence significativement plus importante des troubles psychiatriques chez les patients avec AJI que dans la population générale, avec surtout des phénomènes phobiques, anxieux, obsessionnels et de somatisation en réponse au stress [38]. Dans cette étude, apparaissaient comme facteurs de risque le sexe féminin mais aussi le début dans la petite enfance ou à l'adolescence.

Des auteurs américains ont également montré à partir de questionnaires, notamment de type PROMIS (pour *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*), l'importance des symptômes anxiodépressifs chez des patients avec AJI par rapport à une population témoin, avec un impact particulièrement négatif de la douleur chronique et du stress [39]. L'impact de l'AJI sur les fonctions cognitives à l'âge adulte a été analysée par des auteurs espagnols chez 52 patients comparativement à 52 témoins à partir d'une échelle de Wechsler et a montré un impact négatif de la maladie, notamment sur les fonctions d'organisation visuo-spaciale [40].

Il y a clairement là un champ d'étude à approfondir, y compris sur les neuromédiateurs et en imagerie, notamment chez les patients qui débutent à certains âges clés, dont la petite enfance et peut-être l'adolescence, une maladie inflammatoire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. SANCHEZ-SHIMIZU V, BRODIN P, COBAT A *et al.* SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*, 2021;218:e20210446.
2. RODERO MP, PELLEAU S, WELFRINGER-MORIN A *et al.* Onset and relapse of juvenile dermatomyositis following asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Immunol*, 2021;1-3 [online ahead of print].
3. RODERO MP, PELLEAU S, WELFRINGER-MORIN A *et al.* Correction to: Onset and relapse of juvenile dermatomyositis following asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Immunol*, 2021;1 [online ahead of print].
4. OTAR YENER G, PAÇ KISAARSLAN A, ULU K *et al.* Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int*, 2021;1-11 [online ahead of print].
5. NADDEI R, ALFANI R, BOVE M *et al.* Increased relapse rate during COVID-19 lockdown in an Italian cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*, 2021;10.1002/acr.24768.
6. OULDALI N, TOUBIANA J, ANTONA D *et al.* Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*, 2021;325:855-864. Erratum in: *JAMA*, 2021;326:90.
7. KANEMASA H, NANISHI E, TAKADA H *et al.* Overlapping features in Kawasaki disease-related arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a nationwide study in Japan. *Front Pediatr*, 2021;9:597458.
8. MIZUTA M, SHIMIZU M, INOUE N *et al.* Clinical significance of interleukin-18 for the diagnosis and prediction of disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:2421-2426.
9. PARK C, MIRANDA-GARCIA M, BERENDES R *et al.* MRP8/14 serum levels as diagnostic markers for systemic juvenile idiopathic arthritis in children with prolonged fever. *Rheumatology*, 2021;keab729.
10. PASSARELLI C, CIVINO A, ROSSI MN *et al.* ifnar2 deficiency causing dysregulation of NK cell functions and presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Genet*, 2020;11:937.
11. OMARJEE O, MATHIEU AL, QUINIOU G *et al.* LACC1 deficiency links juvenile arthritis with autophagy and metabolism in macrophages. *J Exp Med*, 2021;218:e20201006.
12. FRÉMOND ML, HADCHOUËL A, BERTELOOT L *et al.* Overview of STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy (SAVI) among 21 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:803-818.e11.
13. FRÉMOND ML, NATHAN N. COPA syndrome, 5 years after: Where are we? *Joint Bone Spine*, 2021;88:105070.
14. LEPELLEY A, MARTIN-NICLÓS MJ, LE BIHAN M *et al.* Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med*, 2020;217:e20200600.
15. HADJADJ J, CASTRO CN, TUSSEAU M *et al.* Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nat Commun*, 2020;11:5341.
16. VERWEYEN EL, SCHULERT GS. Interfering with Interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Rheumatology*, 2021;keab673.
17. RAMANAN AV, GULY CM, KELLER SY *et al.* Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*, 2021;22:689.
18. HADJADJ J, FRÉMOND ML, NEVEN B. Emerging Place of JAK inhibitors in the treatment of inborn errors of immunity. *Front Immunol*, 2021;12:717388.
19. CROW YJ, NEVEN B, FRÉMOND ML. JAK inhibition in the type I interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;148:991-993.
20. NEVEN B, AL ADABA B, HULLY M *et al.* JAK inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med*, 2020;383:2190-2191.
21. MELKI I, FRÉMOND ML. Type I interferonopathies: from a novel concept to targeted therapeutics. *Curr Rheumatol Rep*, 2020;22:32.
22. VOYER TL, GITTAUX C, AUTHIER FJ *et al.* JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology*, 2021;keab116.
23. RUPERTO N, BRUNNER HI, PACHECO-TENA C *et al.* Open-label phase 3 study of intravenous golimumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:4495-4507.
24. RUPERTO N, BRUNNER HI, RAMANAN AV *et al.* Subcutaneous dosing regimens of

- tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2021;60:4568-4580.
25. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label two-year extension of a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:530-541.
 26. MALATTIA C, RUPERTO N, PEDERZOLI S *et al.* Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*, 2020; 22:211.
 27. BULLEMENT A, KNOWLES ES, LANGENFELD M *et al.* An economic comparison of treatment strategies with anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA). *Open Access Rheumatol*, 2021; 13:257-266.
 28. PARDEO M, ROSSI MN, PIRES MARAFON D *et al.* Early Treatment and IL1RN single-nucleotide polymorphisms affect response to anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:1053-1061.
 29. ATEMNKENG NTAM V, KLEIN A, HORNEFF G. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry. *Expert Opin Drug Saf*, 2021;20:93-100.
 30. LAINKA E, BAEHR M, RASZKA B *et al.* Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:38.
 31. QUARTIER P, ALEXEEVA E, CONSTANTIN T *et al.* Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from a phase IIIb/IV open-label, randomized study. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:336-346.
 32. CONCHA S, REY-JURADO E, POLI MC *et al.* Refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with rapamycin. *Rheumatology*, 2021; 60:e250-e251.
 33. MORELLE G, CASTELLE M, PINTO G *et al.* Sustained remission after haploidentical bone marrow transplantation in a child with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:27.
 34. DAVIDSON N, RANGARAJAN HG, DRIEST K *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplant for systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Case Rep Rheumatol*, 2021;2021:9323141.
 35. LANZ S, SEIDEL G, SKRABL-BAUMGARTNER A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:132.
 36. MALEKI A, MANHAPRA A, ASGARI S *et al.* Tocilizumab employment in the treatment of resistant juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021;29:14-20.
 37. KONÉ-PAUT I, TELLIER S, BELOT A *et al.* Phase II open label study of anakinra in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:151-161.
 38. KYLLÖNEN MS, EBELING H, KAUTIAINEN H *et al.* Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:105.
 39. FAIR DC, NOCTON JJ, PANEPINTO JA *et al.* Anxiety and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis correlate with pain and stress using PROMIS measures. *J Rheumatol*, 2021; jrheum.210101.
 40. MENA-VÁZQUEZ N, CABEZUDO-GARCÍA P, ORTIZ-MÁRQUEZ F *et al.* Evaluation of cognitive function in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*, 2021;24:81-89.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: consultations ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, AMGEN, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Sweedish Orphan Biovitrum (Sobi), et participation à deux comités de surveillance (*data safety monitoring boards*) d'essais cliniques pour Sanofi.

Dupixent (dupilumab) dans le traitement de la dermatite atopique sévère des enfants de 6 à 11 ans

Sanofi Genzyme annonce le lancement en France de Dupixent (dupilumab) chez les enfants de 6 à 11 ans présentant une forme sévère de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.

L'arrivée de cette biothérapie répond à un besoin médical non couvert et constitue un réel espoir pour ces enfants et leurs proches. Sa valeur thérapeutique dans la dermatite atopique a été reconnue une nouvelle fois avec l'attribution d'un ASMR III et d'un SMR important (comme chez l'adulte et l'adolescent), et d'un impact supplémentaire de santé publique (ISP). Cette extension d'indication en pédiatrie conforte le profil de tolérance bien établi à long terme.

Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans et pesant de 15 à moins de 60 kg, l'administration de Dupixent 300 mg se fait par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines après une dose initiale fractionnée en deux injections à 14 jours d'intervalle. Pour les enfants pesant 60 kg et plus, Dupixent 300 mg est administré toutes les 2 semaines après la dose initiale (2 injections de 300 mg le même jour soit 600 mg). La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est compris entre 15 et moins de 60 kg.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Sanofi Genzyme

Les petits aventuriers APLV** en ont dans le ventre !

Pepticate® Syneo®

Un HPP* **+** Un complexe synbiotique **=** Un **DOUBLE BÉNÉFICE** pour les enfants APLV**

1 Une efficacité supérieure dans la résolution des symptômes de l'APLV**^{1,2,3,4}

Démontrée par une étude réalisée sur les HPP du marché anglais

2 Un rééquilibrage du microbiote***^{3,4,5} pour soutenir le système immunitaire^{6,7,8}

Pepticate® Syneo® augmente la proportion de bifidobactéries



Reconnu pour son goût et son acceptabilité⁹

Pour en savoir plus : apl.fr

* Hydrolysât poussé de protéines (HPP).

** Allergie aux Protéines de Lait de Vache. Pepticate® SYNEO® est une 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.

*** Le microbiote de l'enfant en bonne santé est dominé par les bifidobactéries, alors que celui de l'enfant APLV en a une proportion moindre. L'utilisation de Pepticate® Syneo® fait tendre le microbiote de l'enfant «dysbiotique» vers celui de l'enfant en bonne santé allaité en augmentant sa proportion de bifidobactérie

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 France¹), Pepticate® non Syneo (6,2%) et Similac® Alimentum® (HPP non disponible en France). *data IMS volume 2019 / 1. 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) 2. 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) ii) par rapport à Pepticate (sans Syneo) sur les symptômes respiratoires à 1 an et le SCORAD des enfants IgE+ à 4 semaines / 3. 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. 4. Van der Aa, et al, Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. Allergy 2011; 66 : 170-177. 5. Candy, G D, et al, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, Pediatr Res, 2018;63:677-686. 6. Bruzzese E, et al, A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. Clin Nutr. 2009 Apr;28(2):156-617. Kumar H, et al, The Bifidogenic Effect Revisited-Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life. Microorganisms, 2020 Nov 25;8(12):1855. 8. West CE, et al, The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases : associations and potentials for gut microbiota therapies, J Allergy Clin Immunol, 2015;135:3-13. 9. Maslin, K, et al, Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. Pediatr. Allergy Immunol. 29, 857-862 (2018).



