



Le billet de A. Bourrillon

Comment et pourquoi reconnaître précocement un syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID ?

**Protéines du lait de vache :
comment les réintroduire en pratique de ville ?**

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant

Maison de santé pluriprofessionnelle pédiatrique

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
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: 0127 T 81118
ISSN: 1266 – 3697
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2022

Sommaire

Mars 2022

n° 255

BILLET DU MOIS

- 3** À la recherche des enfants perdus
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 4** Comment et pourquoi reconnaître
précocement un syndrome
inflammatoire multisystémique
post-COVID?
I. Koné-Paut
- 8** Protéines du lait de vache: comment
les réintroduire en pratique de ville?
J. Valleteau de Moulliac
- 15** Prise en charge de la dermatite
atopique de l'enfant
A. Lasek-Duriez
- 20** Allergies au miel
et aux produits de la ruche
G. Dutau
- 26** Maison de santé pluriprofessionnelle
pédiatrique: un mode
d'installation novateur pour soutenir
la pédiatrie de ville
A. Auvrignon, S. Gorde-Grosjean,
G. Roques

- 29** Nævus congénitaux:
faut-il tous les enlever?
H. Aubert

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 34** Efficacité de l'immunothérapie orale
chez des enfants de moins de 4 ans
allergiques à la cacahuète

**COVID long chez l'adolescent,
véritable entité?**
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 19.

Image de couverture
© FamVeld@shutterstock.com



■ Billet du mois

À la recherche des enfants perdus

Aux enfants d'Ukraine et à leurs familles



A. BOURRILLON

Un proche m'a raconté qu'un soir d'été, sur une plage d'Uruguay, il fut surpris par un début brutal d'applaudissements rapidement propagés au plus grand nombre de la foule présente.

On lui dit alors qu'il s'agit d'une pratique habituelle et spontanée lorsqu'un enfant se perd dans la foule. Les personnes environnantes se sont mises aussitôt à applaudir en signe d'alerte mais sans affolement, avec calme et sérénité.

L'écoute de ces applaudissements a attiré l'attention de l'enfant égaré et guidé son retour auprès des siens. Les applaudissements ont alors changé de rythme et d'intensité en signe de reconnaissance.

Les enfants d'Ukraine retrouveront-ils un jour leur pays, leur famille, leur maison ? Eux qui connaissent la peur, la souffrance et on ne sait plus encore quel instinct de survie.

"De telles innocences dans de telles ténèbres, une telle pureté dans un tel embrasement", écrivait Victor Hugo.

Les images télévisuelles nous apportent chaque jour la gravité de leurs visages, leurs gestes de tendresse pour rassurer leurs mères, leurs signes d'au revoir adressés à leurs pères dont ils perçoivent sans doute qu'ils seront des adieux.

Enfants des guerres, notre amour ne s'éteindra jamais, mais il est inutilisable, lourd à porter, inerte en nous. Il n'est qu'une patience sans avenir visible, résignation illimitée et sans illusions, écrivait Albert Camus dans *La Peste*.

Quel beau symbole que celui des applaudissements sur cette plage d'Uruguay qui pourrait laisser espérer un monde plus humain et solidaire à la recherche de ses enfants perdus.

I Revues générales

Comment et pourquoi reconnaître précocement un syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID ?

RÉSUMÉ : La reconnaissance précoce des signes annonciateurs de PIMS (fièvre et signes digestifs dans 70 % des cas) et de ceux de décompensation cardiaque (polypnée, instabilité tensionnelle, tachycardie, hépatomégalie) est cruciale, et a pour but essentiel d'optimiser la prise en charge et d'éviter la mortalité.

La présence de signes de décompensation cardiaque implique le transfert *via* une régulation du Samu vers une unité de soins intensifs pédiatriques. S'ils ne sont pas présents, l'enfant doit être adressé sans délai dans un service d'urgences pédiatriques pour une évaluation initiale et une orientation ultérieure adaptée. La recherche d'une preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 ne doit pas différer la prise en charge.



I. KONÉ-PAUT

Service de Rhumatologie pédiatrique
et Centre de référence des maladies
auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire,
Hôpital de Bicêtre, université de Paris Saclay,
PARIS.

■ Épidémiologie

Le syndrome inflammatoire multisystémique post-COVID, nommé PIMS par les Européens et MIS-C par les Américains, est une nouvelle maladie apparue dans le contexte de la pandémie mondiale de COVID-19 due au coronavirus SARS-CoV-2. Les premiers cas ont été signalés fin avril 2020 par des réanimateurs européens ayant observé une agrégation de cas de défaillance cardiaque et de choc chez des enfants ayant eu un contact récent avec le SARS-CoV-2 [1-5]. La coexistence de signes cutanés similaires à ceux de la maladie de Kawasaki observée chez un grand nombre d'entre eux a fait supposer d'emblée un lien physiopathologique entre ces deux entités, ce qui reste un sujet encore aujourd'hui investigué [6]. Le PIMS fait l'objet d'une surveillance épidémiologique étroite par Santé publique France (SPF) et, avec près de 1 000 cas déclarés, son incidence cumulée au 27 janvier 2022 sur notre territoire

était estimée à 5,9 pour 100 000 habitants âgés de moins de 18 ans, ce qui en fait une maladie rare mais sévère puisque les deux tiers des enfants ont été hospitalisés en soins intensifs [7].

L'essentiel des publications sur le PIMS concerne l'Europe, l'Amérique, la péninsule arabique et l'Asie Mineure. Quelques séries concernent l'Inde, l'Iran et le Pakistan mais, contrairement à la maladie de Kawasaki à laquelle il a été souvent comparé, le PIMS semble peu affecter les populations de l'est asiatique. L'âge médian de sa survenue dans une revue de la littérature incluant 783 cas jusqu'à mai 2020 était de 8,6 ans (IQR : 7-10 ans ; de 3 mois à 20 ans) dont 56 % de garçons et reste conforme aux dernières données françaises [8].

L'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2 étant prédite comme devenant endémique, il est probable que le PIMS le devienne lui aussi.

■ Physiopathologie

Le lien entre le PIMS et le virus SARS-CoV-2 est clairement établi et, au moment du diagnostic de PIMS, plus de 8 cas sur 10 sont confirmés par une RT-PCR et/ou une sérologie pour SARS-CoV-2 positive (données SPF) [8]. De ce fait, le délai de survenue de ce syndrome est de 2 à 6 semaines après une infection par le SARS-CoV-2, souvent bénigne ou passée inaperçue. Il a été observé après toutes les vagues de COVID-19 et semble possible avec tous les variants, mais plutôt après une primo-infection.

L'infection initiale par le SARS-CoV-2 met en jeu l'immunité innée par le biais du récepteur ACE2, mais la réponse immune associée au PIMS apparaît plus complexe et implique aussi l'immunité adaptative avec présentation de l'antigène par les protéines du HLA pour induire une immunité durable et efficace *via* la différenciation cellulaire T ou vers une réponse TH17 altérée, qui conduit au PIMS au stade de convalescence. Le PIMS contient un orage cytokinique non spécifique comprenant les IL6, IL10, IL18, IL17A, TNF α , IFN γ , CD25s, MCP1 et IL1RA avec un déséquilibre de la balance TH17/Treg [9]. Ce qui lui est propre et qui apporte aujourd'hui une vraie signature diagnostique, c'est qu'il comporte une expansion spécifique de lymphocytes T activés exprimant la région variable de la chaîne β du récepteur des lymphocytes T V β 21.3 dans les sous-ensembles CD4 et CD8, caractéristique d'une réponse type superantigène [10, 11].

■ Présentation initiale

Une reconnaissance précoce du PIMS représente un enjeu majeur car une prise en charge rapide et adaptée peut permettre de limiter le risque d'évolution vers une défaillance cardiaque. Il est observé à tout âge mais essentiellement chez des enfants âgés de 4 à 11 ans [7].

La fièvre est élevée, > 39 °C, et s'associe à une altération de l'état général : apathie, céphalées, inappétence, irritabilité, frissons, douleurs diffuses. Les douleurs abdominales sont très fréquentes (environ 70 %) et s'accompagnent de diarrhée, de nausées, de vomissements et de signes d'inflammation péritonéale pouvant orienter à tort vers une urgence chirurgicale (appendicite). Les signes d'insuffisance circulatoire sont très importants à reconnaître. Ils incluent une pâleur, une polypnée, une tachycardie (pouls filant), une hépatomégalie, une instabilité tensionnelle, un pincement de la tension artérielle différentielle ou une hypotension. Les signes cutanés comprennent une éruption maculopapuleuse, une injection conjonctivale et des lèvres sèches, érythémateuses et fissurées (**fig. 1 à 3**). Une adénopathie cervicale et un œdème des extrémités sont beaucoup moins fréquents. D'autres signes plus rares peuvent être présents comme une pharyngite, une toux, un méningisme, un torticolis ou un pseudo-adénophlegmon.

La présence de signes d'insuffisance circulatoire implique le transfert de l'enfant *via* une régulation du Samu vers un hôpital comprenant une structure de soins intensifs pédiatriques. Toute suspicion diagnostique de PIMS nécessite d'adresser immédiatement l'enfant en milieu hospitalier.



Fig. 1 : Rougeur conjonctivale et inflammation labiale au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).



Fig. 2 : Exanthème généralisé d'aspect morbilliforme au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).



Fig. 3 : Modifications des mains et des pieds au cours d'un PIMS (collection I. Koné-Paut).

Revue générale

Confirmation du diagnostic

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une définition du PIMS permettant de confirmer le diagnostic [12] (**tableau I**). La preuve d'une infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas être attendue pour démarrer la prise en charge.

Orientation du patient et principes de la prise en charge

L'orientation initiale du patient est critique, un PIMS peut décompenser très vite et de façon imprévisible. Il est indispensable de vérifier la disponibilité d'une offre de soins de réanimation pédiatrique à proximité avant de décider de l'orientation en hospitalisation d'un patient avec un PIMS.

>>> Si le patient présente des signes de défaillance cardiaque, le centre 15 doit être contacté pour une régulation avec transport du Samu vers un service de réanimation pédiatrique.

>>> Si le patient ne présente initialement pas de signes de défaillance cardiaque, il doit être adressé dans un service d'urgences pédiatriques pour évaluation et début de la prise en charge, qui pourra ensuite s'effectuer en milieu pédiatrique général ou spécialisé en fonction du tableau clinique initial.

La prise en charge du patient une fois hospitalisé sera multidisciplinaire et concertée, incluant selon leur disponibilité les réanimateurs, les rhumatologues, les infectiologues et les cardiologues pédiatriques.

Examens complémentaires initiaux à effectuer en cas de PIMS (ou de suspicion)

Ils doivent être interprétés dans le contexte d'un examen clinique attentif recherchant notamment une infection bactérienne :

Enfants et adolescents de 0 à 19 ans présentant une fièvre ≥ 3 jours
ET deux des éléments suivants : – éruption cutanée ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (buccale, mains ou pieds) ; – hypotension ou choc ; – caractéristiques d'un dysfonctionnement du myocarde, d'une péricardite, d'une atteinte valvulaire ou d'anomalies coronariennes (y compris des résultats échocardiographiques ou une augmentation de la troponine/NT-pro BNP) ; – preuve de coagulopathie (allongement TP, TCA, augmentation D-dimères) ; – symptômes gastro-intestinaux aigus (diarrhée, vomissements ou douleurs abdominales).
ET marqueurs d'inflammation élevés (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, procalcitonine)
ET aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation , y compris une septicémie bactérienne, un syndrome de choc staphylococcique ou streptococcique
ET preuve de la présence d'une COVID-19 (RT-PCR, test antigénique ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19

Tableau I : Définition du PIMS par l'OMS [12]. Toute suspicion clinique en l'absence de l'un ou l'autre de ces critères n'exclut pas le diagnostic de PIMS et justifie si besoin un avis d'expert.

- prélèvements nasopharyngés : PCR SARS-CoV-2 + autres virus respiratoires ;
- sang : sérologie SARS-CoV-2 ;
- NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, CRP, ferritine, albuminémie, bilan hépatique complet, lactates, LDH, CPK, troponine, NT-proBNP, TP, TCA, fibrinogène ;
- hémocultures ;
- urine : BU + ECBU ;
- ECG ;
- dès que possible échographie cardiaque (dans les 24 h) ;
- échographie abdominale (si signes d'orientation).

Diagnostics différentiels

Ceux-ci sont nombreux mais la présence d'une preuve d'infection récente par le SARS-CoV-2 et l'étude du répertoire V β 21.3 sont une aide précieuse. Pour autant, il ne faut pas méconnaître un choc septique ou toxique (infections à staphylocoque doré surtout chez l'enfant), une hémopathie maligne, une scarlatine (dans ce cas, il existe une amygdalite vraie), une maladie de Kawasaki, un syndrome d'activation macrophagique, une myocardite d'autre origine, une urgence chirurgicale de type appendicite/péritonite ou une infection ORL.

Objectifs et principes du traitement

Les objectifs du traitement sont, d'une part, de rétablir au plus vite une contractilité cardiaque efficace et, d'autre part, de combattre efficacement l'orage cytokinique par l'utilisation de produits avec propriétés anti-inflammatoires.

1. En l'absence de manifestations hémodynamiques et si les lactates sont normaux

Les corticoides utilisés à la dose de 1 mg/kg toutes les 12 h restent la base du traitement et ils sont parfois suffisants pour l'obtention de l'apyrexie et la maîtrise du syndrome inflammatoire avec une CRP qui chute dans les 48 h, ainsi que la baisse des enzymes cardiaques (NT-proBNP). Si la réponse est insuffisante et/ou si l'enfant présente des manifestations de chevauchement avec une maladie de Kawasaki, notamment des dilatations des artères coronaires, l'administration de 2 g/kg d'immunoglobulines (Ig) intraveineuses concentrées au maximum et réparties sur 2 jours si la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est < 55 % est nécessaire. Dans ce dernier cas, l'adjonction d'aspirine à dose de 3-5 mg/kg/j est systématique.

POINTS FORTS

- La fièvre et les signes digestifs marqués sont une manifestation initiale essentielle du PIMS.
- Les signes d'insuffisance circulatoire incluent une pâleur, une polypnée, une tachycardie (pouls filant), une hépatomégalie, une instabilité tensionnelle, un pincement de la tension artérielle différentielle ou une hypotension.
- L'évaluation de la sévérité initiale et l'orientation du patient conditionnent le pronostic.
- Il ne faut pas écarter un diagnostic de PIMS en l'absence d'antécédent connu de COVID-19, car l'infection initiale peut être passée inaperçue (pauci- ou asymptomatique).
- L'absence d'une réponse rapide aux traitements de première ligne nécessite un avis urgent auprès d'un centre expert.

La non-réponse à ces traitements nécessite au minimum un avis d'expert, voire un transfert vers un service spécialisé.

2. En présence de manifestations hémodynamiques et de lactates élevés

L'enfant est hospitalisé en réanimation pédiatrique ou en unité de surveillance continue avec l'utilisation de vasopresseurs/d'inotropes, d'anticoagulants et une antibiothérapie par céphalosporine de 3^e génération. Des corticoïdes sont utilisés à la dose de 1 mg/kg toutes les 12 h, sous forme de méthylprednisolone IV. Des Ig IV sont administrées uniquement si l'état hémodynamique le permet et de façon fractionnée. Dans le cas d'un trouble hémodynamique sévère et/ou d'une non-réponse et/ou d'une impossibilité d'utilisation des Ig IV, l'indication d'une biothérapie est à discuter avec les

rhumatologues pédiatres. Les critères de jugement restent l'apyrexie et la maîtrise du syndrome inflammatoire avec une CRP qui chute dans les 48 h, ainsi que la baisse des enzymes cardiaques (NT-proBNP).

■ Suivi

Les patients ayant développé un PIMS doivent être suivis après l'épisode initial, à J7 après la sortie pour valider l'arrêt des traitements en cours avec une interruption définitive de l'inflammation, puis à 1, 6 et 12 mois. Ces consultations serviront à repérer des symptômes ou des répercussions encore inconnues de la maladie. Le rythme de suivi de l'échographie cardiaque va dépendre de la sévérité initiale.

PLUS D'INFORMATIONS

- www.sfpediatricie.com/actualites/covid-19
- www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims

BIBLIOGRAPHIE

1. RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZ-MARTINEZ C. Hyperinflammatory shock in children

during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395:1607-1608.

2. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A *et al*. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic. *Lancet*, 2020; 395:1771-1778.
3. BELHADJER Z, MÉOT M, BAJOLLE F *et al*. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, 2020;142:429-436.
4. BELOT A, ANTONA D, RENOLLEAU S *et al*. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study. *Euro Surveill*, 2020; 25:2001010.
5. CHEUNG EW, ZACHARIAH P, GORELIK M *et al*. Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*, 2020;324:294-296.
6. KONÉ-PAUT I, CIMAZ R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? *RMD Open*, 2020;6:e001333.
7. www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/surveillance-nationale-des-cas-de-syndrome-inflammatoire-multi-systemique-pediatrique-pims
8. RADIA T, WILLIAMS N, AGRAWAL P *et al*. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*, 2021;38:51-57.
9. ESTEVE-SOLE A, ANTON UJ, PINO-RAMIREZ RM *et al*. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19 related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*, 2021;131:e144554.
10. MOREEWS M, LE GOUGE K, KHALDI-PLASSART S *et al*. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Sci Immunol*, 2021;6:eabh1516.
11. PORRITT RA, PASCHOLD L, NOVAL RIVAS M *et al*. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*, 2021;131:e146614.
12. World Health Organisation. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/ Multisystem_Syndrome_Children/2020.

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

Les cas de PIMS doivent être déclarés à Santé publique France.

voozanoo.santepubliquefrance.fr/1851260971/scripts/aindex.php

Login : déclarant/MDP : covid19

La cohorte JIR recueille les données longitudinales de ces patients, contact : nassima.matsa@aphp.fr

I Revues générales

Protéines du lait de vache : comment les réintroduire en pratique de ville ?

RÉSUMÉ : Devant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) confirmée et traitée par un régime d'exclusion adapté, les questions suivantes vont se poser à plus ou moins long terme : quand, où, comment et par qui une réintroduction (très attendue par les parents) peut-elle être effectuée ? Les prises en charge proposées actuellement sont adaptées à la diversité des tableaux cliniques de l'APLV. Des procédures peuvent être mises en place en pratique libérale dans certaines formes ou initiées et accompagnées dans d'autres.



J. VALLETEAU DE MOULLIAC
Pédiatre, PARIS.

L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) est fréquente dans la première année de la vie (2 à 3 %). Elle se manifeste le plus souvent avant 6 mois, rarement après 12 mois. L'évolution est favorable vers la guérison dans la très grande majorité des cas. Quand le diagnostic a été dûment authentifié et l'APLV classée dans une de ses différentes formes – IgE-médiée, non IgE-médiée (ou retardée : 60 % des APLV) ou mixte, sévère ou non sévère –, un régime d'exclusion adapté et bien contrôlé a été institué. Alors va se poser à plus ou moins long terme la question de la réintroduction des protéines de lait de vache, très attendue par les parents pour des raisons évidentes de facilités nutritionnelles. Mais elle est problématique pour le médecin de l'enfant qui doit choisir par qui, où, quand et comment la réaliser sans lui faire encourir le moindre risque de réactions graves.

Toutes les formes d'APLV n'imposent pas les mêmes critères de réintroduction du lait et la prise en charge doit être adaptée à chaque tableau clinique. Dans des cas particuliers d'allergie persistante, certains enfants peuvent bénéficier d'une réintroduction spécifique nommée immunothérapie orale aux protéines du lait de vache (ITO aux PLV), qui sera initiée bien sûr par le spécialiste dans des cas très précis mais que le prati-

cien peut être amené à accompagner au cabinet.

La facilité serait de confier cette réintroduction au spécialiste souvent déjà envahi et dont les délais de consultation ou d'hospitalisation de jour peuvent être très longs. Mais ce n'est pas toujours indispensable. Dans quelles situations le médecin de l'enfant peut-il donc envisager de réaliser lui-même cette réintroduction du lait ?

Les APLV non IgE-médiées, surtout les formes légères à modérées, sont très souvent compatibles avec une réintroduction ambulatoire des PLV (tableau I)

1. APLV non IgE-médiées légères à modérées : les plus propices [2-5]

Il faut maintenir le régime d'exclusion pendant 4 à 6 mois puis proposer un test de réintroduction. Auparavant, il est nécessaire de rechercher si une prise accidentelle aurait pu conduire à des symptômes évocateurs d'un passage à une allergie IgE-médiée (qui apparaît dans 10 à 15 % des cas environ, surtout si l'exclusion est prolongée), sinon le rechercher systématiquement par un *prick test* et/ou un dosage des IgE



STOPPER plus rapidement les symptômes de l'APLV* et **RÉDUIRE** le risque de futures manifestations allergiques



Les nourrissons allergiques aux Protéines de Lait de Vache (APLV) sont jusqu'à 4 fois plus susceptibles de développer de futures manifestations allergiques¹.

Il est scientifiquement prouvé que Nutramigen LGG® accélère l'acquisition de la tolérance aux protéines de lait de vache et réduit l'incidence des manifestations allergiques ultérieures ^{2,3}.

APLV = Allergie aux Protéines de Lait de Vache. LGG® = Lactobacillus Rhamnosus GG. *Par rapport aux formules à base d'un hydrolysat poussé de protéines (EHF) sans LGG®.

Références

1. Boyce JA et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58.
2. Berni Canani R et al. *Clin Immunol*. 2017;139(6):1906-1913.
3. Nocerino R et al. *J Pediatr*. 2021; Jan:S0022-3476(21)00093-7.
4. Nermes M et al. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:370-377.

AVIS IMPORTANT : l'allaitement maternel constitue la meilleure alimentation du nourrisson.

Nutramigen® 1, 2 et 3 LGG® sont des Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales et à ce titre, elles doivent être utilisées sous contrôle médical. Ne pas changer la formule sans avis médical. Nutramigen® 1, 2 et 3 LGG® sont pris en charge dans le cadre de l'allergie aux protéines du lait de vache. (Arrêté du 21/10/16 ; Avis tarif du 21/10/16). Code LPPR 6146348 Tarif LPPR 12,96€ - PLV 20,46€. *Marque déposée de Mead Johnson Nutrition. © 2022 Reckitt Benckiser France. LGG® est une marque déposée de Chr. Hansen A/S. Mars 2022. RB-M-96909

Revue générale

Allergie non IgE-médiée modérée	Allergie non IgE-médiée sévère
Habituellement 2-72 heures après l'ingestion des PLV (biberon ou <i>via</i> le lait de mère)	Habituellement 2-72 heures après l'ingestion des PLV (biberon ou <i>via</i> le lait de mère)
Généralement plusieurs signes sont présents	Un ou plusieurs de ces signes d'expression sévère persistent malgré un traitement symptomatique
La résistance des signes au traitement symptomatique, notamment de l'eczéma ou du reflux gastro-œsophagien, renforce la probabilité de l'allergie	
Signes gastro-intestinaux : ● "coliques" ● reflux ● refus ou aversion de l'aliment ● selles molles et fréquentes ● constipation ● inconfort abdominal, flatulences ● sang ou mucus dans les selles chez un enfant bien portant	Signes gastro-intestinaux : ● mauvaise prise de poids ● diarrhée ● vomissements ● douleurs abdominales (chez un enfant en âge de s'exprimer) ● refus ou aversion de l'aliment ● sang ou mucus dans les selles ● selles irrégulières et inconfortables
Signes cutanés : ● prurit ● rashes non spécifiques ● eczéma	Signe cutané : ● eczéma sévère (SCORAD > 40) résistant à un traitement adapté
Le diagnostic repose sur l'exclusion des PLV, l'amélioration nette et la réapparition des symptômes lors d'une réintroduction à domicile 2 à 4 semaines plus tard	Le diagnostic repose sur l'exclusion des protéines de lait de vache sans réintroduction à 1 mois mais après le délai prévisible de guérison

Tableau 1 : Présentation clinique des APLV non IgE-médiées et diagnostic (d'après [1, 2]).

spécifiques du lait de vache. Cela nécessitera un avis spécialisé et la pratique d'un test de provocation orale (TPO) en milieu hospitalier.

L'absence de conversion autorise alors la réintroduction progressive au domicile.

>>> Focus sur la proctocolite allergique

Elle nécessite les mêmes précautions que la forme légère ou modérée pour la réintroduction des PLV, qui peut cependant être proposée plus tôt, dès l'âge de 4 mois ou 2 mois après les premiers symptômes, car la tolérance aux protéines du lait est acquise plus rapidement que dans les autres formes d'APLV. Le risque de passage à une forme IgE-médiée est quasi nul.

Il faut rappeler que cette forme rare d'APLV non IgE-médiée se manifeste par du sang rouge associé à des glaires

voire des selles diarrhéiques persistant au-delà de 4 jours chez un petit nourrisson (moins de 6 mois) exclusivement allaité ou nourri avec un lait infantile et en parfait état général. Le test de réintroduction, qui doit être pratiqué 2 à 4 semaines après le début de l'exclusion, ne confirme le diagnostic que dans moins d'un tiers des cas [6].

2. APLV non IgE-médiée sévère (entéropathie sévère par exemple) [2, 4, 5]

Il faut attendre l'âge de 9 à 12 mois – au moins 6 mois d'exclusion des PLV – avant de tenter leur réintroduction, avec les mêmes précautions de recherche de passage à une forme IgE-médiée. On peut réduire cette durée si on découvre qu'une prise accidentelle n'a provoqué aucune réaction. Les modalités de cette réintroduction sont à discuter au cas par

cas avec un allergologue ou un centre spécialisé.

>>> Focus sur le SEIPA aux PLV [2-4]

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) est une forme clinique "à part" au sein des APLV non IgE-médiées, car la symptomatologie aiguë peut être sévère. Le régime d'exclusion doit être maintenu jusqu'à 18-24 mois d'âge, durée qui pourrait être raccourcie en cas de prise accidentelle sans réaction. Cependant, cette réintroduction ne peut pas être pratiquée en ambulatoire. Les modalités de TPO sont spécifiques au SEIPA et, si le TPO est positif, le régime d'exclusion est poursuivi encore 6 à 12 mois avant un nouveau TPO. De plus, certaines formes de SEIPA sont mixtes avec sensibilisation IgE-médiée. La réintroduction des PLV dans le SEIPA ne doit pas être initiée en ambulatoire (**tableau II**).

3. Comment réintroduire les protéines du lait de vache dans les formes retardées non sévères ? [2, 7]

Il n'existe aucun protocole qui fasse l'unanimité. Il faut cependant que cette réintroduction soit progressive. Les quantités de protéines du lait de vache sont augmentées par paliers : réintroduites trop rapidement, elles peuvent être mal supportées (troubles digestifs) et conduire les parents à interrompre trop précocement le processus. De plus, le nourrisson habitué au goût de son hydrolysate pourrait refuser celui du lait infantile.

On démarre par du lait cuit dont les protéines (modifiées dans leur conformation par la cuisson) sont moins allergisantes, en allant du lait le plus cuit (biscuits) au beurre puis au lait fermenté et au dessert lacté (yaourts) et enfin au lait cru, ce qui permet de vérifier l'acquisition de la tolérance alimentaire des différentes formes et quantités de lait, sur une durée moyenne de 4 à 6 semaines. L'adhésion des parents disposant des informations nécessaires fixant l'étalement de la

Critères diagnostiques du SEIPA aigu (1 critère majeur et ≥ 3 critères mineurs)	Critères diagnostiques du SEIPA chronique
Critère majeur : Vomissements répétés survenant 1 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment suspect en l'absence de signe cutané ou respiratoire évocateur d'allergie IgE-médiée Critères mineurs : 1. ≥ 2 épisodes de vomissements répétés après la reprise de l'aliment suspect 2. vomissements répétés 1-4 heures après l'ingestion d'un autre aliment 3. léthargie lors d'une réaction 4. pâleur marquée lors d'une réaction 5. consultation d'urgence lors d'une réaction 6. perfusion IV lors d'une réaction 7. diarrhée dans les 24 heures (habituellement 5-10 h) 8. hypotension 9. hypothermie Si un seul épisode est survenu, un TPO est souvent nécessaire tant les gastro-entérites sont fréquentes dans cette tranche d'âge. Un épisode aigu de SEIPA est résolutif en quelques heures, beaucoup plus rapidement qu'une gastro-entérite. Une fois l'aliment suspect éliminé, le patient doit être asymptomatique et avoir une croissance normale. Un épisode de SEIPA aigu ne doit pas être confondu avec une anaphylaxie et ne doit pas être traité par adrénaline mais par un remplissage vasculaire avant tout.	● Vomissements et diarrhées répétés et progressifs, observés avec un aliment de consommation courante comme le lait ● Déshydratation et acidose métabolique possibles dans les formes sévères ● Résolution des signes en quelques jours de régime d'exclusion ● Réapparition des signes lors de la réintroduction En cas de doute diagnostique, un TPO peut être proposé selon les modalités propres au SEIPA.

Tableau II : Présentation clinique des SEIPA et diagnostic (d'après [2, 3]).

réintroduction est nécessaire : document écrit, bien expliqué et compris. On privilégie les repas pris à la maison, en accord avec un éventuel projet d'accueil individualisé (PAI) destiné à la collectivité. Une trousse d'urgence (limitée à un antihistaminique) est une sécurité non indispensable dans ces formes.

Les parents doivent être informés de la survenue potentielle de symptômes (plusieurs jours ou semaines après) pouvant indiquer un échec de la réintroduction. Ces symptômes sont surtout digestifs : reflux gastro-œsophagien, troubles du transit (surtout diarrhée), douleurs abdominales, diminution de l'appétit entraînant parfois irritabilité, inconfort, pleurs voire troubles du sommeil. En cas de réaction modérée, il est préférable de ne pas arrêter mais de diminuer la dose ou de revenir à l'étape précédente, puis de reprendre à distance plus progressive-ment [8]. Dans certains cas, une formule sans lactose peut être prescrite en cas de troubles digestifs liés à une possible intolérance transitoire au lactose secondaire à l'éviction prolongée.