210912, Pepticate® SYNEO® sont des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales). À utiliser sous contrôle médical. Crédit photo: iStockphoto



■ Revues générales

Pré-pro-sym-postbiotiques dans les laits infantiles : quels intérêts pour les nourrissons ?

RÉSUMÉ : Les laits infantiles ont pour objectif de se rapprocher de la composition du lait de mère d'un point de vue nutritionnel, mais également pour ses propriétés physiologiques et immunomodulatrices. De nombreuses études ont démontré que le microbiote intestinal est étroitement corrélé à la maturation du système immunitaire et au développement des maladies atopiques chez les nourrissons. Un nouvel enjeu pour les industriels est donc de développer des laits infantiles afin que le microbiote des nourrissons soit le plus proche possible de celui de ceux de référence, à savoir les enfants allaités nés par voie basse.

Dans cette revue, nous verrons les moyens employés pour tenter d'améliorer la composition des laits infantiles et les bénéfices attendus pour les nourrissons au niveau du microbiote, de l'immunité et de l'allergie.



A. LEMOINE

Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS, UMR 1319, Micalis, INRAE, JOUY-EN-JOSAS.

■ Contexte

Le microbiote des nouveau-nés et nourrissons s'installe au cours des premières années de la vie et se stabilise après 3 ans. Il colonise d'abord l'hôte au moment de la naissance lors du passage par la voie génitale, grâce à l'implantation de certaines espèces du microbiote intestinal de la mère, dont les *Bifidobacterium* et les *Bacteroides* [1]. Ensuite, l'allaitement maternel favorise la croissance des bifidobactéries grâce à la richesse en oligosaccharides du lait de mère. L'allaitement maternel apporte également des *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* et *Staphylococcus spp.*, naturellement présents dans le lait de mère. Les bifidobactéries représentent le taxon dominant (jusqu'à 90 %) chez les nourrissons nés par voie basse et allaités [1]. L'allaitement maternel est le facteur influençant le plus fortement le microbiote digestif des nourrissons la première année de vie [1].

Les nourrissons sous lait infantile ont un microbiote intestinal qui mature plus rapidement que celui des nourrissons sous allaitement maternel. En effet, leur microbiote se diversifie plus tôt, avec un enrichissement en bactéries anaérobies, comme les *Clostridium*, et une moindre représentation des bactéries dites "bénéfiques" – bifidobactéries et lactobacilles – par rapport aux nourrissons allaités, qui sont la référence. Les nourrissons nés par césarienne ont également plus de *Clostridium* et de bactéries à potentiel pathogène, et moins de bifidobactéries et de *Bacteroides* [1].

Une abondance plus faible en bifidobactéries est un facteur de risque d'altération du métabolisme des acides gras à chaînes courtes (AGCC), d'une augmentation du pH des selles et d'un affaiblissement de la fonction de la barrière intestinale. En conséquence, les signaux entre le microbiote et l'hôte sont perturbés, le risque de colonisation par des pathogènes est plus

I Revues générales

grand et une inflammation digestive est observée. Tout cela est responsable d'une altération de la programmation du système immunitaire et de troubles métaboliques. À moyen et long termes, ces nourrissons avec une dysbiose intestinale précoce risquent de développer des maladies allergiques, des maladies auto-immunes ou d'autres maladies chroniques digestives ou extra-digestives [1].

Les IgA sécrétoires apportées par le lait de mère constituent la première ligne de défense immunitaire contre les pathogènes et les toxines. Elles permettent aux nourrissons allaités de se défendre contre les pathogènes de la lumière intestinale pendant les premières semaines de vie, tant que leur synthèse par les lymphocytes de la muqueuse intestinale est insuffisante. Cette synthèse endogène des IgA sécrétoires est conditionnée par la présence d'un microbiote et en particulier par les bifidobactéries [2]. L'hôte et son microbiote commensal vivent en symbiose, permettant la mise en place à la fois d'une immunité locale et d'une maturation de l'épithélium intestinal.

Pour de multiples raisons et en dépit des nombreux avantages apportés par l'allaitement maternel, certains nouveau-nés et nourrissons ne peuvent pas être allaités. L'objectif des industriels est de faire en sorte que les laits infantiles se rapprochent le plus possible du lait de mère, tant dans sa composition que pour ses propriétés physiologiques. Pour tenter d'atteindre cet objectif d'immunomodulation, la première stratégie utilisée a donc été de rajouter des probiotiques et en particulier des bifidobactéries directement dans les formules infantiles, puis des prébiotiques, et plus récemment des symbiotiques et des postbiotiques. Dans cette revue, nous verrons les moyens employés pour tenter d'améliorer les laits infantiles et les bénéfices attendus pour les nourrissons au niveau du microbiote, de l'immunité et de la prévention de l'allergie.

■ Définitions

Les **probiotiques** traditionnels sont des microorganismes vivants, avec une présomption d'innocuité reconnue. Lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ils confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte, au-delà de l'effet nutritionnel. L'utilisation des probiotiques est réglementée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) et la mention de probiotiques dans un aliment suppose une allégation de santé démontrée par des études cliniques. Des "probiotiques de nouvelle génération" sont de plus en plus développés. Ce sont des bactéries commensales issues du microbiote humain ou animal, avec une longue co-évolution avec l'hôte supposant leur innocuité et qui sont généralement associées à la "bonne santé", c'est-à-dire présentes chez les témoins, déficientes chez les patients et restaurées après traitements.

Les **prébiotiques** sont des substrats non digérés par l'organisme humain, métabolisés par les microorganismes de l'hôte et exerçant un effet bénéfique sur la santé. Ils peuvent stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries et favoriser ainsi la production d'AGCC aux nombreux effets sur les colonocytes et l'organisme. Comme pour les probiotiques, ils sont réglementés par l'EFSA et l'allégation de santé doit être prouvée par des études cliniques, si bien que la réglementation européenne ne permet pas de mentionner les prébiotiques ajoutés à l'alimentation en tant que tels sur les emballages. Ils sont présents dans de nombreux aliments riches en fibres. Il peut s'agir d'amidon résistant à la digestion, de cellulose, de pectine, de fructose, mais surtout, pour ce qui nous intéresse plus particulièrement, d'oligosaccharides sous forme de FOS : fructo-oligosaccharides ; GOS : galacto-oligosaccharides ; ou HMO : *Human Milk Oligosaccharides*, naturellement présents dans le lait de mère.

Un **symbiotique** est une association de pré- et probiotiques. La synergie permet

d'avoir les effets des probiotiques mais aussi des prébiotiques comme costimulants sur le microbiote et les fonctions immunitaires.

Les **postbiotiques** sont les métabolites produits lors de la fermentation bactérienne des aliments. La majorité des effets bénéfiques de ces métabolites actifs provient de la transformation des prébiotiques par les bactéries. Les postbiotiques sont apportés par des aliments fermentés par des souches bactériennes choisies. Contrairement aux probiotiques, les bactéries ne sont pas systématiquement vivantes dans les postbiotiques.

■ Probiotiques

Les 3 bactéries ajoutées dans les formules infantiles et les plus étudiées sont *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus rhamnosus* GG.

1. *Bifidobacterium lactis*

La souche *B. lactis* Bb12 a des propriétés immunomodulatrices et stimule la production d'IgA sécrétoires digestives (Holscher *et al.*, *J Parenter Enter Nutr*, 2012). Le risque d'avoir une gastroentérite aiguë et sa sévérité sont moindres chez les nourrissons de moins de 8 mois gardés en collectivité et ayant reçu du lait infantile supplémenté par Bb12 (Chouraqui *et al.*, *JPGN*, 2004). Au niveau fécal, les prématurés supplémentés ont plus d'AGCC (acétate, butyrate et propionate) et une calprotectine fécale plus basse, signifiant une inflammation digestive plus faible. Les taux d'acétate et de lactate fécaux sont corrélés aux taux de bifidobactéries retrouvées dans les selles (Mohan *et al.*, *Pediatr Res*, 2008). À l'arrêt de la supplémentation, la bactérie ne persiste pas dans les selles des nourrissons et les IgA sécrétoires dans les selles diminuent.

Les nourrissons nés par césarienne et nourris par un lait infantile supplémenté

par une faible quantité de *B. lactis* CNCM I-3446 ($3,7 \times 10^4$ CFU/g de poudre) de 0 à 6 mois ont des taux de bifidobactéries fécales similaires à ceux des nourrissons nés par césarienne et allaités au sein, ce qui signifie que la dysbiose induite par une naissance par césarienne suivie d'une alimentation par du lait infantile peut être, en partie tout du moins, corrigée par le probiotique. La prévalence des gastroentérites aiguës infectieuses est similaire dans ces 2 populations et les biomarqueurs fécaux sont comparables (calprotectine fécale, alpha-1-antitrypsine; Baglatzi *et al.*, *Clin Med Insights Pediatr*, 2016).

2. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

L. reuteri DSM 17938 a été isolé à partir du lait de mère et a démontré son efficacité dans la prévention des coliques du nourrisson allaité, si bien que cette bactérie est commercialisée à la fois en tant que complément alimentaire sous forme de gouttes à donner oralement quotidiennement, mais également sous forme de supplémentation incluse directement dans certaines formules infantiles. Les nouveau-nés et nourrissons ont une proportion relative de lactobacilles plus élevée dans le groupe avec formule supplémentée par cette souche ($1,2 \times 10^9$ CFU/L) à 2 semaines et 4 mois d'intervention que le groupe non supplémenté. À 2 semaines, on note une augmentation du genre *Bifidobacterium* chez les nouveau-nés nés par césarienne et supplémentés, se rapprochant ainsi du microbiote des nouveau-nés non allaités nés par voie basse, contrairement à ceux nés par césarienne et non supplémentés qui ont moins de bifidobactéries et plus d'entérobactéries.

Une supplémentation par *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 à un stade précoce de la maturation du microbiote des nourrissons acidifierait la lumière intestinale par production microbienne de lactates. Cette acidification du milieu favoriserait l'installation des bifidobactéries au détriment des entérobactéries, qui sont sensibles à l'acidité. Cela permettrait ainsi une atténuation plus rapide de la dysbiose induite

par la naissance par césarienne (Garcia Rodenas *et al.*, *JPGN*, 2016).