Attention au dégoût parfois prolongé que peuvent présenter ces enfants pour le lait de vache et ses produits dérivés qui pourrait conduire à des carences surtout cal-

ciques, dont la couverture doit être assurée en les encourageant à consommer des aliments riches en calcium pendant cette période critique [8] (**tableau III** et **fig. 1**).

1^{re} semaine Lait de vache cuit	Biscuits industriels ● Véritable Petit Beurre LU (= 1,4 mL de lait) ¼ puis ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours Écraser les biscuits chez les plus petits
2^e et 3^e semaines Lait de vache fermenté (en plus éventuellement du lait cuit)	● Kiri (= 56 mL de lait) ● Petit Filou Tub's (= 84 mL de lait) ● Yaourt nature (= 150 mL de lait) ¼ puis ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours ½ puis 1 entier par paliers de 2 jours
4^e et 5^e semaines Lait de vache cru liquide (en plus éventuellement du lait fermenté mais à un autre repas)	Avec le lait infantile adapté à l'âge 1. Nourrisson Substitution d'1 cuillère mesure puis 2 puis 3 par biberon par paliers de 1 à 3 selon la tolérance jusqu'au remplacement complet mais uniquement à domicile 2. Enfant plus âgé Substitution ¼ puis ½ puis ¾ puis complet

Tableau III : Proposition de protocole de réintroduction des PLV dans les formes légères ou modérées non IgE-médiées chez un enfant diversifié (d'après [7]). Toutes les échelles d'équivalence en protéines du lait de vache à moduler en fonction de la cuisson se trouvent dans l'article de Bidat *et al.* [2].

Revue générale

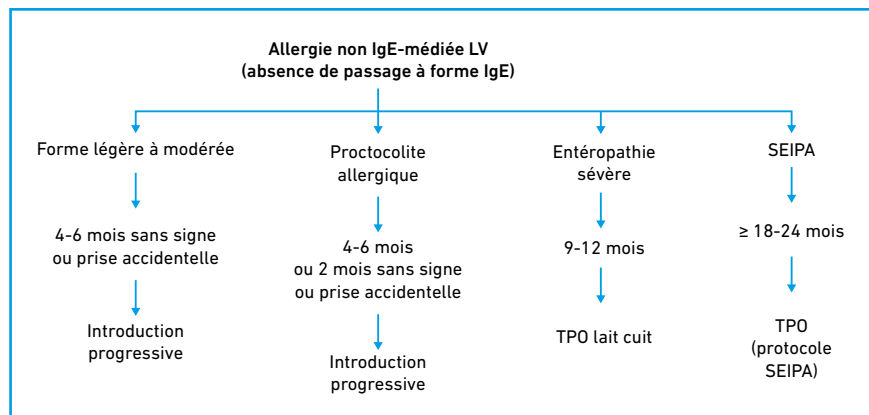


Fig. 1 : Réintroduction des PVL lors d'une allergie non IgE-médiée.

Les APLV IgE-médiées nécessitent plus de réserves, de précautions et d'avis spécialisés voire hospitaliers en raison du risque d'accidents aigus [2, 4, 5] (tableau IV)

1. Évolution après le régime d'éviction

Une APLV IgE-médiée authentique nécessite un régime d'éviction pour au moins 6 mois et jusqu'au moins 9-12 mois d'âge : la guérison est plus lente mais se fera dans 70 à 80 % des cas avant 3 ans. Le médecin de l'enfant se retrouve alors devant 2 situations.

>>> Pendant 6 mois, aucun accident allergique, aucune prise accidentelle sans réaction, le praticien prescrit alors un dosage des IgE spécifiques et/ou un *prick test* et l'attitude dépendra de leur évolution.

Quand l'évolution est très favorable, (décroissance de plus de 50 % des taux d'IgE), il faut alors programmer un TPO au lait cru en milieu hospitalier. Si la réponse est négative, une réintroduction progressive mais rapide est envisageable (éventuellement à domicile), notamment quand les signes cliniques initiaux n'étaient pas sévères. Si la réponse est positive, en fonction de l'âge, de la dose de lait réactogène et des manifestations apparues, l'allergologue

peut envisager tout de même un début de réintroduction en débutant à une dose de lait de cuisson et/ou de quantité inférieure à la dose réactogène du TPO ou faire une progression par paliers en milieu hospitalier sous contrôle spécialisé, et ce d'autant que l'APLV a été révélée par une anaphylaxie ou que l'on apprend une prise accidentelle de lait cru réactogène.

Quand l'évolution n'est pas favorable (IgE spécifiques > 5 kUa/L à 1 an et taux persistant élevé des IgE caséine), il faut alors renoncer à tout TPO et réévaluer la situation 6 mois plus tard, surtout si le nourrisson n'a que 12-18 mois. Un TPO au lait cuit pourra alors être envisagé en sachant que, déjà, la répétition de consommation de cette quantité de lait connue, même sans progression, améliorerait la qualité de vie et pourrait accélérer la guérison.

Pour les enfants plus âgés (situation rare), si l'évolution reste défavorable, la prise en charge ne peut être que spécialisée avec discussion au cas par cas d'une ITO parfaitement maîtrisée.

>>> Il y a une notion d'une prise accidentelle sans aucune réaction pour une dose de lait connue : ce n'est qu'après avis spécialisé qu'on peut envisager, en lien avec un allergologue, une ITO en fonction des *prick tests* et/ou IgE spécifiques. En sachant que, déjà, la répétition de consommation de cette quantité

Allergie IgE-médiée non sévère	Allergie IgE-médiée sévère Anaphylaxie : apparition immédiate après ingestion
Habituellement dans les minutes après l'ingestion des PLV (parfois jusqu'à 2 heures après l'ingestion d'un biberon ou <i>via</i> le lait de mère)	Signes cutanés : ● érythème, urticaire, angioœdème
Signes cutanés : ● prurit, rash érythémateux, urticaire localisée ● angio-œdème sans signe respiratoire	Et/ou respiratoires : ● crise d'asthme ● dyspnée laryngée ● difficultés à parler ● œdème de luette
Signes gastro-intestinaux : ● douleurs abdominales légères et résolutives (chez un enfant en âge de s'exprimer) ● nausée, vomissement isolé ● diarrhée	Et/ou digestifs : ● douleurs abdominales ● vomissements répétés
Signes ORL et ophtalmologiques : ● rhinite aiguë ● conjonctivite	Et/ou cardiovasculaires : ● Malaise ● troubles hémodynamiques, troubles du rythme, hypotension artérielle, collapsus
	Le diagnostic repose sur les <i>prick tests</i> au lait de vache et les IgE spécifiques au lait de vache. S'il y a discordance entre la clinique et les tests, il faut réaliser un TPO en milieu hospitalier

Tableau IV : Présentation clinique des APLV IgE-médiées et diagnostic (d'après [1, 2]).

de lait connue, même sans progression, améliorerait la qualité de vie et pourrait accélérer la guérison.

2. Réintroduction des PLV dans ces formes

Elle doit donc être initiée par le spécialiste allergologue libéral ou hospitalier avec un protocole établi. Le praticien de ville s'assurera, en coopération avec le spécialiste, de la bonne compliance et du respect des consignes en surveillant la tolérance, la croissance et, entre autres, les difficultés qui peuvent émailler cette réintroduction comme après toute exclusion prolongée : goût, néophobie, évitement alimentaire, anxiété parentale ressentie par l'enfant... Il semble en effet que les régimes d'exclusion en bas âge puissent avoir des effets persistants à long terme sur les troubles alimentaires.

Quoiqu'il en soit, la réintroduction doit être faite par les parents en leur présence et sous leur surveillance pendant au moins les 2 heures qui suivent la prise. L'aliment ne doit pas être donné le soir avant le coucher ou avant le départ en collectivité. Une trousse d'urgence comportant au moins un antihistaminique et un auto-injecteur d'adrénaline en cas d'antécédent d'anaphylaxie est nécessaire.

Il faut rappeler que, quelle que soit la forme d'APLV, la **diversification** doit être effectuée selon les recommandations, en évitant bien sûr toute source d'apport de PLV.

3. Immunothérapie orale [2, 9, 10]

Le médecin de ville peut être amené à accompagner un enfant dont la réintroduction des PLV repose sur une ITO (anciennement désensibilisation), qui reste un domaine très spécialisé et décidé dans des circonstances précises avec un protocole très strict. L'ITO est réservée aux enfants dont l'APLV IgE-médiée persiste au-delà des délais habituels de guérison. Plus l'âge avance,

plus le risque d'expositions accidentelles existe, les régimes d'exclusion deviennent plus difficiles à vivre et marginalisent l'enfant dans sa vie sociale (école, cantine, anniversaires). L'ITO permet de faciliter la vie sociale et d'acquérir une tolérance pour les petites doses, ce qui peut être un élément protecteur. Cela nécessite une motivation et une adhésion parfaite et réfléchie de la famille et de l'enfant selon son âge, donc de nombreuses consultations.

Il s'agit de réaliser une augmentation progressive par voie orale quotidienne et par paliers de doses de lait cuit dans un premier temps, jusqu'à une dose d'entretien tolérée poursuivie parfois des années. Initialement proposée selon les recommandations européennes à partir de 4 à 5 ans, elle est proposée en France plus tôt pour ne pas se heurter au vécu des familles.

L'ITO repose sur la pratique d'un TPO hospitalier pour déterminer la dose maximale non réactogène. Si cette dose est "significative" (définition ambiguë), alors l'ITO peut être envisagée en ville par des praticiens expérimentés, disponibles et en étroite relation avec le médecin de l'enfant s'il l'accepte. Il doit alors être parfaitement informé de la technique, des conditions de réalisation,

POINTS FORTS

- La réintroduction des protéines du lait de vache après un régime d'exclusion est souvent très attendue par les parents et ne doit pas être retardée.
- Elle dépend de nombreux facteurs dont l'âge, le type d'allergie, la notion ou non d'une prise accidentelle.
- En pratique de ville, on peut envisager la réintroduction progressive des PLV dans les formes non IgE-médiées légères ou modérées selon un protocole préétabli, après avoir contrôlé le non-passage à une forme IgE-médiée.
- Dans les autres formes, mieux vaut s'entourer d'un avis spécialisé, libéral ou hospitalier, pour accompagner la réintroduction dans les meilleures conditions.

des risques liés aux cofacteurs pouvant modifier la dose réactogène (épisode fébrile, stress, effort). La famille doit bien connaître les modalités de gestion d'une réaction allergique, dont le maniement de l'auto-injecteur d'adrénaline.

L'ITO n'est donc pas recommandée dans une utilisation clinique de routine.

■ Conclusion

La réintroduction des protéines du lait de vache chez un enfant dépend de nombreux facteurs :

- le type d'allergie IgE ou non IgE-médiée, sévère ou non sévère ;
- l'âge ;
- l'évolution des tests cutanés et/ou IgE spécifiques (IgE-médiées) ;
- la notion d'une prise accidentelle de lait (souvent non avouée) et de sa conséquence (IgE-médiées) ;
- le souhait de la famille ;
- la capacité des parents à mener le protocole de réintroduction.

Si, en pratique de ville, la réintroduction des PLV est parfaitement réalisable dans les formes non IgE-médiées modérées ou légères, dans les autres formes, cela nécessite plus de précautions, de réserves, de collaboration avec le

Revue générale

spécialiste libéral ou hospitalier, à qui il vaut mieux laisser l'initiative puis l'accompagner, notamment dans les formes IgE-médiées sévères, les SEIPA ou si une ITO est envisagée.

BIBLIOGRAPHIE

1. VENTER C, BROWN T, MEYER R *et al.* Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*, 2017;7:26.
2. BIDAT E, DESCHILDRE A, LEMOINE A *et al.* Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. *Rev Fr Allergol*, 2020;59:41-53.
3. NOWAK-WĘGRZYN A, CHEHADE M, GROETCH ME *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1111-1126.
4. GARCETTE K. Réintroduction des protéines du lait de vache. Pas à Pas en Pédiatrie, 2017. pap-pediatrie.fr/allergo-pneumo/reintroduction-des-prot-eines-de-lait-de-vache (consulté le 4 novembre 2018).
5. LIFSCHITZ C, SZAJEWSKA H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*, 2015;174:141-150.
6. LEMOINE A, TOUNIAN P. Pourquoi les rectorragies du nouveau-né et du jeune nourrisson révèlent rarement une allergie aux protéines de lait de vache. *Réalités Pédiatriques*, 2019;229:41-44.
7. BENOIST G. Comment réintroduire les protéines du lait de vache en pratique de ville ? *Réalités Pédiatriques*, 2020;244:24-25.
8. GANOUSSE S. Réintroduction des protéines du lait de vache. In: BOURRILLON A, BENOIST G, CHABROL B *et al.* *Pédiatrie pour le praticien*. Elsevier Masson, 2020.
9. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.
10. POUESSEL G, MIAUX C. Induction de tolérance alimentaire orale : pourquoi, pour qui, quand et comment ? *Réalités Pédiatriques*, 2020;244:12-14.

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

Revue générale

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant

RÉSUMÉ : La dermatite atopique est une maladie fréquente chez l'enfant qui s'accompagne d'un impact majeur sur la qualité de vie des patients et de leur famille. Les patients sont souvent insuffisamment traités en raison de croyances qui perturbent l'adhésion thérapeutique. Le traitement de base repose sur les soins locaux : dermocorticoïdes et émollients. La prise en charge globale d'un patient atteint de dermatite atopique et de sa famille devrait intégrer une éducation thérapeutique. Les traitements systémiques immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate) sont exceptionnellement utilisés chez l'enfant (hors AMM). Le dupilumab est la première biothérapie à avoir l'AMM dans la dermatite atopique à partir de 6 ans.



A. LASEK-DURIEZ

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
Université Catholique de LILLE.

La dermatite atopique (DA) est une maladie multifactorielle fréquente chez l'enfant liée à l'intrication de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques. L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et de leur famille lié au prurit et aux troubles du sommeil est sous-estimé. Les patients atteints de DA sont souvent insuffisamment traités. Pourtant, il existe de nombreuses recommandations nationales et européennes (*fig. 1*) [1]. Les causes d'échec du traitement de la DA sont liées aux croyances des patients et de leur entourage (corticophobie, rôle des fac-

teurs allergiques, la DA se transforme en asthme) perturbant l'adhésion thérapeutique, surtout si les soins sont complexes.

Les traitements locaux sont la base de la prise en charge de la DA de l'enfant

L'objectif du traitement est, d'une part, d'obtenir rapidement une rémission grâce à un traitement d'attaque et, d'autre part, de maintenir cette rémission au long cours grâce à un traitement d'entretien.

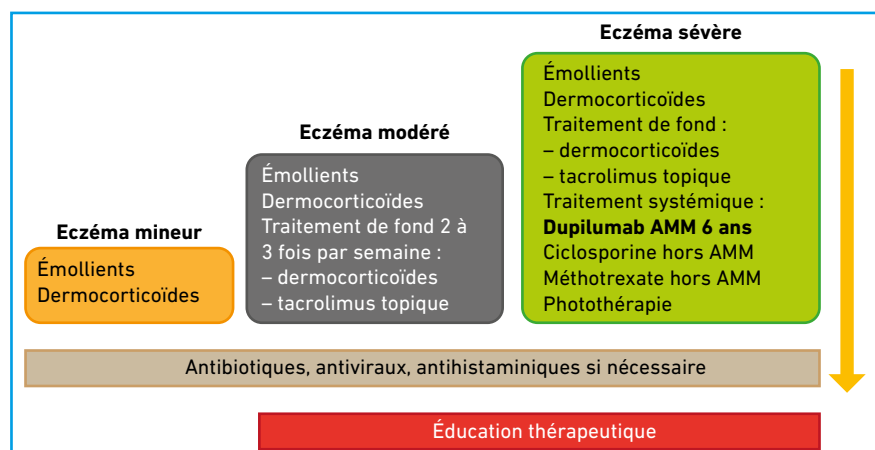


Fig. 1 : Stratégie thérapeutique de la DA selon les recommandations.

I Revues générales

>>> Les dermocorticoïdes sont utilisés en première intention en traitement d'attaque de la dermatite atopique (tous les jours jusqu'à la rémission) et en traitement d'entretien. En cas de poussée, ils sont appliqués 1 fois par jour, en couche suffisante, sur les plaques d'eczéma jusqu'à disparition complète des lésions. Une forme pommade sera préférentiellement utilisée sur les lésions excoriées afin d'éviter les picotements. La quantité nécessaire est celle qui permet d'obtenir une rémission rapide. Le traitement préventif peut être utilisé de façon intermittente (1 à 2 fois/semaine) sur les zones habituellement atteintes, en prévention des poussées. Le risque d'effets systémiques est très faible.

>>> En seconde intention, le tacrolimus topique à 0,03 ou 0,1 % est utilisé après l'âge de 2 ans, plus volontiers sur le visage et les plis, en traitement d'attaque et d'entretien. La prescription est réservée aux pédiatres et aux dermatologues. 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 de 7 954 patients atteints de dermatite atopique traitée par tacrolimus topique pendant 10 ans de suivi. Aucun lymphome n'est survenu. Le tacrolimus topique n'augmente pas le risque de cancer à long terme chez les enfants atteints de DA [2].

>>> Les émollissants améliorent les signes fonctionnels dus à la sécheresse cutanée et certains d'entre eux restaurent transitoirement la fonction barrière cutanée. Quelques études de faible effectif semblent montrer un effet d'épargne

des dermocorticoïdes et un effet de prévention secondaire des poussées [3]. L'utilisation des émollissants est recommandée dès les premiers symptômes de sécheresse cutanée et en traitement de fond. Cependant, les émollissants sont mal tolérés en période de poussée inflammatoire et il est recommandé d'interrompre leur utilisation pendant la poussée. Plusieurs galéniques sont disponibles et sont à adapter aux préférences du patient (crème, baume, *cold cream*, cérat). Un émolliant adapté est un émolliant qui ne pique pas et qui est agréable à appliquer. Il faut privilégier les produits sans parfum et sans conservateur afin d'éviter les sensibilisations de contact.

■ L'éducation thérapeutique

La prise en charge globale d'un patient atteint de DA et de sa famille devrait intégrer une éducation thérapeutique (ETP). L'éducation thérapeutique a pour objectif d'apprendre au patient à vivre de manière optimale avec une maladie chronique. C'est un processus intégré au soin, adapté aux demandes du patient, qui comprend un ensemble d'informations et de techniques d'apprentissage réalisées avec un soignant au cours de séances individuelles ou collectives. L'ETP a pour conséquence d'autonomiser la famille et/ou le patient, de lutter contre la corticophobie et d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Elle peut être mise en place en médecine libérale [4].

■ Mauvaise adhésion au traitement [5]

La mauvaise adhésion au traitement est fréquente chez l'enfant qui refuse de mettre sa crème car elle le pique et qui va s'enfuir au moment des soins. Les parents finissent par abandonner. Pour favoriser l'adhésion, il faut prescrire un traitement simple, rapidement efficace et comportant une galénique adaptée (par exemple une pommade qui ne piquera pas, une seule classe de

dermocorticoïdes pour le corps et le visage). La démonstration de l'application de la crème prescrite sur l'enfant au moment de la consultation accroît l'adhésion : cela permet aux parents de voir quelle quantité appliquer et à quel endroit. La remise d'un plan d'action personnalisé ou un suivi fréquent en consultation favorisent également l'adhésion. Dans certains cas, il est parfois nécessaire de faire appel à une infirmière à domicile pour effectuer le traitement 3 fois par semaine afin de limiter les conflits familiaux. Il existe des techniques de soins telles que le *wet wrapping* [6] et l'application de dermocorticoïdes en occlusif qui peuvent être utilisées pour favoriser l'adhésion.

■ La corticophobie

Une des peurs les plus répandues parmi les patients, les parents et certains professionnels de la santé est la corticophobie. La crainte principale, en grande partie irraisonnée, concerne les effets secondaires locaux et systémiques associés à l'application régulière de cortisone. Une non-adhésion aux soins liée à ces thérapies a été rapportée chez 36 % des patients. Bien que certains parents ne soient pas contre les dermocorticoïdes et qu'ils soient convaincus de leur efficacité, ils en limitent souvent l'utilisation [7]. Voici par exemple quelques phrases clés permettant de lutter contre la corticophobie : "*L'inflammation doit être traitée précocement*", "*Les risques sont évalués et limités*", "*Les dermocorticoïdes sont différents des corticoïdes systémiques*"...

■ Évaluation de la gravité de la dermatite atopique et de la qualité de vie

Les scores de sévérité de la DA (SCORAD, EASI, IGA) et des scores de qualité de vie (FDLQI, CDLQI) sont souvent utilisés dans le cadre d'études cliniques ou avant de prescrire un traitement systémique. Le plus important est d'évaluer

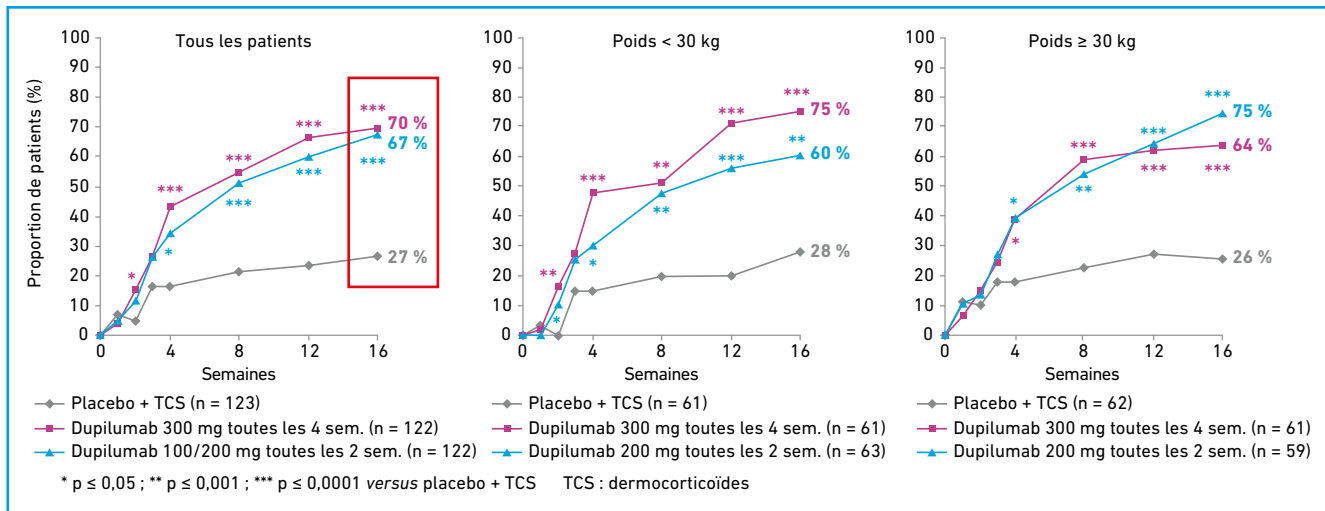


Fig. 2 : Résultats des essais de phase III dupilumab vs placebo chez l'enfant de 6 à 12 ans.

le retentissement des troubles du sommeil (0-10), du prurit (0-10), de la vie familiale et des apprentissages. Le score ADCT permet d'évaluer le contrôle de la maladie en 6 questions mais il reste peu adapté à l'enfant.

■ Les traitements systémiques

>>> **Les traitements immunosuppresseurs** (ciclosporine, méthotrexate) sont parfois utilisés chez l'enfant. Leur prescription est hors AMM. Si malgré un traitement topique adéquat et bien conduit la réponse thérapeutique s'avère insuffisante, un traitement systémique doit être discuté. Il n'existe pas de consensus sur l'algorithme thérapeutique de ces traitements. Une enquête menée en Amérique du Nord, la PeDRA TREAT survey, interrogeant 133 membres de la Société de dermatologie pédiatrique, a montré que les traitements systémiques de première ligne les plus fréquemment utilisés chez l'enfant étaient la ciclosporine (45,2 %) et le méthotrexate (29,6 %) [8]. Ces traitements systémiques sont utilisés à court terme avec une efficacité variant de 60 % pour la ciclosporine [9] à 70 % pour le méthotrexate. Une surveillance clinique et biologique rapprochée est nécessaire. Leur toxicité organique et leurs potentiels effets indésirables sont des facteurs

limitant leur utilisation mais qui peuvent faire passer un cap dans certains cas.

>>> **Le dupilumab** est la première biothérapie à avoir l'AMM dans la dermatite atopique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant les interleukines (IL) 4 et 13 ayant l'AMM et remboursé en France chez l'enfant de plus de 6 ans. Contrairement à l'adulte, le dupilumab est indiqué chez l'enfant et l'adolescent en cas d'échec des traitements topiques. La prescription chez l'enfant ne nécessite pas un échec ou une contre-indication à la ciclosporine, le dupilumab peut donc être prescrit en première ligne de traitement systémique chez l'enfant.

Les données de l'étude évaluant l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez

l'enfant ont été publiées en 2020 [10]. 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 de 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 présentant une amélioration de 75 % de leur score EASI (fig. 2). Les figures 3 et 4 illustrent cette efficacité.



Fig. 3 : Efficacité à 3 mois du dupilumab chez une fillette de 6 ans.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le traitement de la DA de l'enfant repose sur les dermocorticoïdes et les émollients.
- L'éducation thérapeutique a une place majeure dans la prise en charge afin d'améliorer l'adhésion et de lutter contre la corticophobie.
- Il faut savoir mettre en route une biothérapie par dupilumab en cas de DA sévère résistante aux soins locaux bien conduits.



Fig. 4 : Efficacité à 4 mois du dupilumab chez un garçon de 8 ans.



Fig. 5 : Conjonctivite sous dupilumab chez un garçon de 10 ans.



Fig. 6 : Poussée paradoxale péri-buccale sous dupilumab chez un garçon de 6 ans.

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 du dupilumab par administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique.

Concernant les effets indésirables, des conjonctivites (**fig. 5**) et des réactions au point d'injection étaient constatées de manière attendue [1]. D'autres effets secondaires ont également été décrits comme les poussées paradoxales tête et cou (**fig. 6**) [11]. En pratique, les enfants se plaignaient surtout de douleurs à l'injection. Certains enfants voulaient arrêter le traitement pour cette raison, malgré l'efficacité de ce dernier.

Avant de débiter le dupilumab, nous préconisons la réalisation d'un bilan préthérapeutique comprenant une NFS (éosinophiles), un bilan hépatique et rénal, des sérologies virales VIH, VHB, VHC, VZV, une recherche de parasitose si retour de voyage ou éosinophilie > 1500/mm³.

Le dupilumab n'est pas un immunosuppresseur, il faut cependant vérifier le statut vaccinal dans le carnet de santé. Les vaccins vivants (ROR, fièvre jaune, varicelle, zona) nécessitent un arrêt de traitement de 10 semaines.

Le dupilumab est prescrit sur une ordonnance de médicaments d'exception avec initiation hospitalière et le renouvellement en ville est possible. Il est disponible en pharmacie de ville.

La posologie varie en fonction du poids (**tableau 1**).

Un développement du dupilumab chez l'enfant de 2 à 6 ans est en cours.

Molécules en phase d'évaluation chez l'enfant

Des inhibiteurs de la phosphodiésterase 4 ciblent une autre anomalie de l'atopie : le déficit cellulaire en AMP cyclique. Un inhibiteur topique (le crisaborole 2 % crème) est commercialisé dans certains pays.

Certains inhibiteurs de JAK ont fait l'objet d'études qui sont en cours chez l'ado-

I Revues générales

Allergies au miel et aux produits de la ruche

RÉSUMÉ : Même si elle est peu commune compte tenu de l'importance de la consommation mondiale de miel, l'allergie alimentaire au miel mérite d'être connue, en particulier si le patient est allergique au pollen des fleurs butinées (Composées, Astéracées, Graminées, certains arbres). Les symptômes sont variés : syndrome d'allergie orale, troubles digestifs, urticaire de contact, angio-œdème, asthme, urticaire généralisée, anaphylaxie. Le diagnostic est facile devant les éléments de l'anamnèse, les tests cutanés et le dosage des IgE sériques spécifiques.

L'allergie à la gelée royale est surtout connue en Asie où sa consommation est fréquente car on lui attribue des vertus médicinales : ses symptômes sont souvent sévères. Très peu de cas d'allergies aux autres produits de la ruche (propolis, pelotes de pollen, rayons de miel) ont été décrits. Des cas de dermatoses de contact professionnelles à la propolis sont connus. La consommation de larves de faux bourdons représente une nouvelle cause d'allergie alimentaire associée à l'entomophagie.



G. DUTAU
Allergologue-pneumologue-pédiatre.

L'engouement pour les aliments diététiques et les compléments alimentaires augmente de façon régulière. Le miel est un produit savoureux, consommé de tout temps et sous diverses formes, seul ou entrant dans la composition de nombreux aliments, gâteaux et desserts. La consommation des autres produits de la ruche (gelée royale, propolis, pelotes de pollen) suit la même évolution. Au milieu des années 1980, les premiers cas d'allergie alimentaire (AA) au miel ont été observés, puis des allergies aux autres produits de la ruche ont été rapportées. L'objectif de cette revue est de décrire les symptômes, les critères de diagnostic et les facteurs de risque des allergies à ces "produits pourtant naturels"...

■ Allergie au miel

1. Principales caractéristiques du miel

Le miel (angl. : *honey*) est une substance visqueuse, sucrée et parfumée, fabriquée par les abeilles à partir du nectar¹ des fleurs. Les abeilles fécondent les plantes entomophiles en transportant les pollens, dégorgent le miel de leur jabot, puis le stockent dans les alvéoles des rayons² de la ruche. Mélange très complexe, le miel contient du nectar, des pollens, de la propolis, des composés issus des abeilles (enzymes des sécrétions salivaires et pharyngées), des cires, des produits de desquamation, etc. La composition du miel est variable : eau (16-20 %), glucides (75-80 %),

¹ Liquide sucré produit par les fleurs (botanique) et boisson des dieux (mythologie grecque) : "Sur douze trônes d'or que Vulcain cisela,/À la table où jamais on ne se rassasie,/Ils buvaient le nectar et mangeaient l'ambrosie" (In : Victor Hugo. *La Légende des siècles*. T. 23. Le Satyre, 1859, p. 582). L'ambrosie (de l'adjectif ἀμβρόσιος/ambrosios), à ne pas confondre avec *Ambrosia spp.*, était une substance délicieuse à base de miel qui servait à la nourriture solide des dieux et était censée procurer l'immortalité à ceux qui la consommaient.