3. *Lactobacillus rhamnosus* GG

Il a été démontré que la souche *L. rhamnosus* GG (LGG) associée à un hydrolysate de caséine chez des nourrissons avec une allergie au lait de vache a des effets positifs sur l'inflammation digestive, accélère l'acquisition de la tolérance au lait de vache, améliore les troubles fonctionnels intestinaux et ralentit la marche atopique chez les nourrissons à 12, 24 et 36 mois (Nocerino *et al.*, *J Pediatr*, 2021). Cet hydrolysate poussé de caséine + LGG influence de façon positive le microbiote et améliore sa fonction avec une augmentation de la production du butyrate, qui module l'acquisition de la tolérance immunitaire (Berni Canani *et al.*, *Sci Rep*, 2018). Les mécanismes sous-jacents sont en partie dus à des régulations épigénétiques des gènes impliqués dans l'allergie, au profit de la voie Th1, pro-tolérigène (déméthylation de FoxP3 dans les lymphocytes T régulateurs [Treg], augmentation de l'expression des cytokines IL10 et IFN γ , et diminution de l'expression des cytokines IL4 et IL5 impliquées dans la voie Th2 pro-allergénique; Paparo *et al.*, *Sci Rep*, 2019).

Les probiotiques assurent une croissance normale et n'ont pas d'effets indésirables [3]. Certaines souches ont des effets positifs démontrés pour la santé, mais il n'existe pas aujourd'hui de preuves robustes pour recommander en routine l'utilisation des probiotiques dans les formules infantiles [3], d'autant plus que ces probiotiques ne représentent que des fractions du microbiote et ne peuvent pas restaurer à eux seuls un microbiote "normal" [1].

■ Prébiotiques

1. HMO

Les oligosaccharides du lait de mère ou HMO sont le 3^e composant du lait

de mère, après le lactose et les lipides. Ce sont des sucres non digestibles par l'Homme, qui stimulent de façon sélective la croissance colique des bactéries consommatrices de HMO, dont les bifidobactéries, ce qui en fait des prébiotiques. On dénombre plus de 200 HMO différents dans le lait de femme, avec en tête de file le 2'-fucosyllactose (2'FL; 20 à 40 % de la concentration totale de HMO du colostrum). Les HMO favorisent la maturation de la barrière intestinale, préviennent l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales, stimulent également à plusieurs niveaux le développement du système immunitaire du nourrisson et régulent la balance lymphocytaire Th1/Th2 en faveur de la prévention des infections, des maladies allergiques et des maladies auto-immunes.

Il n'est pas clair actuellement si l'effet protecteur des HMO est spécifique à certaines classes de HMO [4]. Du fait de difficultés techniques et de problème de coût, seulement quelques HMO ont pu être reproduits de manière synthétique à ce jour et ont été ajoutés dans les laits infantiles, comme le 2'FL et le lacto-N-neotétraose (LNnT).

L'ajout de 2'FL augmente *in vitro* la proportion relative de *Bifidobacterium adolescentis* et des bactéries productrices de butyrate, un AGCC bénéfique pour les colonocytes. Cet analogue des HMO permet également *in vitro* de diminuer l'adhésion de pathogènes comme *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* entéropathogène et *Pseudomonas aeruginosa* (Kong *et al.*, *Food Funct*, 2020).

Chez les nourrissons sains, la supplémentation par GOS et 2'FL dans le lait infantile pendant 6 semaines permet d'obtenir un profil plasmatique cytokinique inflammatoire intermédiaire, entre celui de nourrissons sous formule infantile standard et celui de nourrissons exclusivement allaités (Goehring *et al.*, *J Nutr*, 2016). Les formules infantiles enrichies en 2'FL et

■ Revues générales

LNnT pendant les 6 premiers mois de vie sont associées à une diminution des infections respiratoires basses, et de l'usage d'antibiotiques et d'antipyrétiques avant l'âge de 1 an (critères de jugement secondaires dans l'étude de Puccio *et al.*, *JPGN*, 2017).

Les hydrolysats poussés avec ajout de HMO sont bien tolérés par les enfants allergiques aux protéines du lait de vache, mais il n'y a pas d'étude clinique publiée actuellement prouvant une accélération éventuelle de l'acquisition de la tolérance grâce aux HMO [4].

2. GOS

Les galacto-oligosaccharides sont des prébiotiques, comme les HMO. Ils sont synthétisés plus facilement, d'où leur usage plus fréquent dans les formules infantiles. Ils sont également bifidogènes et limitent la diversité bactérienne intestinale, comme le lait de mère. Ils inhibent l'adhésion des pathogènes *in vitro*. Ils stimulent la voie des lymphocytes T régulateurs (IL10) et Th1 (augmentation de IFN γ et diminution de TNF α), protolégène envers les allergènes. Chez l'animal, les GOS favorisent l'augmentation des AGCC et stimulent la fonction de barrière intestinale [5].

3. FOS

Les fructo-oligosaccharides sont des prébiotiques également bifidogènes, synthétisés à partir de l'inuline. Certaines études montrent une augmentation associée des lactobacilles. Ils ont des propriétés antiadhésives pour les pathogènes *in vitro*, renforcent la barrière intestinale, et stimulent la voie immunitaire anti-inflammatoire Th1 et la production des IgA sécrétoires, comme les GOS [5].

4. GOS/FOS

Une des premières études princeps chez l'humain a montré, il y a 15 ans, qu'une formule avec GOS/FOS (0,6 g/100 mL; ratio GOS/FOS : 9/1) avait tendance

à augmenter le taux d'IgA sécrétoires fécales par rapport à une formule standard (Bakker-Zierikzee *et al.*, *Pediatr Allergy Immunol*, 2006).

Ce mélange GOS/FOS a été ajouté à une formule infantile standard au cours des 4 premiers mois de vie chez des nourrissons sains. Pendant l'année de l'intervention, les auteurs ont mis en évidence une diminution des infections digestives dans le groupe supplémenté par rapport au groupe non supplémenté (0,12 épisode par enfant *versus* 0,29; $p = 0,015$), moins d'enfants ayant eu au moins 1 épisode de gastroentérite aiguë infectieuse (10,4 *versus* 23,9 %; $p = 0,01$), moins d'enfants ayant eu au moins 2 cures d'antibiotiques (40,0 *versus* 66,2 %; $p = 0,02$) et une diminution non significative du nombre d'enfants ayant eu au moins 3 épisodes d'infections respiratoires hautes (28,3 *versus* 44,6 %; $p = 0,06$; Bruzzese *et al.*, *Clin Nutr*, 2009).

Une série d'études randomisées contrôlées, en double aveugle, a porté sur l'utilisation d'une association de GOS/FOS (0,8 g/100 mL; ratio GOS/FOS : 9/1) ajoutée à un hydrolysate extensif de protéines solubles de lait de vache pendant les 6 premiers mois de vie, dans l'objectif de prévenir l'atopie chez les nourrissons à risque (antécédent familial chez au moins l'un des deux parents d'atopie). À 6 mois, l'incidence cumulée de la dermatite atopique était moindre dans le groupe supplémenté (9,8 *versus* 23,1 %; $p = 0,014$; $n = 206$). Les nourrissons supplémentés avaient alors des taux d'IgE totales sériques, IgG1, IgG2, et IgG3 significativement plus bas que les nourrissons non supplémentés (sous-groupe de 84 enfants). L'étude du microbiote intestinal a révélé une augmentation des bifidobactéries à 6 mois sous GOS/FOS (sous-groupe de 98 enfants). À 2 ans ($n = 134$), on notait une diminution significative de l'incidence cumulée des manifestations allergiques (dermatite atopique : 13,6 *versus* 27,9 %; sifflements récurrents : 7,6 *versus* 20,6 %; urticaire allergique : 1,5

versus 10,3 %). Ces nourrissons avaient également moins d'épisodes d'infection respiratoire haute, de fièvre et de cures d'antibiotiques. À 5 ans ($n = 92$), soit 4,5 ans après l'arrêt des prébiotiques, il persistait encore une incidence cumulée des manifestations allergiques moindre dans le groupe supplémenté (30,9 *versus* 66,0 %; $p < 0,01$), avec notamment moins de dermatite atopique (Arslanoglu *et al.*, *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012).

Les prébiotiques ajoutés aux formules infantiles n'ont pas d'effet indésirable et la croissance staturo-pondérale du nourrisson est normale. Des effets cliniques sont possibles, en particulier une amélioration du transit et une acidification des selles qui peuvent être bénéfiques chez certains patients. Certaines études citées précédemment ont montré une réduction modeste des infections chez les nourrissons et d'autres pas d'effet. Les prébiotiques pourraient prévenir la survenue et la sévérité de la dermatite atopique. Cependant, il n'y a pas assez de preuves robustes à ce jour pour recommander l'utilisation en routine des formules supplémentées en prébiotiques [6].

■ Symbiotiques

Une étude européenne a randomisé 127 nourrissons sains dans un essai clinique contrôlé pour recevoir pendant les 8 premières semaines de vie soit une formule standard, soit une formule avec lactoferrine native bovine + probiotique (*Bifidobacterium animalis* spp *CNCM I-3446*; FLP), soit la même formule + prébiotique (oligosaccharides dérivés du lait de vache de type 3'et 6'-sialyllactose à la concentration de 6 g/L; FLPP). Les enfants sous FLPP ont une calprotectine fécale plus basse que les enfants allaités ($p = 0,012$ à 8 semaines). Pendant la période d'intervention, le genre *Bifidobacterium* prédomine dans les selles des enfants sous FLPP (77 %) comme chez les nourrissons allaités (81 %), mais pas dans les autres groupes.

Cependant, la prédominance de ce genre bactérien disparaît rapidement après l'arrêt des formules enrichies (Castanet *et al.*, *Nutrients*, 2020).

Chez les nourrissons sains nés par césarienne en allaitement mixte, un lait infantile standard avec symbiotique *Bifidobacterium breve M-16V* ($7,5 \times 10^8$ CFU/100 mL) et GOS/FOS (0,8 g/100 mL) (n = 52) permet une implantation fécale plus rapide des bifidobactéries chez les nourrissons avant 12 semaines de vie, comme chez les enfants nés par voie basse (n = 30), alors que cette colonisation bactérienne est plus lente chez les enfants nés par césarienne sans symbiotique (n = 50) ou nés par césarienne avec seulement des prébiotiques (n = 51). Cette formule symbiotique module positivement l'expression des gènes bactériens impliqués dans le métabolisme des oligosaccharides, acidifie la lumière intestinale et favorise l'implantation des bactéries anaérobies, comme chez les nourrissons nés par voie basse (étude JULIUS, *BMC*, 2021).