² Les abeilles construisent des alvéoles de cire pour stocker le miel, puis elles ferment les alvéoles par un petit opercule de cire. Les rayons de miel sont des morceaux d'alvéoles consommés tels quels.

protéines, oligo-éléments (calcium, cuivre, fer, magnésium, etc.), vitamines (B1, B2, PP, B6, B8), enzymes, substances antibiotiques. Elle varie aussi selon les périodes de l'année et l'emplacement des ruches.

Il existe en France une vingtaine de "crus de miel" selon les plantes butinées : aubépine, acacia, bruyère, châtaignier, chou, colza, eucalyptus, lavande, luzerne, serpolet, pin, sapin, etc. Les miels de grands crus sont dits monofloraux (élaborés à partir d'une seule espèce de fleur) ou polyfloraux (miels de printemps ou d'été). Leurs caractéristiques (couleur, consistance, odeur, saveur) sont variées. À titre d'exemples, le miel de lavande est rosâtre, ambré et très parfumé, le miel de sapin est brun-vert, aromatique et balsamique.

2. Revue de la littérature

Compte tenu de l'importance de la consommation mondiale de miel³, la fréquence de l'allergie au miel est rare. Le nombre annuel des publications indexées sur PubMed avec la requête "allergy to honey" a été de 5 à 10 jusqu'en 2010 puis au-dessus de cette limite par la suite, comme par exemple 17 en 2011, 15 en 2015, 14 en 2017 et 17 en 2019⁴.

Si la possibilité d'AA au miel a été évoquée avant les années 1980, la première publication est due à Bousquet *et al.* [1] chez un apiculteur âgé de 42 ans qui était allergique aux pollens de Composées. Birnbaum *et al.* [2] ont ensuite décrit l'observation d'un homme de 50 ans, sans antécédent atopique personnel ou familial, qui présentait une anaphylaxie après la consommation de miel de tournesol ; toutefois, quelques semaines plus tôt, il avait eu un syndrome d'allergie orale (SAO) au céleri. Par la suite,

des cas isolés et des courtes séries ont été publiés [3-7].

Parmi ces publications, il faut citer le cas de Lombardi *et al.* [5] qui concernait un patient allergique aux pollens d'armoise et la petite série de 5 cas de Karakaya et Kalyoncu [6] où un patient présentait une allergie aux pollens de Graminées (phléole). En outre, entre 1991 et fin 1998, ces derniers auteurs avaient observé 7 cas d'AA au miel parmi 3 810 consultants d'une unité d'allergologie de l'hôpital d'Ankara (Turquie), ce qui représentait une fréquence de l'allergie au miel de 1,8 pour 1 000 consultations [6]. La plupart des patients étaient des adultes. Cette allergie peut parfois survenir dans l'enfance, comme dans la première observation de Karakaya et Kalyoncu [6].

3. Symptômes et diagnostic

Pour estimer la répartition des symptômes, on peut se baser sur l'étude de Bauer *et al.* [4] qui portait sur 23 patients dont les symptômes étaient variés : SAO (52 %), troubles digestifs (17 %), urticaire de contact ou angio-œdème (9 %), asthme (30 %), urticaire généralisée (9 %), anaphylaxie et choc anaphylactique (17 %).

Le diagnostic est basé sur l'histoire clinique, la positivité des *prick tests* (PT) selon la technique du *prick + prick*⁵, alors que la positivité des dosages d'IgE sériques spécifiques (Rast f247) est inconstante. En pratique courante, il est rare d'avoir recours aux tests de provocation par voie orale.

Une sensibilisation ou une allergie aux pollens, en particulier de Composées, est un facteur de risque, surtout si le patient consomme un miel issu des plantes auxquelles il est sensible. Cette notion est

logique car on estime que 10 g de miel contiennent 20 000 à 100 000 grains de pollen [4]. En revanche, l'allergie au venin d'abeille ne semble pas être un facteur de risque d'allergie alimentaire au miel.

Florido-Lopez *et al.* [3] ont étudié 9 patients atteints d'allergies polliniques, avec ou sans asthme, qui avaient développé des réactions généralisées après la consommation de miel. Ils avaient aussi des symptômes allergiques après l'ingestion de tisane de camomille (*Chamaemelum nobile*), plante qui appartient à la famille des Astéracées.

Bauer *et al.* [4] ont étudié l'IgE-réactivité du sérum de 23 patients allergiques au miel et de 10 autres patients allergiques au venin d'abeille. Le sérum fixait plusieurs protéines de poids moléculaire (PM) compris entre 30 et 72 kilodaltons (kDa). Les allergènes responsables étaient les allergènes polliniques des fleurs des plantes butinées par les abeilles, les sécrétions des abeilles et les protéines du corps des abeilles (en particulier de leur extrémité céphalique). Cette étude confirmait aussi que, même si des IgEs dirigées contre le miel étaient souvent détectées dans le sérum des allergiques au venin d'abeille, une véritable allergie alimentaire au miel était rare chez eux.

Garcia Ortiz *et al.* [7] ont comparé 84 allergiques à l'armoise (*Artemisia vulgaris*) et 50 témoins uniquement sensibilisés aux pollens de Graminées. 23 patients du groupe "armoise" (27,3 %) étaient atteints d'allergies alimentaires alors que tous les témoins en étaient indemnes ($p < 0,05$). Le miel venait en tête des aliments responsables (14 fois), devant le tournesol (11 fois), la camomille (4 fois), la pistache (3 fois), la noisette (2 fois) et la laitue (2 fois).

Le fait d'être apiculteur ne semble pas être un facteur de risque d'AA au miel, même si les produits de la ruche peuvent être responsables de maladies

³ Chaque seconde, 60 kg de miel sont produits dans le monde, soit près de 1,9 million de tonnes par an. L'Union européenne est le principal producteur (14 %). Voir : www.planetoscope.com/Autre/1360-consommation-mondiale-de-miel.html (consulté le 28 février 2020).

⁴ On compte 302 publications indexées à ce jour (27 février 2020).

⁵ Lancette dont la pointe est enduite de miel puis qui pique la peau.

Revue générale

professionnelles chez les apiculteurs [8]. Par ailleurs, des cas d'asthme professionnel par exposition au miel dans une firme productrice de petits déjeuners aux céréales et au miel [9] ou lors du conditionnement des pelotes de pollen ou du miel [10] ont été décrits.

Allergie aux autres produits de la ruche

En dehors du miel, les autres produits de la ruche sont la gelée royale, les rayons (gâteaux) de miel et la propolis.

1. Gelée royale

La gelée royale (angl. : *royal jelly*) est consommée partout dans le monde et surtout dans plusieurs pays d'Asie, en particulier le Japon ou Hong Kong (31,3 % de consommateurs) [11]. Plusieurs propriétés sont attribuées à la gelée royale telles que la capacité de stimuler globalement les défenses immunitaires ou d'agir contre la fatigue.

C'est une substance fluide, blanchâtre, gélatineuse, légèrement sucrée, sécrétée par les glandes du pôle céphalique des abeilles ouvrières entre le 5^e et le 14^e jour de leur vie. Elle sert à l'alimentation de toutes les larves de la ruche (de la naissance jusqu'au 3^e jour de vie), des larves choisies pour devenir reines (jusqu'au 5^e jour de vie inclus) et de la reine (pendant toute sa vie). Elle contient de l'eau (près de 70 %), des glucides (14,5 %), des lipides (4,5 %), diverses protéines et acides aminés essentiels, des vitamines (groupe B), des oligo-éléments et des grains de pollens en fonction des plantes butinées. Une ruche permet de produire 300 g de gelée royale par an.

La fréquence de l'allergie à la gelée royale est peu connue. Une étude de Leung *et al.* [11] chez 142 employés hospitaliers de Hong Kong a recensé 461 personnes qui avaient consommé de la gelée royale, soit plus de 30 % des personnes interrogées : 9 d'entre elles (1,95 % des consom-



Miel et produits de la ruche. ©id-art@shutterstock.

mateurs) rapportaient 14 réactions allergiques (urticaire, rhinite, asthme, eczéma), soit une prévalence de 6,1 pour 1 000 pour l'ensemble du groupe et 19,5 pour 1 000 par rapport aux consommateurs uniquement [11]. Nous ne connaissons pas d'autre estimation.

Une revue de la littérature indexée sur PubMed fournit une vingtaine de cas d'allergie à la gelée royale [11-21]. Les symptômes sont plus sévères que ceux de l'allergie alimentaire au miel : asthme aigu grave, angio-œdème pharyngolaryngé, anaphylaxie et choc anaphylactique dont au moins 2 cas mortels. Toutefois, cette allergie peut se traduire par des symptômes légers à type de syndrome d'allergie orale, en particulier chez un enfant [19]. D'autres symptômes ont été rapportés tels qu'une gastroentérite à éosinophiles [20] et une colite hémorragique [21].

Les patients à risque d'allergie alimentaire à la gelée royale sont les allergiques

au venin d'abeille et surtout les individus atopiques. Plusieurs patients ont présenté des symptômes allergiques après la première consommation de gelée royale, ce qui évoque une pré-sensibilisation au venin d'abeille. À titre d'exemple, la plus grande série publiée comportait 7 patients âgés de 19 à 66 ans, 1 homme et 6 femmes, atopiques, dont les symptômes d'allergie à la gelée royale étaient apparus rapidement après l'ingestion, en moyenne au bout de 35 min (extrêmes : 5 à 90 min) [11, 14]. Le tableau clinique comportait toujours un bronchospasme sévère avec mise en jeu du pronostic vital. Tous les patients avaient des PT fortement positifs (papule en moyenne de 9,15 × 6,71 mm) et des IgE étaient toujours présentes.

2. Pollens et propolis

Les autres produits de la ruche, en particulier les pollens et la propolis⁶, sont rarement responsables d'allergies alimentaires.

⁶ La propolis est la matière résineuse que les abeilles récoltent sur les bourgeons très odorants de certains arbres (peupliers, marronniers, saules, etc.). C'est aussi un matériel produit par les abeilles à base de résine et de cire pour obturer les fissures des ruches. Elle comporte des résines (50-55 %), des cires (30-40 %), des huiles aromatiques (5-10 %), des pollens (5 %) et diverses substances (acides organiques, aldéhyde cinnamique, vanilline, flavonoïdes, oligo-éléments).

POINTS FORTS

- Les symptômes de l'allergie alimentaire au miel sont très variables, depuis le syndrome d'allergie orale jusqu'à l'anaphylaxie en passant par l'urticaire, l'angio-œdème et l'asthme. Le diagnostic est facile devant les données de l'anamnèse, la positivité des tests cutanés et des dosages d'IgE sériques spécifiques (Rast f247).
- Le principal facteur de risque d'allergie au miel est une sensibilisation/allergie aux pollens, en particulier de Composées. L'allergie au venin d'abeille n'est pas un facteur de risque.
- On estime autour d'un vingtaine les cas rapportés d'allergie à la gelée royale et leurs symptômes sont plus sévères que ceux de l'AA au miel : asthme aigu grave, angio-œdème pharyngolaryngé, anaphylaxie et choc anaphylactique dont au moins deux cas mortels.
- De rares cas d'allergies aux pelotes de pollen sont connus, ainsi que des dermatoses professionnelles à la propolis.
- La consommation de produits issus de larves de faux bourdons et de ces larves elles-mêmes représente un nouveau chapitre des allergies alimentaires associées à l'entomophagie.
- Il semble exister *in vitro* des propriétés antifongiques de divers produits de la ruche, en particulier de la propolis. Une méta-analyse montre que le miel donné pendant 3 jours pour soulager la toux aiguë associée aux infections saisonnières est plus efficace que le placebo ou le salbutamol.

Hutt *et al.* [22] ont rapporté l'observation d'une femme âgée de 28 ans atteinte de rhume des foins qui avait développé une allergie alimentaire après l'ingestion de pelotes de pollen consommées pour leurs vertus tonifiantes. Une observation analogue a été rapportée par Chivato *et al.* [23] chez un homme de 32 ans, atopique, auquel un herboriste avait préparé des petits déjeuners contenant des grains de pollen. Les cas d'allergie alimentaire au miel, anciennement rapportés par Cohen [24] et par Greenberger [19], correspondent aussi, probablement, à l'ingestion de pelotes de pollen.

Karakaya et Kalyoncu [25] ont décrit le cas très curieux d'un homme de 49 ans qui, atteint de rhinite et d'asthme par allergie à plusieurs pneumallergènes (acariens et divers pollens) et aussi d'allergie au miel, avait développé une ana-

phylaxie après avoir bu la rosée matinale accumulée dans des pétales de rose. Il avait cette curieuse habitude jusqu'à ce qu'il développe cette anaphylaxie attribuée à l'ingestion des pollens de rose ou de nectar...

À notre connaissance, il n'a pas encore été décrit d'allergie alimentaire à la propolis. En revanche, des dermatoses de contact professionnelles ont été rapportées [26, 27]. L'utilisation accrue de la propolis en biocosmétologie et en biopharmacie explique l'augmentation du nombre de cas de dermatites de contact à ce produit : plus de 250 cas selon Henschel *et al.* [26]. Parmi la cinquantaine de constituants identifiés dans la propolis, les principaux agents sensibilisants sont le 3-méthyl 2-butényl caféate et le phényléthyl caféate [26, 27]. La dermatite est liée au contact direct

avec la propolis mais aussi à l'exposition aux allergènes aéroportés qui en sont issus.

Les consommateurs de produits de la ruche apprécient souvent les gâteaux et les rayons de miel qui contiennent des pollens, du miel et des allergènes d'abeille et, de ce fait, pourraient constituer des allergènes alimentaires potentiels. Toutefois, à notre connaissance, il n'existe pas encore de cas d'allergie alimentaire associée à ces produits.

Faux bourdons et entomophagie

L'entomophagie⁷, consommation d'insectes par l'Homme, est vieille comme le monde : on a recensé 1 900 espèces appartenant à 628 genres et à 112 familles consommées par 3 000 ethnies différentes. Elles font partie de l'alimentation régulière d'au minimum 3 milliards de personnes, auxquelles s'ajoutent les "nouvelles modes alimentaires", estimées au moins à 1 milliard de personnes de plus.

Stoevesandt et Trautmann [28] ont rapporté le cas d'un apiculteur âgé de 29 ans qui avait développé une anaphylaxie après la consommation d'une boisson fraîchement préparée à partir de larves de faux bourdons⁸. La sensibilisation spécifique à ces larves a été confirmée par la technique du *prick + prick* et par le test d'activation des polynucléaires basophiles. Par ailleurs, ce patient n'avait pas d'allergie au venin d'abeille, ni aux produits de la ruche usuels, tels que le miel ou la gelée royale. Il s'agit du premier cas rapporté d'allergie IgE-dépendante

⁷ Pour les animaux, le terme adéquat est "insectivore".