D'après l'analyse post-hoc, les nourrissons sous symbiotique ont moins de dermatite atopique que les nourrissons sous formule standard (Chua *et al.*, *JPGN*, 2017). Au-delà de 1 an, une préparation infantile de type lait de croissance avec symbiotique à base *Bifidobacterium breve M-16V* ($1,8 \times 10^7$ CFU/g) et de GOS/FOS (0,95 g/100 mL) permet également une augmentation de la proportion des bifidobactéries dans le microbiote fécal, associée à une acidification des selles (Kosuwon *et al.*, *Benef Microbes*, 2018).

La souche *Bifidobacterium breve M-16V*, isolée à partir de selles de nourrisson, a des propriétés anti-inflammatoires digestives, restaure les jonctions serrées intestinales, confère une protection contre les entérocrites ulcéro-nécrosantes du prématuré, mais a également des effets antiallergiques (asthme, allergie alimentaire et allergie respiratoire) démontrés *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (diminution des IgE spécifiques, modulation

de la balance Th1 pro-toléro-gène/Th2 pro-allergique) [7].

Les effets du symbiotique *Bifidobacterium breve M-16V* ($1,3 \times 10^9$ CFU/100 mL) + GOS/FOS (9:1, 0,8 g/100 mL) dans un hydrolysate extensif de lactosérum ont été évalués chez des nourrissons de moins de 7 mois avec une dermatite atopique modérée à sévère (SCORAD > 15 ; étude SYNBAD, *Clin Exp Allergy*, 2010 et *Allergy*, 2011). À 12 semaines d'intervention, les enfants dans le groupe symbiotique ont une proportion relative de bifidobactéries plus élevée (54,7 versus 30,1 % ; $p < 0,001$) et moins de bactéries à potentiel pathogène (*Clostridium lituseburens*-*C. histolyticum*, *Eubacterium rectale*-*C. coccoides*) que les enfants du groupe témoin. Le profil métabolique fécal des nourrissons traités (pH plus acide, lactates plus élevés, butyrate-isobutyrate-isovalérate plus faibles) se rapprochent ainsi de celui de nourrissons allaités. À 12 semaines et à 1 an, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur la sévérité de la dermatite atopique, avec une amélioration du SCORAD dans les 2 groupes. Cependant, au niveau sérique, la galectine-9 (protéine exprimée par les cellules épithéliales intestinales) augmente, ce qui pourrait jouer un rôle dans la diminution de la sévérité des allergies et dans l'acquisition de la tolérance allergénique (lien démontré chez la souris ; De Kivit *et al.*, *Allergy*, 2012). À 1 an du suivi, les enfants supplémentés ont moins de symptômes asthmatiques rapportés par les parents (plus de 3 épisodes sifflants sur la période, sibilants et/ou respiration bruyante en dehors des rhumes) et ont moins recours aux traitements antiasthmatiques.

Une série d'études randomisées a étudié les effets d'une formule à base d'acides aminés supplémentée par *Bifidobacterium breve M-16V* et des prébiotiques (oligofructose et inuline à longue chaîne) (AAF-Syn) administrée pendant une période de 8 semaines à 12 mois chez des nourrissons avec une

allergie aux protéines du lait de vache, IgE et non IgE-médiée (étude ASSIGN, *Pediatr Res*, 2018 et *Clin Transl Allergy*, 2019). À l'échelle du microbiote fécal, les enfants sous AAF-Syn ont plus de bifidobactéries et ont une diversité bactérienne plus faible que les nourrissons sous formule d'acides aminés sans symbiotique, se rapprochant alors d'une flore digestive proche des nourrissons allaités. Par ailleurs, ces nourrissons ont également significativement moins d'infections (réduction globale de 51,0 %), ont moins recours aux antibiotiques et sont moins hospitalisés (réduction de 56 %) [8].

■ Postbiotiques

Plusieurs équipes italiennes se sont intéressées aux postbiotiques issus de la fermentation par *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (Roggero *et al.*, *Nat Commun*, 2020). Une première étude a montré au préalable un effet protecteur d'un lait fermenté par *Lactobacillus paracasei* CBA L74 dans les colites induites chez la souris, une protection contre les pathogènes (salmonelles) et une inhibition des cytokines pro-inflammatoires au profit des cytokines anti-inflammatoires. Il est important de noter qu'il s'agit bien des métabolites issus de la fermentation qui jouaient un rôle et non pas la bactérie vivante ou tuée (Zagato *et al.*, *PLoS One*, 2014).

Ensuite, grâce à un lait fermenté contenant cette même bactérie inactive, les auteurs relèvent moins d'infections communes (en particulier gastroentérite aiguë, pharyngite, laryngite, trachéite) et moins d'utilisation de médicaments (antipyrétiques, antibiotiques, corticoïdes) chez les enfants de 12 à 48 mois supplémentés sur une période de 3 mois pendant l'hiver. Une immunostimulation a été mise en évidence, avec augmentation de peptides fécaux issus de l'activation du système immunitaire inné et acquis (α -défensine, β -défensine, IgA sécrétoires, cathélicidine LL-37 ;

I Revues générales

Corsello *et al.*, *Nutrients*, 2017 et Nocerino *et al.*, *Clin Nutr*, 2017).

Enfin, ce principe de fermentation a été appliqué à une formule infantile administrée à des nouveau-nés jusqu'à 3 mois de vie. Les nourrissons recevant la formule avec postbiotique ont un microbiote se rapprochant de celui des nourrissons allaités, à savoir une réduction de la diversité bactérienne fécale, un taux d'IgA sécrétoires intermédiaire et un profil métabolomique proche des nourrissons allaités. Cependant sur la période étudiée, contrairement aux études de Corsello *et al.* et de Nocerino *et al.*, aucune différence concernant les peptides antimicrobiens n'a pu être mise en évidence (Roggero *et al.*, *Nat Commun*, 2020).

Une formule infantile fermentée à base de *Bifidobacterium breve* C50 et *Streptococcus thermophilus* ST065 (bactéries productrices d'acide lactique, non vivantes dans le produit final, ayant montré *in vitro* un effet anti-inflammatoire au niveau du tissu lymphoïde associé au tube digestif [GALT]) a été testée chez des nourrissons sains. Alors que l'incidence des diarrhées aiguës (critère de jugement principal) est la même chez des nourrissons de moins de 1 an ayant reçu la formule fermentée pendant 5 mois après l'âge de 4 mois (464 nourrissons dans le groupe lait fermenté et 449 dans le groupe témoin), la sévérité des gastroentérites aiguës est moindre dans le groupe lait fermenté : moins d'hospitalisations, moins de déshydratations aiguës, moins de consultations médicales, moins de prescriptions de soluté de réhydratation orale (Thibault *et al.*, *JPGN*, 2004).

D'un point de vue immunitaire, la taille du thymus de 3 jours à 4 mois de vie est intermédiaire chez les nourrissons sous formule fermentée, entre celui des nourrissons allaités et celui sous formule standard (Indrio *et al.*, *Pediatr Res*, 2007). Au niveau allergologique, l'incidence de l'allergie aux protéines du lait

de vache est la même, mais la sensibilisation au lait (*prick test*) et les suspicions d'allergies digestives ou respiratoires sont plus faibles chez les nourrissons de 6 à 24 mois à haut risque d'atopie (au moins 2 antécédents familiaux d'atopie au premier degré) recevant le lait fermenté *versus* une formule standard (Morisset *et al.*, *EJCN*, 2011). Le pH fécal est similaire de J3 de vie à 4 mois chez les nouveau-nés et nourrissons sous lait fermenté *versus* allaitement maternel et plus acide que chez les nourrissons sous formule standard. Lorsque ce lait infantile fermenté est associé à des GOS/FOS, il permet également d'obtenir des taux d'IgA sécrétoires fécales à 4 mois de vie et une composition du microbiote fécal se rapprochant de ceux des nourrissons allaités (Béghin *et al.*, *Clin Nutr*, 2021).

■ Conclusion

De nombreux progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années pour tenter d'améliorer la composition des laits infantiles et se rapprocher au mieux du lait de mère, afin que le microbiote et l'immunité des nourrissons non allaités soient les plus proches de ceux des nourrissons allaités. Il n'existe malheureusement pas à ce jour de formule parfaite qui associerait tous les "ingrédients" pour mimer exactement le lait de mère, qui lui-même varie au cours du temps et en fonction de l'âge du nouveau-né et du nourrisson.

Le choix de la formule infantile revient aux parents parmi une gamme très large sur le marché, éventuellement après conseils éclairés de leur médecin, pédiatre ou pharmacien en fonction des preuves d'efficacité plus ou moins solides présentes dans la littérature (effets démontrés *in vitro* ou chez l'animal, mais manque d'études cliniques prouvant des effets bénéfiques cliniques pertinents). Cependant, bien que l'impact sur le microbiote soit de mieux en mieux décrit, les mécanismes et les conséquences positives ou négatives à

long terme sur l'immunité de ces pré-pro-sym-postbiotiques, donnés précocement dans la vie lorsque le microbiote et le système immunitaire sont immatures, restent encore à éclaircir.

Pour en savoir plus sur la composition des laits commercialisés : www.laits.fr de l'AFPA.

BIBLIOGRAPHIE

1. KORPELA K. Impact of delivery mode on infant gut microbiota. *Ann Nutr Metab*, 2021;1-9.
2. CORTHÉSY B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*, 2013;4:1-11.
3. SKÓRKA A, PIEŚCIK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al.* To add or not to add probiotics to infant formulae? An updated systematic review. *Benef Microbes*, 2017;8:717-725.
4. SEKEREL BE, BINGOL G, CULLU COKUGRAS F *et al.* An expert panel statement on the beneficial effects of human milk oligosaccharides (HMOs) in early life and potential utility of HMO-supplemented infant formula in cow's milk protein allergy. *J Asthma Allergy*, 2021;14:1147-1164.
5. KONG C, FAAS MM, DE VOS P *et al.* Impact of dietary fibers in infant formulas on gut microbiota and the intestinal immune barrier. *Food Funct*, 2020;11:9445-9467.
6. SKÓRKA A, PIEŚCIK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al.* Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formula? An updated systematic review. *Br J Nutr*, 2018;119:810-825.
7. WONG CB, IWABUCHI N, XIAO J-Z. Exploring the science behind Bifidobacterium breve M-16V in infant health. *Nutrients*, 2019;11:1724.
8. SORESENSEN K, CAWOOD AL, GIBSON GR *et al.* Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021;13:935.