⁸ Le terme *Drone larvae*, utilisé dans cette publication, désigne pour les apiculteurs les abeilles mâles ou faux bourdons. Leur seul rôle est de féconder les reines vierges. Ils n'ont pas de dard, ne récoltent pas de pollen comme les abeilles ouvrières. Voir : [en.wikipedia.org/wiki/Drone \(bee\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Drone_(bee)) (consulté le 28 février 2020).

Revue générale

aux larves de faux bourdons⁹. Il faut rapprocher de cette observation un cas non publié mais communiqué au RAV (Réseau d'Allergo-Vigilance) concernant une patiente, non allergique au venin de guêpe, ayant présenté un choc anaphylactique après la consommation de larves grillées de guêpes. Dans une ruche, le nombre de mâles étant excédentaire, il est tentant d'utiliser les larves comme source de protéines. Cette nouvelle forme d'entomophagie est déjà commercialisée sur internet¹⁰.

De quelques "effets médicinaux"

Certains individus à risque potentiel d'allergie aux produits de la ruche, en particulier au miel et à la gelée royale, sont aussi ceux qui fondent des espoirs pour leur santé sur les "médecines naturelles", en fonction de leur éducation, de leur culture, de leurs habitudes de vie et, souvent, de la mode.

Quelques publications font état des effets antifongiques *in vitro* des divers produits de la ruche [29-31]. Il est décrit des effets significatifs de la propolis vis-à-vis de diverses espèces de *Candida* comparée à des antifongiques de référence [29] et de plusieurs produits de la ruche (miel, gelée royale, pollens, propolis) vis-à-vis de *Candida* et de *Trichosporon* [30]. Une étude en double aveugle contre placebo a étudié les effets de la consommation quotidienne de 100 mL de gelée royale pendant 6 mois chez 61 volontaires sains âgés de 42 à 83 ans. L'évaluation portait sur la numération de la formule sanguine

(numération des globules rouges, taux d'hématocrite), la régulation glycémique (glycémie à jeun, hémoglobine glyquée), le dosage du sulfate de déhydroépiandrosterone (DHEA) et de la testostérone (T) exprimés en log et rapport (T/DHEA). Les auteurs concluaient que la gelée royale améliorait l'érythropoïèse, la tolérance au glucose, la conversion de DHEA en testostérone (et même la santé mentale !). Toutefois, l'effectif de cette étude était insuffisant.

Le miel figure en bonne place parmi les "mesures familiales" conseillées pour le traitement empirique de la toux aiguë¹¹. Une équipe japonaise a consacré 4 méta-analyses de la Cochrane à ce sujet en 2010, 2012, 2014 puis tout récemment en 2018 [32]. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité du miel, seul ou associé à l'antibiothérapie, par rapport à l'absence de traitement, au placebo, à des sirops à base de miel ou à divers médicaments en vente libre chez les enfants âgés de 12 mois à 18 ans qui souffraient de toux aiguë dans le cadre de soins primaires. L'étude actuelle porte sur 6 études randomisées (899 enfants) auxquelles 3 nouvelles études (331 enfants) ont été ajoutées, soit un total de 1 230 enfants. En substance, le miel donné pendant 3 jours est plus efficace pour soulager la toux comparativement au placebo ou au salbutamol. Au-delà de 3 jours, le miel n'a probablement aucun avantage pour diminuer la toux, la toux gênante et l'impact de la toux sur le sommeil des parents et des enfants (preuves modérées). Toutefois, la plupart des enfants ont reçu le traitement pendant une seule nuit, ce qui limite les

résultats de cette méta-analyse où les événements indésirables liés à l'utilisation du miel ne sont pas différents de ceux des traitements témoins.

Conclusion

Ce n'est pas parce que le miel et les produits de la ruche sont des produits naturels qu'ils sont dépourvus de risques allergiques. À titre de comparaison, les protéines végétales sont des produits naturels et ce sont pourtant les sources d'allergènes de loin les plus importantes. Toutefois, ces risques restent faibles eu égard à l'importance de la consommation mondiale de miel.

BIBLIOGRAPHIE

- BOUSQUET J, CAMPS J, MICHEL FB. Food intolerance to honey. *Allergy*, 1984;39:73-75.
- BIRNBAUM J, TAFFOREAU M, VERVOLOET D *et al.* Allergy to sunflower honey associated with allergy to celery. *Clin Exp Allergy*, 1989;19:229-230.
- FLORIDO-LOPEZ JF, GONZALEZ-DELGADO P, SAENZ DE SAN PEDRO B *et al.* Allergy to natural honeys and camomille tea. *Intern Arch Allergy Immunol*, 1995;108:170-174.
- BAUER L, KOHLICH A, HIRSCHWEHR R *et al.* Food allergy to honey: pollens or bee products. Characterization of allergenic proteins in honey by means of immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol*, 1996;97:65-73.
- LOMBARDI C, SENNA GE, GATTI B *et al.* Allergic reactions to honey and royal jelly and their relationship with sensitization to compositae. *Allergol Immunopathol*, 1998;26:288-290.
- KARAKAYA G, FUAT KALYONCU A. Honey allergy in adult allergy practice. *Allergol Immunopathol*, 1999;27:271-272.
- GARCIA ORTIZ JC, COSMES PM, LOPEZ-ASUNSOLO A. Allergy to foods in patients monosensitized to Artemisia pollen. *Allergy*, 1996;51:927-931.
- CIFUENTES L. Allergy to honeybee... not only stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015;15:364-368.
- JONHSON A, DITTRICK M, CHANG-YEUN M. Occupational asthma caused by honey. *Allergy*, 1999;54:189-190.

⁹ Le faux bourdon ou abeillaud, appartenant au genre *Apis*, est le mâle de l'abeille. Il résulte d'un œuf non fécondé. Il s'accouple avec une femelle non fécondée au cours du vol nuptial et meurt généralement ensuite. Voir : fr.wikipedia.org/wiki/Faux_bourdon (consulté le 28 février 2020). Il faut les distinguer des bourdons, genre *Bombus*, famille des Apidae, qui se nourrissent de nectar et récoltent des pollens, jouant un rôle capital dans la pollinisation. Ce sont des insectes piqueurs (*Bombus terrestris*, angl.: *Bumble bee*) pouvant être responsables de réactions allergiques vis-à-vis desquelles l'immunothérapie est très efficace. Voir : fr.wikipedia.org/wiki/Bombus (consulté le 28 février 2020).

¹⁰ Voir : en.wikipedia.org/wiki/Bee_brood et www.bugburger.se/utblick/bee-drone-larvae-as-food-in-finland/ (consultés le 28 février 2020).

¹¹ Cette toux est le plus souvent d'origine infectieuse, surtout virale, au cours des infections ORL aiguës ou des bronchites aiguës saisonnières.

10. OSTROM NK, SWANSON MC, AGARWAL MK *et al.* Occupational allergy to honey-bee-body dust in a honey-processing plant. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 77:736-740.
11. LEUNG R, HO A, CHAN J *et al.* Royal jelly consumption and hypersensitivity in the community. *Clin Exp Allergy*, 1997;27:333-336.
12. THIEN FCK, LEUNG R, PLOMLEY R *et al.* Royal jelly-induced asthma. *Med J Aust*, 1993;159:639.
13. BULLOCK RJ, ROHAN A, STRAATMANS JA. Fatal royal jelly-induced asthma. *Med J Aust*, 1994;160:44.
14. LEUNG R, THIEN FCK, BALDO B *et al.* Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: clinical characteristics and immunologic correlations. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96:1004-1007.
15. ROGER A, RUBIRA N, NOGUEIRAS C *et al.* Anaphylaxis caused by royal jelly. *Allergol Immunopathol*, 1995;23: 133-135.
16. PEACOCK S, MURRAY V, TURTON C. Respiratory distress and royal jelly. *BMJ*, 1995;311:1472.
17. THIEN FC, LEUNG R, BALDO BA *et al.* Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly. *Clin Exp Allergy*, 1996;26:216-222.
18. LAPORTE JR, IBAANEZ L, VENDRELL L *et al.* Bronchospasm induced by royal jelly. *Allergy*, 1996;51:440.
19. GREENBERGER PA, FLAIS MJ. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;86: 239-242.
20. MURAKAMI K, FUJIOKA T, NASU M *et al.* A case of eosinophilic gastroenteritis induced by "royal jelly". *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 1994;91:1447-1450.
21. YONEI Y, SHIBAGAKI K, TSUKADA N *et al.* Case report: haemorrhagic colitis associated with royal jelly intake. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997;12: 495-499.
22. HUTT N, DE BLAY F, HOYER C *et al.* Allergie alimentaire par ingestion de pelotes de pollens. *Rev fr Allergol*, 1989;9:147-148.
23. CHIVATO T, JUAN F, MONTORO A *et al.* Anaphylaxis induced by ingestion of a pollen compound. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1996;6:208-209.
24. COHEN SH, YUNGINGER JW, ROSENBERG N *et al.* Acute reaction after composite pollen ingestion. *J Allergy Clin Immunol*, 1979;64:270-274.
25. KARAKAYA G, KALYONCU AF. A case of anaphylaxis due to rose pollen ingestion. *Allergol Immunopathol*, 2003;31:91-93.
26. HENSCHER R, AGATHOS M, BREIT R. Occupational contact dermatitis to propolis. *Contact Dermatitis*, 2002;47:52.
27. FERNANDEZ SG, ALEMAN EA, FIGUEROA BE *et al.* Direct and airborne contact dermatitis from propolis in beekeepers. *Contact Dermatitis*, 2004;50:320-321.
28. STOEVE SANDT J, TRAUTMANN A. Freshly squeezed: anaphylaxis caused by drone larvae juice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2018;50:232-234.
29. SARIGUZEL M, BERK E, KOC AN *et al.* Antifungal activity of propolis against yeasts isolated from blood culture: *In vitro* evaluation. *J Clin Lab Anal*, 2016;30:513-516.
30. KOÇ AN, SILICI S, KASAP P *et al.* Antifungal activity of the honey-bee products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. *J Med Food*, 2011;14:128-134.
31. MORITA H, IKEDA T, KAJITA K *et al.* Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J*, 2012;11:77.
32. ODUWOLE O, UDOH EE, OYO-ITA A *et al.* Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;4:CD007094.

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

I Revues générales

Maison de santé pluriprofessionnelle pédiatrique : un mode d'installation novateur pour soutenir la pédiatrie de ville

RÉSUMÉ : Alors que de nombreux questionnements circulent depuis des années sur la pédiatrie libérale de première ligne en ville, de nouvelles organisations professionnelles pourraient possiblement répondre au besoin exprimé par les plus jeunes d'un travail en équipe pluriprofessionnelle, comme ils ont pu le vivre lors de leur formation hospitalière.

Nous rapportons ici le chemin qui a permis la naissance de la première maison de santé pluriprofessionnelle pédiatrique d'Île-de-France. Au-delà du parcours administratif qui pourrait décourager, il existe de nombreuses aides pour développer ce type de projet et garantir une offre spécialisée de premier recours indispensable pour les familles.



A. AUVRIGNON, S. GORDE-GROSJEAN, G. ROQUES

Maison de santé pluriprofessionnelle Graines en Santé, NOISY-LE-GRAND.
www.graines-en-sante.fr



Dans le numéro d'avril 2021 de *Réalités Pédiatriques*, P. Foucaud questionnait l'organisation future des soins en pédiatrie, avec en particulier la possibilité de nouvelles modalités d'organisation en ville. Les internes partageaient quant à eux leur souhait d'exercice futur et exprimaient la crainte de la solitude et de la charge administrative comme frein à une installation libérale. Nous présentons ici notre maison de santé pluriprofessionnelle (MSP) pédiatrique, modèle qui pourrait répondre en partie à ces difficultés. L'objectif de cet article est d'aider ceux qui se questionneraient sur l'exercice libéral en ouvrant de nouvelles perspectives, qu'il faut bien sûr adapter aux besoins de son territoire d'activité.

■ La naissance de notre projet

Après une belle expérience hospitalière de 20 ans, j'ai choisi¹ une installation libérale en 2017 comme second chapitre de ma vie professionnelle. Le soin

aux enfants malades ou non malades, les voir grandir et progresser quelle que soit leur situation et l'accompagnement des familles restent communs à nos activités hospitalières ou libérales. Dans cette installation, j'ai pu rejoindre une pédiatre installée depuis plus de 30 ans à Noisy-Le-Grand (93), ce qui m'a permis d'être guidée sur les aspects administratifs initiaux.

Suite à un changement de local indispensable pour répondre aux normes d'accessibilité, nous sommes rejointes par une autre pédiatre, puis une deuxième, elles aussi disposant d'une solide expérience hospitalière. Très vite, nous reprenons nos habitudes d'échanges autour de situations, la pédiatre n'ayant exercé qu'en ville, seule jusque-là, nous expliquant le bonheur d'avoir connu ces partages avant son départ en retraite, expérience nouvelle dans sa pratique.

¹ Dans cet article, la première personne du singulier correspond à A. Auvrignon.

POINTS FORTS

- Le travail en pluriprofessionnalité est possible en ville *via* un dispositif permettant l'indemnisation des professionnels libéraux (maison de santé pluriprofessionnelle).
- Pour obtenir l'agrément par l'ARS, il est nécessaire qu'au moins deux médecins de premier recours rédigent un projet de santé en collaboration avec au moins un professionnel non médical, reconnu dans le Code de la santé publique.
- Les professionnels peuvent exercer dans des locaux communs ou être "hors les murs" à condition de s'engager dans le projet de santé et de participer aux réunions de concertation.
- Une MSP s'engage à proposer du lundi au samedi matin des "rendez-vous d'urgence" (soins non programmés). Cela sous-entend un accord entre les médecins pour réaliser un planning permettant la continuité des soins.

Nous mettons aussi en place une organisation avec un local dédié aux urgences avec une salle d'attente spécifique, où nous nous relayons selon un planning validé entre associées. Le fait d'avoir travaillé en hématologie de nombreuses années n'est probablement pas sans lien avec cette volonté d'isoler "l'infectieux" des suivis habituels.

Cependant, le besoin de travailler avec d'autres professionnels et de retrouver la pluriprofessionnalité hospitalière est rapidement devenu évident. Dans des locaux mitoyens, nous accueillons ainsi progressivement à temps partiel deux ostéopathes, une psychologue, une neuropsychologue, une diététicienne, une orthophoniste et une sophrologue. Tous s'engagent à n'exercer dans nos locaux qu'en pédiatrie avec la volonté de travailler ensemble, d'échanger et de retrouver ces regards croisés sur les patients qu'offre le travail en équipe.

Mais l'activité libérale, non salariée, se heurte malgré tout à la question de la rémunération. Un professionnel qui passe 2 heures en réunion ne sera pas indemnisé et reconnu dans cette activité. Il nous fallait donc réfléchir à une solution.

Une maison de santé pluriprofessionnelle spécifiquement pédiatrique ?

Nous avons un peu naïvement adressé un courrier à l'Agence régionale de santé (ARS) expliquant nos besoins. Nous avons aussi contacté l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) qui a été d'un grand soutien en termes de conseils pendant tout le développement du projet. Leur réponse a été immédiate, nous orientant vers un dispositif que nous connaissions peu : la maison de santé pluriprofessionnelle. De nombreux cabinets de groupe affichent ce titre de maison de santé mais il relève en théorie d'un engagement et d'un soutien financier bien particulier. Quelques pédiatres travaillent aussi au sein de maisons de santé avec des généralistes, mais leur projet n'est alors pas purement pédiatrique.

Le prérequis pour être agréé maison de santé est qu'au moins deux médecins de première ligne (c'est-à-dire pouvant se déclarer en tant que médecin traitant, possibilité existant pour les pédiatres depuis 2017) travaillent en collaboration avec au moins un professionnel paramédical reconnu dans le Code de

la santé publique (art. 4311-1 à 4394-3) – infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues, ergothérapeutes et psychomotriciens, orthophonistes... – et s'associent au sein d'une société interprofessionnelle de soins ambulatoires (SISA) autour d'un projet de santé. Après une première phase d'étude de faisabilité (administrative, juridique, architecturale), un dossier est présenté à l'ARS qui, si elle retient le projet, pourra allouer une aide au démarrage d'un maximum de 100 000 euros en Île-de-France, permettant l'achat de matériel et de logiciels informatiques communs aux professionnels, l'achat de mobilier pour les locaux communs (salle d'attente par exemple), mais aussi le financement d'un poste de coordinateur administratif indispensable à la mise en place d'un tel fonctionnement.

Nous – les 3 pédiatres du cabinet – avons fait le choix de financer, avant même de disposer d'un budget de l'ARS, un poste de "chef de projet administratif" pour que l'avancement soit suffisamment rapide et ne vienne pas réduire de manière trop importante nos temps de consultations. Ainsi, malgré les aléas d'une crise sanitaire connue de tous, nous avons pu valider notre projet en un an et devenir ainsi **la première maison de santé pédiatrique d'Île-de-France, nommée Graines en Santé**. Une seule autre équipe en France a, dans le même temps, suivi le même processus à Clermont-Ferrand.

Une maison de santé pluriprofessionnelle : quel intérêt ?

Au-delà de l'aide au démarrage, la validation du projet par l'ARS permet d'obtenir par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) des aides annuelles (ACI ou accord conventionnel interprofessionnel) dites NMR (nouveau mode de rémunération) qui permettent :
– la poursuite du financement des outils informatiques partagés ;
– la poursuite du financement d'un coordinateur qui peut être membre de

I Revues générales

l'équipe ou non-soignant, poste pour lequel il existe une possibilité de formation PACTE;

- le financement des réunions de concertation pluriprofessionnelles (RCP) avec indemnisation des professionnels sur leur temps de présence, les dégageant ainsi de la contrainte du libéral ne consultant pas;
- le financement d'actions en lien avec le projet de santé.

L'ACI, d'un montant minimum de 20 000 euros par an les deux premières années, est recalculé annuellement en fonction de divers critères. L'équipe, de son côté, prend un minimum d'engagements, en particulier sur la continuité des soins, l'existence de consultations non programmées du lundi au samedi (ou rendez-vous d'urgence), l'existence d'un minimum annuel de réunions de concertation.

Graines en Santé : notre projet, notre organisation, nos perspectives

Au-delà des démarches administratives que nous avons décrites pour une meilleure compréhension du processus, il est important de dire que nous avons été accompagnés et soutenus par l'ARS, l'URPS puis la CPAM à chaque étape grâce à des contacts disponibles et efficaces. Nous avons agrandi notre équipe en accueillant des professionnels dit "hors les murs" (ne travaillant pas dans nos locaux mais adhérant à notre projet de santé et participant aux RCP) : une sage-femme qui réalisera entre autres des consultations pour les adolescentes et deux ergothérapeutes.

La SISA, organe gestionnaire, est composée de 6 membres (3 médecins, 1 sage-femme,

1 orthophoniste et 1 ergothérapeute). Nous sommes aujourd'hui 14 professionnels intervenant à temps variable au sein de la maison de santé et ayant validé un projet de santé sur 4 axes :

- l'amélioration de la santé de l'enfant et de l'adolescent;
- l'accompagnement à la parentalité;
- la prévention et l'éducation à la santé;
- l'accompagnement de l'enfant et de l'adolescent vulnérable (handicap, situation sociale...).

Sur chacun de ces axes, nous allons mener des actions de type ateliers pour les parents ou les enfants mais aussi des rencontres avec les professionnels de santé de notre secteur géographique (protection maternelle et infantile [PMI], médecins généralistes, centre d'action médico-sociale précoce [CAMPS], centre médico-psycho-pédagogique [CMPP]...). Nous allons évidemment aussi améliorer le lien ville-hôpital par une meilleure connaissance réciproque, avec en particulier l'accueil d'un interne dans notre structure et peut-être un jour d'un assistant partagé.

Une première RCP a eu lieu, permettant un échange sur un dossier patient (**encadré**).

Nous devrions intégrer fin 2022 de nouveaux locaux avec, une fois encore, le soutien de l'ARS et potentiellement de la région, car nous sommes dans une zone de déficit médical. Nous disposerons alors de 10 bureaux au total permettant d'élargir notre offre avec idéalement un orthophoniste complémentaire, un psychomotricien ou un kinésithérapeute, mais aussi en accueillant, nous l'espérons, des "surspécialistes" (pneumopédiatres, gastropédiatres, dermatopédiatres...) qui viendront ainsi renforcer la qualité et la pluriprofessionnalité de notre projet de médecine de ville.

Dossier présenté en RCP

1^{re} consultation au cabinet d'un enfant de 9 ans. Ex-prématuré de 29 semaines d'aménorrhée, enfant unique, actuellement en CM2, a eu un suivi au centre médicopsychologique dans la petite enfance.

Examen somatique normal mais 3 problématiques se dégagent de l'entretien :

- problème à l'école car lent à l'écriture : suivi par graphothérapeute mais persistance des difficultés;
- problème de sommeil : se réveille la nuit, a peur du noir, rejoint ses parents dans la nuit, impossibilité de retourner dans son lit, parents peu embêtés par cette situation, maman très protectrice;
- indice de masse corporelle de 23.

Suite à la discussion en RCP pour l'organisation d'un accompagnement pluridisciplinaire de cet enfant, il est proposé de réaliser :

>>> Un bilan neuropsychologique : le problème d'écriture et de lenteur est au premier plan, pouvant saturer les capacités attentionnelles et impacter les capacités de résolution de problèmes dits complexes. Il est en effet décrit beaucoup de pression en milieu scolaire et familial.

>>> Un adressage aux ergothérapeutes pour évaluer les praxies et reprendre une rééducation en motricité fine/geste graphomoteur avec recherche d'aménagements supplémentaires si cela s'avère nécessaire.

>>> Un accompagnement psychologique pour le problème de sommeil et d'anxiété avec un travail sur les liens familiaux.

>>> Un accompagnement du problème de poids articulé autour de la diététicienne, du pédiatre et de la psychologue (réseau pour la prise en charge et la prévention de l'obésité pédiatrique [REPOP]).

Les parents sont libres du lieu des prises en charge. Ces soins sont cependant possibles au sein de la maison de santé. Si besoin, les professionnels informeront la famille des aides possibles pour ces accompagnements.

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

■ Revues générales

Nævus congénitaux : faut-il tous les enlever ?

RÉSUMÉ : Les nævus congénitaux (NC) sont des lésions fréquentes bien que leur prévalence ne soit pas connue précisément, estimée entre 1 et 3 % des nouveau-nés.

Les NC larges ou géants sont bien plus rares. Leur prise en charge est complexe, individualisée selon la considération de plusieurs problématiques : impact psychosocial, risque de mélanome, âge, localisation, souhait des parents.

La prise en charge de ces lésions n'est pas consensuelle à l'heure actuelle et dépend également de l'expérience de l'équipe qui prend en charge le patient.



H. AUBERT
Service de Dermatologie-Pédiatrique,
CHU de NANTES.

Les nævus congénitaux (NC) correspondent à une prolifération bénigne de mélanocytes présente à la naissance ou apparaissant dans les premières semaines de vie, se présentant par une lésion allant du brun clair au brun foncé, parfois bleutée, plus ou moins pileuse. Leur croissance se fait proportionnellement à celle de l'enfant.

Leur classification a été revue par Krengel en 2012 [1]. Cette classification est basée principalement sur la taille projetée adulte du NC : les NC sont dits petits lorsque leur taille projetée adulte (TPA) est < 1,5 cm (S) (*fig. 1*), moyens entre 1,5 et 20 cm (M1 1,5-10 et M2 10-20) (*fig. 2*), larges entre 20 et 40 cm (L1 20-30 et L2 30-40) (*fig. 3*) et géants > 40 cm (G1 40-60 et G2 > 60) (*fig. 4*). Les autres caractéristiques cliniques intervenant dans cette



Fig. 1 : NC petit.



Fig. 2 : NC moyen.

classification sont la topographie, le nombre de nævus satellites à 1 an, le degré de rugosité, l'hétérogénéité de couleur, la présence de nodules sous-cutanés ou dermiques et la présence d'une hypertrichose.

Les NC sont des lésions fréquentes bien que leur prévalence ne soit pas connue précisément, estimée entre 1 et 3 % des nouveau-nés [2-4]. La plupart des lésions

Revue générale



Fig. 3 : NC large.

sont de petite taille. L'incidence des NC larges ou géants est plus faible, entre 1/20 000 et 1/500 000 naissances [4, 5]. Malgré la fréquence de ces lésions, leur prise en charge n'est pas consensuelle et peut diverger selon les habitudes et l'expérience de chaque équipe.

La prise en charge des NC est déterminée par plusieurs problématiques associées que nous détaillerons ensuite :

- le risque de dégénérescence en mélanome et la surveillance ;
- l'association à une atteinte neurologique : mélanose neurocutanée ;
- l'impact psychosocial ;
- la prise en charge chirurgicale modifie-t-elle ces risques ?

Risque de dégénérescence maligne

Le risque de survenue d'un mélanome sur un NC n'est pas connu précisément et dépend de la taille du NC.

Dans la revue de Krengel *et al.* [6], l'analyse de 14 études portant sur 6 571 patients retrouve la survenue de 49 mélanomes avec un risque global de mélanome de 0,7 %, un âge médian de survenue de mélanome de 7 ans et un



Fig. 4 : NC géant.

risque plus élevé dans les études de plus faible effectif en faveur d'un biais de sélection des études.

La revue systématique de Vourc'h-Jourdain *et al.* s'intéressant aux NC larges et géants en 2013 [7] à propos de 14 études retrouve la survenue de 52 mélanomes sur 2 578 patients, soit un risque de 2 %, un âge de survenue entre 0 et 58 ans, avec une médiane à 12,6 ans. 7 mélanomes étaient de primitif viscéral. La taille du NC était connue pour 38 d'entre eux : 74 % avaient une taille projetée adulte ≥ 40 cm, 94 % avaient des satellites. Le risque de mélanome était de 12 % pour les NC géants en maillot avec TPA > 60 cm. L'incidence était de 2,3 pour 1 000 patients-années (NC larges), calculée à partir de 2 études prospectives sur 347 patients.

L'étude rétrospective de Kinsler *et al.* à partir d'une cohorte de 448 patients pendant 25 ans [8] rapporte la survenue de 10 mélanomes avec une incidence du mélanome dans l'enfance de 2,2 % (0-16 ans), la survenue de mélanome exclusivement chez des enfants avec NC multiples ou NC avec TPA > 60 cm, une incidence du mélanome de 8 % pour les NC avec TPA > 60 cm et 1 % pour les autres, cette incidence étant plus importante en cas d'anomalie neurologique associée (12 %). 7 des 10 mélanomes étaient à point de départ neurologique. L'âge de décès des 10 patients atteints de mélanomes était en moyenne de 3,9 ans. Le risque de survenue d'un mélanome

sur NC au cours de la vie n'est pas connu précisément : il est estimé globalement à 1 % environ et à 10 % pour les NC géants. Ce risque est probablement très faible pour les NC de petite taille. Le risque de mélanome est augmenté par la taille du NC, le nombre de NC et satellites, et l'atteinte du système nerveux central. Enfin, la survenue de mélanomes primitifs extracutanés n'est pas exceptionnelle. L'âge précoce de survenue est peut-être surévalué dans ces études du fait de la durée limitée du suivi. Par ailleurs, ces études surestiment possiblement le risque pour les NC petits et moyens par un biais de sélection.

Enfin, sur le plan moléculaire, il est maintenant connu que la présence de NC multiples (ou syndrome du NC) est associée à une mutation hétérozygote activatrice du gène *NRAS* en mosaïque. La survenue d'un mélanome nécessite l'apparition d'une autre anomalie génétique au sein du mélanocyte [9]. Certaines études ont également mis en évidence des mutations *BRAF*, surtout dans les NC de petite taille [10].

Mélanose neurocutanée

Les anomalies neurologiques constituent l'atteinte extracutanée la plus fréquemment associée aux NC multiples. Ces anomalies neurologiques ne se résument pas à une atteinte leptoméningée. D'autres anomalies neurologiques sont associées

aux NC multiples : lésions intraparenchymateuses, syringomyélie, hydrocéphalie, tumeurs (épendymome, méningiome, astrocytome, papillome du plexus choroïde) et malformations de Dandy-Walker et Arnold-Chiari. Le risque d'anomalie neurologique associée augmente avec le nombre de NC et la taille du plus grand NC [11]. Le risque évolutif est variable selon le type d'anomalie. Concernant la mélanose neurocutanée avec atteinte méningée, celle-ci est de mauvais pronostic lorsqu'elle est symptomatique, avec un risque associé de mélanome à point de départ neurologique.

L'indication à la réalisation d'une IRM cérébrale et rachidienne est discutée. Certaines équipes la recommandent à partir de 2 NC [11]. Dans la mesure où il n'y a pas d'impact à ce jour sur la prise en charge thérapeutique en l'absence de signe neurologique, cette attitude est discutable.

■ Impact psychosocial

La question esthétique et psychologique évolue avec l'âge puisque l'aspect du NC n'est pas figé à la naissance, des modifications morphologiques pouvant apparaître avec le temps : macules ou papules,

poils, aspect verruqueux, ulcérations, nodules de prolifération bénins.

Habituellement asymptomatiques, les NC peuvent s'accompagner de prurit, xérose, anhydrose. Dans une série de 46 NC larges, 87 % se modifient avec le temps, dont 62 % s'éclaircissent globalement mais 20 % ont des taches pigmentées qui noircissent localement, une augmentation des poils dans 24 % des cas et des nodules dans 38 % des cas est également observée [6]. Un éclaircissement et une involution spontanée vers 2 ans existent dans une série de NC larges du scalp [12]. Il est probable – des données seront publiées prochainement dans ce sens – que la coloration finale du NC soit corrélée au phototype de l'enfant et non à l'intensité de la pigmentation initiale.

Dans une autre série de 29 NC larges, 25 % de problèmes sociaux et 30 % de troubles du comportement sont retrouvés chez les enfants. Ces troubles ne semblent pas corrélés à la visibilité de la lésion, à son traitement chirurgical ou à l'âge de l'enfant, reflétant un mal-être général [13]. La plupart des parents (et des enfants) ayant un NC > 20 cm préfèrent une cicatrice secondaire au traitement que le NC lui-même, la satisfaction

étant plus importante pour la prise en charge des nævus de petite taille de la tête et du cou [14].