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

Un germe et sa prévention

L'hépatite A



D. GENDREL
Professeur émérite,
Université Paris-Descartes.

L'hépatite A est une maladie anciennement connue sous forme d'ictère mais de façon imprécise. La classique "jaunisse" de nos grands-parents était considérée comme une maladie largement infantile, le plus souvent bénigne mais fatigante, avec parfois des formes sévères. Puis le démembrement des causes d'ictère chez l'enfant comme chez l'adulte, avec l'identification des différentes physiopathologies, a été un progrès considérable. Enfin, la mise en évidence des virus des hépatites A et B est l'étape majeure qui a permis la mise au point de méthodes diagnostiques spécifiques et de vaccins. Il n'existe pas d'antiviraux actifs sur le virus de l'hépatite A et il faut attendre une guérison spontanée en suppléant aux fonctions hépatiques déficientes dans les formes graves, sinon la greffe de foie reste la seule solution.

Sans oublier les mesures d'hygiène indispensables, les vaccins spécifiques

pratiqués dans les deux premières années de vie sont la base de la prévention. En matière d'hépatite A, les recommandations peuvent varier d'un pays à l'autre. Aux pratiques nationales conseillées, il faut ajouter les nombreuses situations particulières mal définies dans les recommandations officielles concernant des individus qui risquent d'être contaminés : la vaccination est alors indispensable. En France, il est recommandé de vacciner les groupes à risque. Mais dans le plus important d'entre eux, c'est-à-dire les voyageurs – adultes ou enfants – vers une zone d'endémie, la vaccination contre l'hépatite A est mal appliquée.

Pour résumer, les principaux points concernant l'hépatite A à l'échelon national sont de la reconnaître pour éviter les formes graves et de vacciner l'entourage. C'est aussi de réfléchir aux recommandations concernant le vaccin pour estimer la nécessité d'étendre la vaccination à tous les jeunes enfants ou considérer que le ciblage des groupes à risque est suffisant.

Transmission et épidémiologie de l'hépatite A

L'hépatite A est hautement contagieuse et les cas familiaux groupés sont la règle, le virus (VHA) se transmettant par voie féco-orale entre individus. Les aliments souillés par le lavage avec une eau contaminée par le VHA en sont la cause, d'autant que le virus peut survivre plus de trois semaines dans l'environnement après avoir été rejeté par un sujet infecté. Les cas sporadiques avec transmission limitée à plusieurs personnes d'un même groupe sont également

fréquents. Des épidémies importantes sont encore possibles à l'heure actuelle, quand un groupe d'habitants consomme une eau transportant le virus. Des épidémies frappant plusieurs milliers de personnes ont été bien documentées depuis 20 ans dans de grandes villes chinoises et indiennes [1-4].

Il existe une forte corrélation entre l'incidence de cette maladie et les indicateurs socio-économiques. L'incidence diminue avec l'augmentation des revenus, et les progrès de l'accès à l'eau potable et à un assainissement suffisant. Dans les pays occidentaux où l'incidence est globalement faible, elle varie considérablement selon les groupes sociaux, ce qui doit être pris en compte pour la politique vaccinale [3-5].

On peut faire appel à deux principales sources d'informations pour estimer la charge de la morbidité associée à l'infection à VHA. D'une part, les systèmes de notification mesurant la morbidité et la mortalité dues à l'infection aiguë, mais ce type de recueil engendre une sous-estimation majeure en raison du nombre considérable de formes pauci- ou asymptomatiques et des déclarations insuffisantes [1, 3, 6, 7]. D'autre part, les enquêtes sérologiques estimant la prévalence des infections passées sur les IgG anti-VHA qui sont, malgré leurs imperfections, sinon la meilleure, du moins la moins mauvaise des solutions possibles.

Les niveaux d'endémicité ont été classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon la prévalence comme suit :
– élevé ($\geq 90\%$ à l'âge de 10 ans);
– intermédiaire ($\geq 50\%$ à l'âge de 15 ans et $< 90\%$ à l'âge de 10 ans);

■ Un germe et sa prévention

- faible ($\geq 50\%$ à l'âge de 30 ans et $< 50\%$ à l'âge de 15 ans);
- très faible ($< 50\%$ à l'âge de 30 ans).

La mesure des taux d'incidence de l'infection par les IgG anti-VHA reste le meilleur moyen de décrire la situation de l'hépatite A dans un pays. La séroprévalence en fonction de l'âge permet de mesurer la sensibilité de la tranche d'âge concernée aux nouvelles infections, et elle est utile pour comprendre le concept de transition et de transfert du risque vers les groupes d'âges plus élevés qui n'ont pas été infectés pendant l'enfance et restent non protégés. C'est-à-dire qu'elle est indispensable pour définir une politique vaccinale locale ou nationale.

Se fondant sur une réévaluation en cours de la charge mondiale de l'hépatite A, les estimations de l'OMS tendent à indiquer une augmentation du nombre des cas d'hépatite A aiguë, de 177 millions en 1990 à 212 millions en 2005 et plus de 300 millions actuellement. On a estimé que cette augmentation a concerné les groupes d'âge des 2-14 ans et des plus de 30 ans. Le nombre des décès dus à l'hépatite A s'est lui aussi accru, passant de 30 283 en 1990 à 35 245 en 2005 et plus de 40 000 par an ces dernières années. Ces chiffres de morbidité et de mortalité sont largement sous-estimés en raison des formes paucisymptomatiques de la maladie, de la variabilité des signalements et de l'absence fréquente de diagnostic précis.

■ La répartition dans le monde est très inhomogène

Il existe une variation géographique majeure des profils de prévalence sérologique [1-5]. Dans la plupart des régions à faible revenu, parmi lesquelles l'Afrique subsaharienne et une grande partie de l'Asie du Sud, la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population dépasse les 90 % à l'âge de 10 ans. Dans ces régions, l'exposition au virus se produit en général avant l'âge de 5 ans, âge auquel la plupart

des infections restent asymptomatiques. Par conséquent, il y a peu d'adolescents ou d'adultes à risque de maladie symptomatique et encore moins de formes graves pour la majorité de la population. Parallèlement, presque tous les pays à faible revenu ont désormais, dans leurs zones urbaines, une classe aisée peu nombreuse composée de personnes avec une hygiène importante, qui n'ont pas été infectées par le VHA pendant l'enfance ni vaccinées et qui sont exposées au risque d'hépatite A symptomatique à un stade ultérieur de la vie.

Dans les régions à revenu élevé (Europe de l'Ouest, Australie, Nouvelle-Zélande, Canada, États-Unis, Japon, République de Corée et Singapour), la prévalence des anticorps anti-VHA est très faible ($< 50\%$ de personnes immunisées à l'âge de 30 ans). Dans ces pays, la forte proportion d'adultes sensibles pourrait théoriquement permettre la transmission, mais il y a peu de virus en circulation et le risque de contracter l'infection est très faible. Des flambées d'origine alimentaire sont néanmoins habituelles, par exemple à la suite de l'ingestion de coquillages vivant dans des eaux polluées par des égouts ou après la consommation de légumes et de salades contaminés. L'hépatite A peut aussi survenir chez des sujets ou des groupes exposés à un risque particulièrement élevé, comme les voyageurs non immunisés allant vers des zones de forte endémicité, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les consommateurs de drogues par injection et, parfois, des sous-groupes de population spécifiques (certaines communautés religieuses, par exemple).

Dans la plupart des régions à revenu intermédiaire en Asie, en Amérique latine, en Europe de l'Est et au Moyen-Orient, les enquêtes en population sur les anticorps anti-VHA révèlent un panachage de prévalences intermédiaire ($\geq 50\%$ des personnes immunisées à l'âge de 15 ans) ou faible ($\geq 50\%$ de personnes immunisées à l'âge de 30 ans) pour les classes les plus aisées. Dans ces pays où une proportion

importante des adolescents et des adultes est très insuffisamment vaccinée, le VHA peut circuler et déclencher des flambées épidémiques à l'échelle des communautés. Il en résulte que, paradoxalement, la transition épidémiologique, avec une diminution globale des cas, peut être associée à des formes sévères. Le passage d'une endémicité élevée à intermédiaire, en raison de l'amélioration de l'hygiène, malgré la diminution globale des cas, fait augmenter l'incidence des formes sévères d'hépatite A car celles-ci sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, avant tout car l'adulte a plus de pathologies hépatiques, importantes ou peu exprimées (alcool, dysnutrition, etc.).

■ Virus, pathogénie et diagnostic

Le VHA est un hépatovirus classé dans la famille des *Picornaviridae*. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin linéaire et non enveloppé. Il n'existe qu'un seul sérotype, mais l'identification de plusieurs génotypes et sous-génotypes a nettement renforcé les capacités d'enquêter sur les flambées d'hépatite A et d'établir les voies de transmission [1-6].

Le VHA est résistant aux valeurs basses du pH, à la chaleur (60 °C pendant 60 min), ainsi qu'aux températures négatives. Il peut persister dans les matières fécales et sur le sol pendant une durée prolongée, plus d'un mois semble-t-il. Après ingestion, il pénètre dans la muqueuse intestinale, se réplique dans les cellules des cryptes épithéliales et atteint le foie par la circulation portale. Le VHA a un tropisme particulier pour les cellules du foie, sans être cytopathique [2]. Le mécanisme des lésions induites par le VHA dans les hépatocytes est très vraisemblablement à médiation immunologique, après une virémie plus ou moins longue.

L'infection s'associe à une excrétion abondante dans les matières fécales, notamment vers la fin de la période

d'incubation. Il y'a grossièrement un parallèle entre la virémie et le niveau d'excrétion du virus dans les matières fécales. En revanche, dans les formes asymptomatiques, on ne sait que peu de choses de l'intensité de la virémie et des manifestations immunologiques. Mais la présence du VHA dans les selles est importante et ces patients sans signes cliniques sont contagieux.

Le diagnostic d'hépatite A, celle-ci étant toujours une maladie aiguë, repose uniquement sur la mise en évidence dans le sérum des IgM spécifiques du VHA. Les autres examens biologiques (que ce soient les enzymes hépatiques ou d'autres bilans spécifiques) n'indiquent que le retentissement sur le foie ou d'autres organes de la virémie par le VHA et n'ont qu'une valeur d'orientation. Il faut se méfier des diagnostics uniquement cliniques, sans avoir mesuré les anticorps spécifiques, car d'autres maladies à transmission hydrique sont possibles, même l'hépatite E qui est beaucoup plus rare. Les IgM anti-VHA sont très utiles pour décider de la surveillance du patient et surtout d'entreprendre de vacciner rapidement l'entourage.

On ne doit pas négliger les signes hépatiques d'autres infections virales communes avec fièvre, douleurs abdominales voire arthralgies et quelquefois atteinte sérieuse du foie. Les infections à cytomégalovirus ou à virus d'Epstein-Barr, parfois à virus herpétique, sont alors en cause, mais les transaminases sont moins élevées que dans l'hépatite A, même si des formes graves sont connues. Les IgM anti-VHA restent donc indispensables.

■ Présentation clinique

L'incubation est de trois semaines environ. Les signes cliniques habituels – fièvre et douleurs abdominales avec vomissements et malaise général, parfois diarrhée et arthralgies – sont d'apparition brutale et l'ictère survient rapidement,

avec des urines foncées. L'hépatomégalie douloureuse est rare, avec parfois une splénomégalie. Des rashes et un prurit sont possibles. Le patient est fatigué et mange peu pendant plusieurs jours. Et la guérison n'est acquise progressivement que dans les semaines suivantes [1-4].

L'ictère est absent dans 20 à 30 % des hépatites A, y compris dans les formes avec d'autres manifestations cliniques. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'ictère n'est présent que chez 40 % des patients, les 60 % des cas restants sont souvent totalement asymptomatiques, mais ils sont tous contagieux. Chez l'adulte, au contraire, 70 % des hépatites A sont ictériques. La contagiosité est précoce car le patient excrète le virus dans les selles très tôt, avant même que les transaminases ne montent.

D'autres atteintes sont possibles en phase aiguë : atteinte rénale, pancréatite, péricardite ou pleurésie. L'hépatite A chez la femme enceinte est relativement bénigne. Enfin, il faut évoquer les formes cholestatiques avec grosse vésicule sans calculs, souvent avec prurit, qui prolongent la forme aiguë dans 5 à 7 % des cas, avec une bilirubine > 50 mg/mL pendant 4 semaines. Il s'agit parfois de malades ayant eu dans les antécédents une hépatite B [1-7].

■ Formes sévères et greffes de foie

L'hépatite A ne passe jamais à la chronicité. Une rechute est possible mais rare. Les formes sévères sont plus souvent rencontrées chez l'adulte ayant une

LE SAVIEZ-VOUS ?

De la jaunisse à l'hépatite A

La jaunisse est un symptôme bien connu depuis l'Antiquité, des tablettes assyriennes mentionnent déjà des hommes avec la peau et les yeux jaunes. Les écrits hippocratiques définissent l'ictère. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuent des explications particulières à la jaunisse. Une origine psychologique a même été postulée : "il en a fait une jaunisse", expression encore employée de nos jours.

Mais depuis l'ère romaine, on identifie des groupes avec ictère. Des communautés ou des familles sont atteintes et des épidémies dans de multiples groupes sont décrites. Au Moyen Âge, le pape Zacharie répond à l'archidiacre de Mayence, Saint Boniface, qui observait une épidémie d'ictères, d'isoler les malades. De tout temps, jusqu'au ^{xx}e siècle, les médecins ont rapporté des épidémies de jaunisse dans les armées en campagne, en même temps que des dysenteries, la gale et d'autres maladies contagieuses.

La découverte récente des agents responsables des hépatites virales, grandes pourvoyeuses de jaunisses, a été un progrès considérable. On a séparé progressivement, dès les années 1940, les hépatites transmises par le sang ou ses dérivés des hépatites à transmission féco-orale. L'antigène Australia a été découvert en 1966 puis progressivement identifié comme le virus de l'hépatite B. La mise en évidence du virus de l'hépatite A date de 1973. Ces progrès considérables ont permis la mise au point de vaccins remarquablement efficaces.

Mais toutes les hépatites transmises par l'eau ne sont pas dues au virus A. Ainsi, à l'occasion de grandes inondations en Inde en 1983, le virus de l'hépatite E a été isolé.

Un germe et sa prévention

POINTS FORTS

- L'hépatite A est une maladie contagieuse très ancienne et très répandue, souvent asymptomatique, parfois grave, ce qui justifie une politique vaccinale adaptée aux conditions de vie.
- Elle ne passe jamais à la chronicité mais peut être sévère, surtout en cas d'atteinte hépatique préexistante quelle qu'en soit la cause.
- Dans les zones endémiques, plus de 80 % des enfants sont contaminés très tôt en faisant une forme asymptomatique, voire paucisymptomatique, mais sont toujours contagieux.
- Dans les pays occidentaux, l'amélioration de l'hygiène et de la distribution d'eau puis les vaccins ont réduit le nombre de cas. Les adultes n'ayant pas contracté la maladie dans l'enfance ne sont pas protégés et font des formes sévères plus fréquemment que les enfants car les pathologies hépatiques sous-jacentes sont plus fréquentes.
- Les vaccins actuels sont bien tolérés et remarquablement efficaces.
- Les politiques vaccinales varient selon les pays.
- La position française de vacciner les groupes à risque, en particulier les voyageurs, ne suffit pas. Il est préférable de vacciner tous les enfants avant 2 ans.

pathologie hépatique antérieure, même peu importante. En l'absence d'antiviraux actifs, la suppléance des fonctions hépatiques déficientes en service spécialisé est la seule solution possible pour attendre la guérison. La gravité de l'hépatite A va alors se juger sur les défaillances multiviscérales et surtout l'encéphalopathie hépatique [6].

Les formes graves sont plus rares chez l'enfant. Dans l'expérience du service d'hépatologie pédiatrique de Bicêtre [8], sur 71 cas d'hépatite A ayant nécessité une hospitalisation en milieu spécialisé (51 après voyage en zone d'endémie, 11 après contact avec un voyageur), 7 ont été admis pour une hépatite fulminante dont 5 ont été greffés en urgence et un a guéri, le dernier étant décédé avant la greffe.

Actuellement, 1 400 greffes de foie environ sont pratiquées tous les ans en France

(10 % chez des enfants) [6]. Une partie seulement est faite en urgence pour une insuffisance hépatique grave aiguë. Dans les années 1970, l'hépatite A dans sa forme gravissime représentait 35 % des greffes. Celle-ci est actuellement la cause de 1 % des hépatites fulminantes requérant une greffe, loin derrière les intoxications au paracétamol ou aux champignons et les formes graves aiguës d'hépatite B [6]. Le nombre total de greffes a certes augmenté, mais la baisse considérable de celles dues aux hépatites A fulminantes reflète bien l'amélioration de l'hygiène et des réseaux d'eau potable, et dans une moindre mesure la diffusion des vaccins [6].

Mais dans les pays à prévalence intermédiaire, où seulement une partie des enfants et adolescents s'infectent et que le vaccin est insuffisamment employé, le virus circule à bas bruit mais régulièrement. De nombreux adultes restent

donc non protégés et l'hépatite A constitue encore, dans ces pays (Amérique du Sud notamment), une cause importante de greffes hépatiques.

La vaccination est indispensable

La prévention de l'hépatite A nécessite avant tout des règles d'hygiène et de distribution d'eau potable bien appliquées, ce qui est beaucoup plus facile à réaliser dans les pays industrialisés. Dans de nombreux pays, seules certaines régions répondent à des normes acceptables. Si bien qu'avec les voyages et les brassages de population, il existe pratiquement toujours un risque, parfois peu important, parfois majeur, de contracter la maladie, tant la répartition du virus dans le monde est inhomogène. C'est dire que la vaccination reste indispensable pour protéger des formes sévères et surtout éviter la contagion par les sujets atteints, avec ou sans signes cliniques, qui vont répandre le virus dans leur famille et dans l'environnement.

Mais devant la répartition inhomogène des situations, les politiques vaccinales nationales vont varier et il faut ajouter à ces décisions globales les risques personnels tenant au comportement dans la vie courante qu'il faut évaluer pour décider des vaccinations à l'échelon individuel.

1. Les vaccins

Les vaccins anti-VHA sont bien supportés et remarquablement efficaces. Il existe des vaccins vivants atténués en Chine. Les vaccins les plus employés et les seuls disponibles en Europe sont des vaccins inactivés.

Il existe un vaccin combiné hépatite A-hépatite B peu employé et pas toujours disponible et un vaccin combiné typhoïde-hépatite A peu répandu. Il est habituel de suivre les recommandations des fabricants qui sont validées par les services de santé nationaux. Ces vaccins inactivés sont à demi-dose pour l'enfant.

La première injection a lieu entre 6 et 12 mois. La recommandation du rappel dans l'année qui suit la première injection est habituellement effectuée au cours de l'année suivante. Mais le rappel est possible et efficace dans les 5 à 7 ans suivant, surtout si la première dose est effectuée après 2 ans.

2. Vacciner les groupes à risque est le choix actuel en France

Dans ce chapitre, nous considérerons uniquement les recommandations du vaccin et leurs résultats en France en les comparant avec ceux observés dans les principaux pays industrialisés. Pour la politique vaccinale concernant les pays avec une circulation élevée ou intermédiaire du virus, il faut se reporter aux conseils de l'OMS, largement publiés sur son site.

La France, comme la plupart des pays occidentaux définit des groupes à risque qui doivent être vaccinés [9-10]. Seuls quelques pays conseillent une vaccination généralisée des jeunes enfants, en particulier les États-Unis et, en Europe, uniquement la Grèce [11], et il est important de comparer ces deux types de politique vaccinale pour en tirer des leçons.

>>> Vaccination autour d'un cas

On l'oublie trop souvent mais l'entourage d'un cas constitue un des modes exemplaires de l'utilité de la vaccination. La prescription d'immunoglobulines en routine est totalement abandonnée. Elle ne concerne que quelques cas contacts avec immunodépression importante et l'indication doit être discutée en service spécialisé.

Toutes les autorités internationales recommandent le vaccin en urgence, de préférence avant le 14^e jour qui suit l'apparition des signes cliniques chez le sujet index. Le vaccin doit être injecté immédiatement à tous les proches vivant au foyer et dans l'entourage usuel chez tous les sujets indemnes de la maladie

et non vaccinés jusqu'à 75 ans, **sans faire de sérologie préalable**, comme le recommande clairement le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)*. Un rappel pourra être envisagé dans les mois qui suivent.

Enfin, on peut profiter de la découverte d'une hépatite A chez un membre d'un groupe pour vacciner toute la communauté, plus ou moins exclue de la participation aux activités sanitaires courantes. Les Grecs ont montré que c'était un bon moyen d'identifier les communautés Roms, parfois nomades, parfois fixées, et de régulariser toutes les vaccinations dont l'hépatite A.

>>> Les groupes à risque en France (définis dans le BEH)

En France, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez [9-10] :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment due au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool);
- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

De même chez certains professionnels exposés :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistants maternels...);

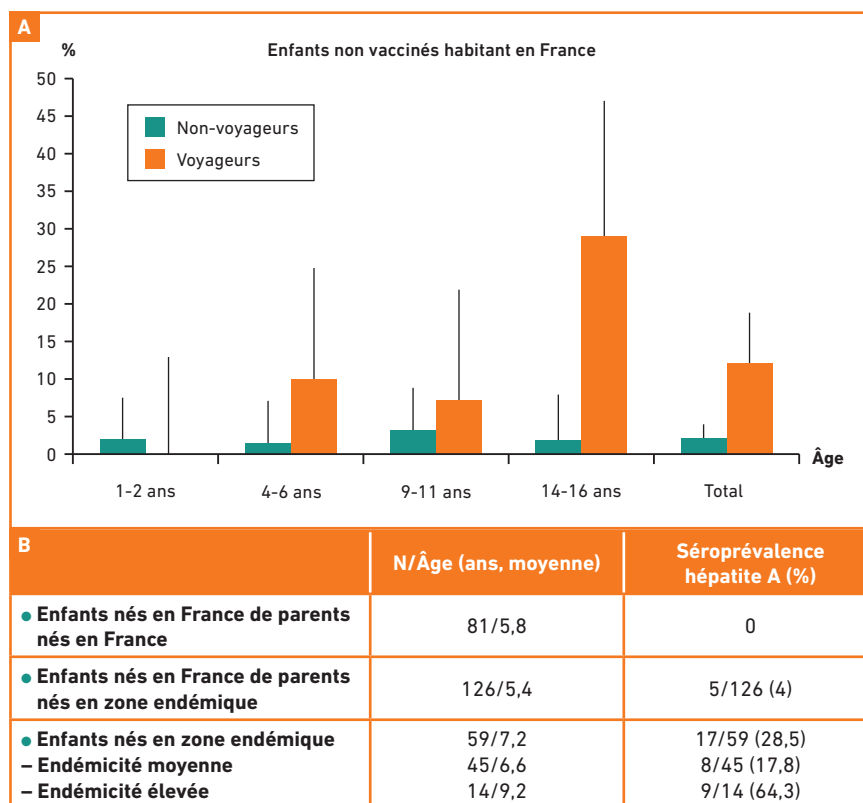


Fig. 1 : Les enfants non vaccinés ayant des liens familiaux avec les pays de zone d'endémie ou s'y rendant représentent la principale population à risque pour l'hépatite A car ils la répandent s'ils ne sont pas vaccinés (d'après [12, 13]).

Un germe et sa prévention

- dans des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- chargés du traitement des eaux usées et des égouts.

Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective alors que rien n'est conseillé pour le personnel des restaurants et hôtels. Toutes ces recommandations, pourtant indispensables, sont imparfaitement appliquées, les employeurs (dont l'État et les collectivités locales) les respectant peu.

>>> Les voyageurs enfants ou adultes

La vaccination est recommandée à partir de l'âge d'un an pour tous les voyageurs

devant séjourner dans un pays où le niveau d'hygiène est faible, quelles que soient les conditions du séjour, particulièrement chez les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie (BEH consacré aux conseils aux voyageurs, [9,10]). C'est effectivement le principal groupe à risque en Métropole et c'est encore plus vrai car les recommandations ne sont pas suivies. Il faut bien comprendre que 20 % environ des familles résidant en France ont des contacts fréquents avec des personnes résidant en pays de forte endémie ou en sont originaires. D'autre part, les enfants non vaccinés, qu'ils aient voyagé ou aient été en relation avec un membre contagieux de leur entourage, font souvent des formes asymptomatiques et répandent à bas bruit la maladie en France.

La remarquable étude menée par François Dubos et parue dans le *Journal of Clinical Virology* en 2012 est la seule étude internationale posant aussi bien le problème [12]. Tous les enfants figurant dans cette série résident en France, n'ont pas été vaccinés, ont voyagé en zone d'endémie et ont eu un prélèvement sanguin pour une toute autre cause qu'une hépatite longtemps après le retour. La **figure 1A** montre ces résultats éloquentes : jusqu'à 25 % des enfants de 15 ans ont été infectés par le virus de l'hépatite A. C'est seulement le voyage qui est en cause, comme il apparaît sur l'étude de Saint-Vincent-de-Paul (**fig. 1B**) qui vient compléter la précédente : les enfants de familles à risque nés en France n'ont pas été infectés [13].

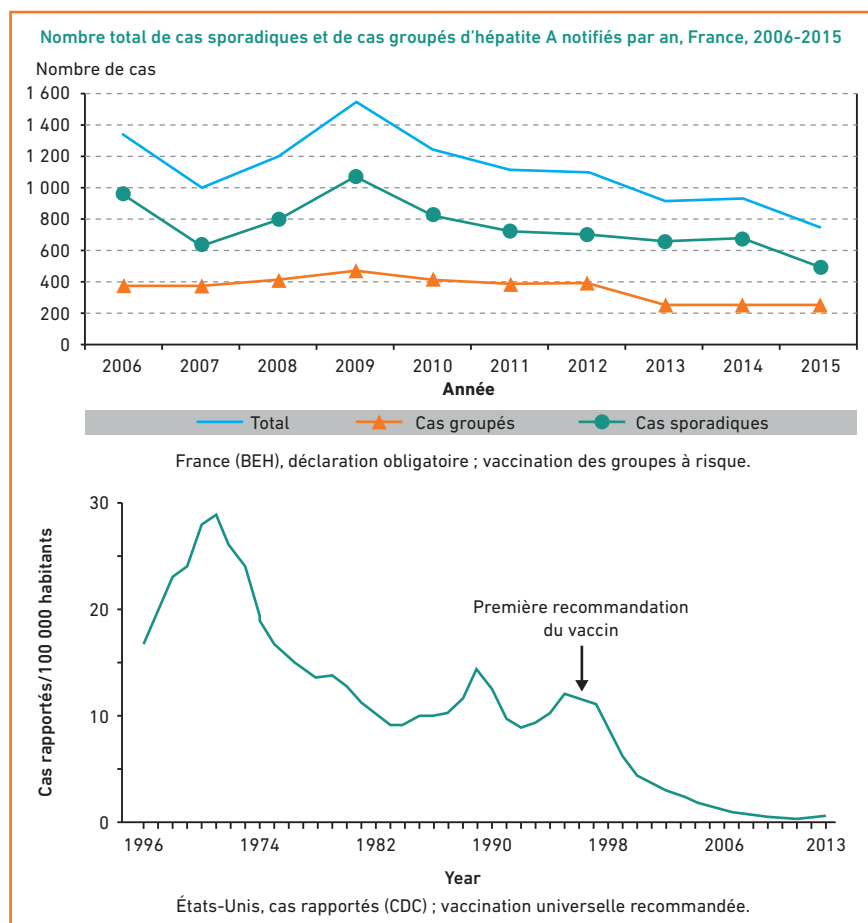


Fig. 2 : L'hygiène et les vaccins entraînent une régression des cas. À noter que les ordonnées (nombre d'hépatite A) ne sont pas les mêmes, ni la façon de comptabiliser les cas, mais la comparaison de ces deux figures a une forte valeur indicative en termes de politique vaccinale.

Vacciner les groupes à risque ou tous les jeunes enfants ?

Les recommandations françaises sont actuellement difficiles à comprendre. En simplifiant à l'extrême, on peut considérer que le coût des hospitalisations annuelles pour hépatite A, adultes et enfants, y compris les quelques greffes de foie nécessaires, excède largement le coût d'une campagne vaccinale pour tous les enfants de 0 à 5 ans nés en France ou y résidant. Même si cette affirmation péremptoire est critiquable, on dispose maintenant de beaucoup d'arguments pour faire évoluer notre attitude. Les décisions prises en Grèce d'appliquer, dès 2008, la vaccination généralisée aux jeunes enfants a montré une baisse des cas d'hépatite A, alors que ces recommandations étaient mal appliquées dans certaines régions et dans des groupes sociaux mal intégrés.

Il est très instructif de comparer les résultats disponibles américains et français (**fig. 2**). Les façons d'enregistrer les cas sont certes différentes (déclaration obligatoire en France, cas rapportés au CDC [Center for Disease Control and prevention] aux États-Unis), avec toujours une grande sous-estimation due à

la collection variable des informations mais aussi aux formes paucisymptomatiques non signalées. La chute des cas est plus nette aux États-Unis alors qu'elle stagne en France. Ces résultats nécessitent encore des discussions et des interprétations, mais ils sont instructifs et plaident en faveur de l'évolution des recommandations françaises.

Il semble donc utile de rapidement recommander en France la vaccination généralisée contre l'hépatite A chez les jeunes enfants et de ne plus se contenter de vacciner les groupes à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A FAQs for health professionals (www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm).
- SHIN EC, JEONG SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018;8:a031708.
- HOFMEISTER MG, FOSTER MA, TESHAE EH. Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019;9:a033431.
- MATHENY SC, KINGERY JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*, 2012;86:1027-1034.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Juin 2012. *Bull Épidémiol Hebd*, 2012;87:261-276.
- AFEF(Société Française d'Hépatologie): afef.asso.fr
- COUTURIER E, MOUNA L, LETORT MJ *et al.* Dix premières années de surveillance de l'hépatite A par la déclaration obligatoire, France, 2006-2015. *Bull Épidémiol Hebd*, 2018;5:68-77.
- Craiu, O. Bernard, E. Marc. Severe hepatitis A in French children - 11 years analysis and possible implications of vaccination. *ESPID*, 2009.
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021. *Bull Épidémiol Hebd*, juin 2021.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. *Bull Épidémiol Hebd*, mars 2019.
- MELLOU K, SIDEROGLOU T, PAPAEOVANGELOU V *et al.* Considerations on the current universal vaccination policy against hepatitis A in Greece after recent outbreaks. *PloS One*, 2015;10:e0116939.
- FAILLON S, MARTINOT A, HAU I *et al.* Impact of travel on the seroprevalence of hepatitis A in children. *J Clin Virol*, 2013; 56:46-51.
- BOURBOTTE L, MERITET J-F, LEBON P *et al.* Séroprévalence de l'hépatite A chez les enfants issus de familles immigrées vivant en France et conséquences pour la vaccination. *Arch Pediatr*, 2011;18: 643-645.

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

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.

I Analyse bibliographique

Myocardites associées à la vaccination contre la COVID-19 chez l'adolescent

JAIN SS, STEELE JM, FONSECA B *et al.* COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics*, 2021;148: in press.

Une augmentation du taux de myocardites a été observée chez l'adolescent et l'adulte jeune après la vaccination contre la COVID-19 dès juin 2021. À partir de cette date, quelques cas cliniques ont été rapportés mais il n'y a pas eu de réelles données sur la sévérité et la spécificité des individus touchés.

Le but de ce travail était d'établir la sévérité de la myocardite et le profil des jeunes atteints, et de les comparer à ceux ayant eu une atteinte cardiaque dans le cadre d'un syndrome inflammatoire multisystémique (PIMS).

Entre mars et juin 2021, dans 16 centres hospitaliers nord-américains, tous les patients de moins de 21 ans avec une présentation de myocardite aiguë dans les 2 semaines suivant une vaccination contre la COVID-19 ont été inclus. Les adolescents ayant une autre cause plausible de myocardite étaient exclus. Chaque patient avait une IRM cardiaque interprétée selon les critères de Lake Louise (œdème, hyperhémie en séquence T1, T2, avec gadolinium). Les données des patients et les IRM cardiaques étaient comparées à celles de jeunes ayant présenté un PIMS.

Au cours de la période étudiée, 69 patients ont présenté une myocardite aiguë post-vaccinale, 6 ont été exclus en raison d'une infection virale concomitante. Les 63 patients inclus avaient un âge médian de $15,6 \pm 1,8$ ans (12-20), 49 % avaient entre 12 et 15 ans, 92 % étaient des garçons. Tous les adolescents étaient décrits comme en bonne santé avant la vaccination, aucun n'avait d'antécédent de réaction à un vaccin. Deux patients avaient déjà eu une myocardite virale et un autre présentait un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Un seul patient avait eu une infection à COVID-19, 6 mois avant la vaccination. Dans cette population, 94 % avaient reçu le vaccin Pfizer et 6 % le Moderna. Tous les patients sauf un ont présenté une myocardite après la seconde dose du vaccin.

Le début des symptômes en rapport avec la myocardite survenait en moyenne $2,1 \pm 1,3$ jours (0-7) après la vaccination. Une douleur thoracique était présente dans 100 % des cas avec de la fièvre et une dyspnée respectivement dans 44 et 35 %. Tous les patients avaient une élévation des taux de troponine et de la CRP (sauf 1), 44 et 53 % avaient respectivement une VS et un BNP augmentés. La PCR pour la recherche de SARS-CoV-2 était négative chez tous les patients testés (89 %). Le temps moyen d'hospitalisation était de $3 \pm 1,4$ jours (1-7), 43 % étaient hospitalisés dans une unité de soins continus pour des troubles du rythme cardiaque. Aucun patient n'a eu besoin

de support ventilatoire ou hémodynamique. Concernant les traitements, ils ont reçu dans 27 % des cas des immunoglobulines, dans 24 % des corticoïdes et dans 6 % de la colchicine.

Sur le plan cardiaque, 70 % avaient des anomalies à l'ECG, principalement une élévation diffuse du segment ST et/ou une inversion de l'onde T, et 3 patients avaient une tachycardie ventriculaire ayant nécessité un traitement par amiodarone pour un et par β -bloquant pour un autre. À l'échographie, 14 % avaient une dysfonction ventriculaire modérée. À l'IRM cardiaque, 88 % avaient des critères de myocardite (avec un rehaussement tardif après gadolinium), sans différence significative de l'atteinte cardiaque selon l'âge des patients. En comparaison, les patients ayant présenté un PIMS avaient des atteintes clinique et biologique plus sévères nécessitant des traitements plus invasifs, en revanche, l'élévation de la troponine et l'atteinte à l'IRM cardiaque étaient moins importantes par rapport aux patients avec une myocardite post-vaccinale.

En moyenne 35 jours après le diagnostic de myocardite post-vaccinale, une résolution des signes cliniques, biologiques, électrocardiographiques et échographiques était observée chez tous les patients.

Ce travail met en évidence qu'il existe un risque faible de myocardite après la vaccination contre la COVID-19, essentiellement chez les adolescents masculins après la 2^e dose. Bien qu'il existe des lésions et un œdème cardiaque sur l'IRM cardiaque initiale, le pronostic est excellent à court terme.

Place de la corticothérapie dans le traitement des abcès rétro- et parapharyngés

GOENKA PK, HALL M, SHAH SS *et al.* Corticosteroids in the treatment of pediatric retropharyngeal and parapharyngeal abscesses. *Pediatrics*, 2021;148: in press.

Les abcès rétro- et parapharyngés sont des infections sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ils surviennent le plus souvent après un traumatisme pharyngé ou une infection respiratoire haute. Dans ce dernier cas, il existe une inflammation et une suppuration des ganglions rétropharyngés présents chez le petit enfant, qui involuent par la suite avec l'âge. Depuis 20 ans, on assiste à une augmentation de ce type d'abcès, attribuée à une baisse des amygdalectomies chez les patients sujets aux angines et à des changements épidémiologiques du *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant. Le traitement de ces infections comprend des antibiotiques et parfois un drainage chirurgical. Les corticoïdes sont utilisés dans certains cas dans un but anti-inflammatoire et antalgique, mais leur emploi est limité en raison du risque potentiel d'aggravation de l'infection.

Le but de ce travail était d'évaluer l'impact d'une corticothérapie systémique afin d'éviter un drainage chirurgical chez les enfants hospitalisés pour des abcès rétro- et parapharyngés.

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique réalisée en Amérique du Nord entre janvier 2016 et décembre 2019, ayant inclus des enfants âgés de 2 à 8 ans hospitalisés pour un abcès pharyngé. Les patients avec des maladies chroniques ou des malformations congénitales des voies aériennes supérieures ont été exclus, de même que ceux prenant un traitement régulier par corticoïdes. Les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes par voie orale ou intraveineuse avant une éventuelle chirurgie étaient comparés à un groupe n'ayant pas reçu ce traitement. L'objectif primaire était de voir si le taux de drainage chirurgical était identique dans les 2 groupes. L'objectif secondaire était d'évaluer la prise en charge médicale et la durée d'hospitalisation selon les groupes.

Au total, 2 259 enfants avec un âge médian de 3 ans (2-5) et 61,4 % de garçons étaient inclus. Il y avait 1 677 enfants (74,2 %) dans le groupe sans corticoïdes et 25,8 % dans le groupe corticoïdes. Dans ce 2^e groupe, les corticoïdes étaient débutés respectivement le premier et le 2^e jour dans 52,3 et 26,3 % des cas, le plus souvent par de la dexaméthasone intraveineuse (85,4 % des cas), de la dexaméthasone orale (12,2 %), de la méthylprednisolone (1,9 %) et de la prednisone (0,5 %). Il n'y avait pas de différence significative dans les 2 groupes en termes d'âge, de genre et de sévérité de l'atteinte (H-RISK).

Concernant l'objectif primaire, les drainages chirurgicaux étaient moins fréquents dans le groupe corticoïdes par rapport à l'autre groupe (22,2 *versus* 51,5 % ; $p < 0,001$), avec un OR pour la chirurgie de 0,28 (IC 95 % : 0,22-0,36). Pour les patients ayant eu un drainage chirurgical, celui-ci était plus souvent différé après le 3^e jour dans le groupe corticoïdes par rapport à l'autre groupe (59,7 *versus* 29,4 % ; $p < 0,001$). Les bilans inflammatoires biologiques n'étaient pas différents entre les

2 groupes. Les antibiotiques utilisés étaient les mêmes dans les 2 groupes, des inhibiteurs des bêta-lactamases (32,2 %) et de la clindamycine (28,3 %). L'utilisation d'opiacés était significativement moins importante dans le groupe corticoïdes par rapport au groupe sans corticoïdes (45,2 *versus* 54,4 % ; $p < 0,001$).

Dans la cohorte totale, la durée médiane de séjour hospitalier était de 64 h (44-86), avec une durée inférieure de 4 h dans le groupe corticoïdes par rapport à l'autre ($p < 0,02$) et un moindre coût hospitalier. Après la sortie, 2,3 % des patients reconsultaient aux urgences dans les 7 jours pour des symptômes respiratoires hauts, de la fièvre ou des troubles digestifs, avec un risque de nouvelle consultation 2,2 fois plus élevé dans le groupe corticoïdes (IC 95 % : 1,24-4,05). En revanche, le risque de réhospitalisation dans les 30 jours n'était pas différent dans les 2 groupes (3 % dans le groupe sans corticoïdes et 4 % dans le groupe avec). Sur les 74 patients réadmis, 16 avaient besoin d'un drainage chirurgical (8 dans le groupe sans et 8 dans le groupe avec corticoïdes). En prenant en compte les réadmissions, les drainages chirurgicaux restaient plus faibles dans le groupe avec corticothérapie par rapport à l'autre groupe (23,5 *versus* 52 % ; $p < 0,001$).

Cette étude montre qu'une corticothérapie systémique associée à une antibiothérapie a un effet bénéfique dans la prise en charge des abcès pharyngés, notamment pour diminuer le risque de drainage chirurgical et limiter l'utilisation d'analgiques de palier 3.



J. LEMALE

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

Hormone de croissance biosynthétique



Genotonorm®
(somatotropine recombinante)



Accompagner leurs ambitions

Une gamme pensée pour répondre à toutes leurs attentes



LE + ADAPTABLE



LE + SIMPLE



LE + EXPERT



PP-GEN-FRA-0172 – 07/2021 – Visa n° 21/07/64679852/PM002. Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - Locataire-gérant de Pfizer Holding France.

On n'a pas fini de grandir avec vous

Chez l'enfant : Retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Retard de croissance lié à un syndrome de Turner. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. Retard de croissance (taille actuelle ≤ -3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié. **Chez l'adulte :** Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. **Déficit acquis à l'âge adulte :** Les patients qui présentent un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et ayant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance. **Déficit acquis dans l'enfance :** Chez les patients qui présentent un déficit somatotrope acquis dans l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. La capacité de sécrétion en hormone de croissance doit être réévaluée chez les patients ayant un déficit acquis dans l'enfance une fois leur croissance staturale achevée. Chez les patients présentant une forte probabilité de déficit somatotrope persistant, c'est-à-dire d'origine congénitale ou secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire ou un traumatisme hypothalamo-hypophysaire, un dosage d'Insulin-like growth factor (IGF-I) < -2 DS, mesuré au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, doit être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère. Tous les autres patients auront besoin d'un dosage d'IGF-I et d'un test de stimulation à l'hormone de croissance. Liste I. Remb. Séc. Soc. à 100%. Collect. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.



Genotonorm® est un médicament d'exception. Prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des mentions de la FIT.

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