Par ailleurs, dans l'étude de Bellier-Waast en 2008 [15], 55 % des parents rapportent un sentiment de rejet et 26 % n'ont pas de photos de leur enfant avant la chirurgie.

Différentes options thérapeutiques

1. La chirurgie

La prise en charge chirurgicale peut consister dans les cas les plus simples en une exérèse-suture en un temps. Il peut être intéressant de profiter de la laxité cutanée du nourrisson qui permet de bons résultats sur le plan esthétique. Lorsque la lésion est trop grande, cette exérèse-suture peut être réalisée en deux temps, en laissant s'écouler quelques mois entre les deux interventions. Lorsque la lésion est de grande taille, des processus d'expansion cutanée peuvent être nécessaires avec la mise en place de ballonnets. Enfin, la technique de greffe de peau mince après mise en place de derme artificiel est parfois utilisée (*fig. 5*).

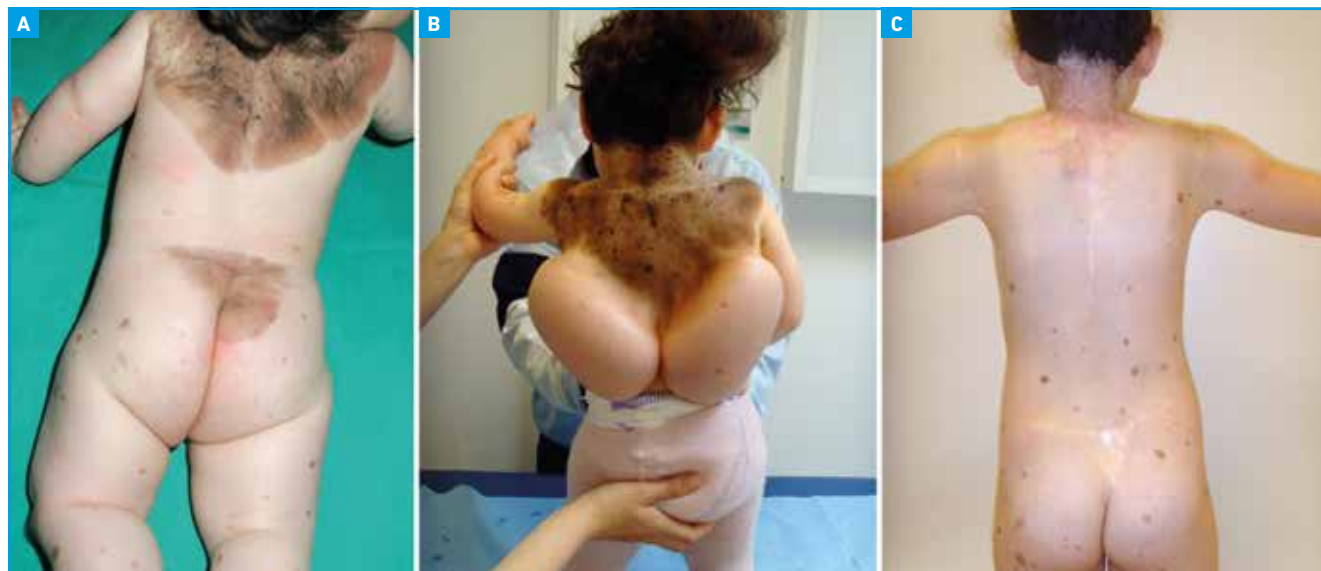


Fig. 5 : Chirurgie avec mise en place de ballonnets d'expansion. À droite, résultat final.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le risque de survenue d'un mélanome sur un NC n'est pas connu précisément et dépend de la taille du NC.
- Il est estimé globalement à 1 % environ et à 10 % pour les NC géants.
- Une atteinte du système nerveux central peut être associée en cas de nævus multiples.
- Pour les NC géants, la chirurgie ne modifie probablement pas le risque de survenue de mélanome, ceux-ci étant fréquemment de primitif viscéral, neurologique ou sous-cutané profond.
- Le NC est associé à une mutation hétérozygote activatrice du gène *NRAS* et plus rarement *BRAF* en mosaïque.
- L'impact psychosocial peut être important et n'est pas corrélé au caractère visible de la lésion.

2. La dermabrasion

Cette technique a montré de bons résultats dans certaines publications lorsqu'elle est réalisée très précocement [16]. Les inconvénients sont liés aux complications de la chirurgie (douleur, infection) et à la repigmentation fréquente.

3. Laser pigmentaire (Q-Switched ou normal mode Nd:YAG) ou ablatif (CO₂ fractionné) [17]

Les principaux effets secondaires sont la repigmentation très fréquente, les cicatrices hypertrophiques [18]. La fréquence des repigmentations s'explique par la profondeur de la pigmentation qui n'est pas accessible à un traitement laser.

Quel impact de la chirurgie sur ces risques ?

1. Impact sur le risque de mélanome

Il est maintenant établi que les NC géants correspondent à des mutations *NRAS* en mosaïque avec atteinte extracutanée. La chirurgie ne modifie pas le risque de mélanome pour les NC géants d'autant plus que le mélanome peut être de primitif viscéral, neurologique ou sous-cutané

profond. La prise en charge chirurgicale de ces formes sévères doit être motivée avant tout par le retentissement psychosocial.

Concernant les NC petits et moyens, il n'y a pas de données à ce jour permettant d'évaluer l'impact de la chirurgie sur le risque de dégénérescence, celui-ci étant faible.

2. Impact sur le risque psychosocial

Dans l'étude de Koot *et al.* à propos de 29 enfants [13], les troubles psychologiques ne semblaient pas corrélés à la visibilité de la lésion, à son traitement chirurgical ou à l'âge de l'enfant. Par ailleurs, les auteurs décrivent une satisfaction plus importante pour la prise en charge des NC de petite taille de la tête et du cou, et inversement proportionnelle à la taille du NC. Par ailleurs, dans l'étude de Bellier-Waast *et al.*, l'impact psychologique de la tache était décrit comme supérieur à celui de la cicatrice [15].

Perspectives

1. Thérapie ciblée et thérapie génique

Des travaux sont menés actuellement chez l'animal visant à étudier l'efficacité des thérapies ciblées anti-MEK dans le

syndrome du NC [19]. Plusieurs enfants atteints de mélanome sur syndrome du NC ont été traités par des thérapies ciblées anti-MEK avec une amélioration temporaire [20].

Par ailleurs, des cas de régression du NC sont décrits. Ces cas sont actuellement étudiés pour comprendre les mécanismes impliqués.

2. Physiopathologie des NC

Dans une publication très détaillée, Kinsler et Larue proposent une hypothèse explicative des différents *patterns* cliniques des NC :

- le *pattern* classique dit "segmentaire" à partir de mélanocytes dérivés de la crête neurale le long des feuillets ectodermiques avec atteintes des épithéliums ;
- le *pattern* "non segmentaire" de forme circulaire avec diffusion symétrique à partir de la ligne médiane, possibilité de satellites et migration mésodermique des mélanocytes, ce qui explique leur localisation dermique (sans atteinte des épithéliums dans ces formes-là) [21].

3. Éducation thérapeutique, thérapie cognitivo-comportementale et soutien psychologique

Des associations de patients (comme Naevus International) développent actuellement des programmes d'éducation thérapeutique et des outils pour aider les patients atteints de NC à gérer leur "handicap psychosocial". Ces outils peuvent être très bénéfiques pour aider les jeunes patients à vivre au quotidien avec leur NC et à mieux gérer le regard de l'autre.

Conclusion

Nous savons désormais que :

- le risque de dégénérescence des NC de petite taille n'est pas supérieur à celui d'un nævus acquis ;
- la chirurgie des NC géants ne modifie pas le risque de survenue d'un

mélanome. Cette chirurgie doit être motivée par des problématiques psychosociales.

La prise en charge des NC moyens ou larges relève d'une décision médicale individuelle. L'absence de cohorte prospective de grande taille ou d'essai comparatif ne permet pas au praticien qui découvre un NC moyen ou large d'appréhender avec un fort niveau de preuve les risques associés au NC ainsi que la modification de ce risque en fonction de la thérapeutique. La décision est prise au cas par cas, en fonction des problématiques sus-citées et des données de la littérature, mais aussi en fonction de l'expérience du praticien ou de l'équipe dans laquelle il exerce.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRENGEL S, SCOPE A, DUSZA SW *et al.* New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:441-451.
2. WALTON RG, JACOBS AH, COX AJ. Pigmented lesions in newborn infants. *Br J Dermatol*, 1976;95:389-396.
3. KANADA KN, MERIN MR, MUNDEN A *et al.* A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*, 2012;161:240-245.
4. CASTILLA EE, DA GRAÇA DUTRA M, ORIOLI-PARREIRAS IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol*, 1981;104:307-315.
5. RHODES AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am*, 1986;70:3-37.
6. KRENGEL S, HAUSCHILD A, SCHÄFER T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2006;155:1-8.
7. VOURC'H-JOURDAIN M, MARTIN L, BARBAROT S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:493-498.e14.
8. KINSLER VA, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
9. KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al.* Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
10. ROH MR, ELIADES P, GUPTA S *et al.* Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015;28:661-672.
11. WAELCHLI R, AYLETT SE, ATHERTON D *et al.* Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2015;173:739-750.
12. STRAUSS RM, NEWTON BISHOP JA. Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:508-511.
13. KOOT HM, DE WAARD-VAN DER SPEK F, PEER CD *et al.* Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol*, 2000;25:589-593.
14. KINSLER VA, BIRLEY J, ATHERTON DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:143-150.
15. BELLIER-WAAST F, PERROT P, DUTEILLE F *et al.* [Surgical treatment for giant congenital nevi: what are the psychosocial consequences for the child and family?]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2008;53:408-414.
16. ROMPEL R, MÖSER M, PETRES J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatol Basel Switz*, 1997;194:261-267.
17. OH Y, LEE SH, LIM JM *et al.* Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:523-531.e12.
18. EGGEN CAM, LOMMERTS JE, VAN ZUUREN EJ *et al.* Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:369-383.
19. PAWLIKOWSKI JS, BROCK C, CHEN SC *et al.* Acute Inhibition of MEK Suppresses Congenital Melanocytic Nevus Syndrome in a Murine Model Driven by Activated NRAS and Wnt Signaling. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2902.
20. KINSLER VA, O'HARE P, JACQUES T *et al.* MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Br J Cancer*, 2017;116:990-993.
21. KINSLER VA, LARUE L. The patterns of birthmarks suggest a novel population of melanocyte precursors arising around the time of gastrulation. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:95-109.

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

■ Analyse bibliographique

■ Efficacité de l'immunothérapie orale chez des enfants de moins de 4 ans allergiques à la cacahuète

JONES SM, KIM EH, NADEAU KC *et al.* Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (The immune tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2022;399:359-371.

Les allergies à la cacahuète restent un important problème de santé publique, notamment aux États-Unis où elles atteignent 2 % de la population pédiatrique. La plupart des enfants restent allergiques toute leur vie, avec un risque d'anaphylaxie en cas de contact accidentel. L'éviction complète de la cacahuète reste actuellement la principale mesure de la prise en charge. Plusieurs stratégies d'immunothérapie se sont développées ces dernières années. Récemment, une immunothérapie orale (ITO) à la cacahuète a induit chez l'enfant d'âge scolaire et le jeune adulte une désensibilisation (élévation du seuil de tolérance) dans 50-70 % des cas, peu de participants ont en revanche atteint le seuil de tolérance de 5 000 mg de protéines d'arachide. La rémission, définie par l'absence de réaction clinique lors de la réintroduction de l'aliment après une éviction prolongée, reste un enjeu important.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité de l'ITO à la cacahuète chez des enfants de moins de 48 mois (soit avant l'âge de la maturation du système immunitaire) en termes de désensibilisation et de rémission.

Il s'agissait d'un essai randomisé, placebo-contrôle, en double aveugle réalisé chez des enfants de 12 à 48 mois. Les critères d'inclusion étaient des IgE $\geq$ 5 kU/L, un test cutané $\geq$ 3 mm par rapport au témoin et une réaction à la dose cumulative de 500 mg ou moins de cacahuète lors d'un test de provocation orale (TPO). Les critères d'exclusion étaient une anaphylaxie sévère, un asthme et/ou une dermatite atopique non contrôlés et une maladie digestive à éosinophiles. Les enfants étaient randomisés pour recevoir soit de la cacahuète, soit le placebo selon 4 phases : une phase d'escalade jusqu'à 6 mg/j, une augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à la dose cible maximale de 2 000 mg/j (semaine 0 à 30), une phase de maintien à cette dose (semaine 30 à 134) puis une phase d'arrêt de l'ITO (semaine 134 à 160). Un TPO était réalisé à la dose cumulative de 5 000 mg à la semaine 134 (désensibilisation) puis un autre après l'éviction à la semaine 160 (rémission). Des dosages immunologiques étaient faits lors des TPO.

L'objectif primaire était d'évaluer la proportion d'enfants désensibilisés après 134 semaines d'ITO, l'objectif secondaire de voir la proportion d'enfants en rémission à la semaine 160.

Entre août 2013 et octobre 2015, 146 enfants ont été randomisés (96 dans le groupe ITO et 50 dans le groupe placebo),

de 39,3 mois d'âge médian avec 68 % de garçons. À la semaine 134, lors du TPO, 68/96 patients (71 %) avec ITO à la cacahuète *versus* 1/50 (2 %) dans le groupe placebo avaient atteint l'objectif primaire de désensibilisation, soit une différence de 69 % (IC 95 % : 59-79 ; $p < 0,0001$). La dose médiane cumulative tolérée était de 5 005 mg (16 cacahuètes ; extrêmes : 3 755-5 005) dans le groupe ITO et de 5 mg (0-105) dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). À la semaine 160, soit après 26 semaines d'arrêt de consommation de cacahuètes, 20/96 (21 %) enfants du groupe ITO répondaient aux critères de rémission *versus* 1/50 (2 %) dans le groupe contrôle, soit une différence de 19 % (IC 95 % : 10-28 ; $p = 0,0021$). La dose cumulative médiane tolérée lors de ce TPO était de 755 mg (extrêmes : 0-2755) pour le groupe ITO et de 0 mg (0-55) pour le groupe placebo ($p < 0,0001$).

En comparaison du groupe placebo, les enfants du groupe ITO présentaient une diminution de leurs taux d'IgE spécifiques arachide et Ara h2, de la taille du *prick test* et de l'activation des basophiles. En contrepartie, ils avaient une augmentation des IgG4 à la cacahuète et Ara h2 à la semaine 134 et 160. En analyse de régression multivariée, les facteurs prédictifs d'une rémission étaient le jeune âge et des taux faibles d'IgE arachide avant le début de l'ITO.

Concernant les effets secondaires, ils étaient plus fréquents dans le groupe ITO par rapport au placebo. 21 enfants ont eu recours à l'utilisation d'adrénaline pour 35 événements avec des symptômes modérés.

Cette étude est la première à montrer qu'une ITO à la cacahuète avant l'âge de 4 ans est associée à une augmentation de la désensibilisation et de la rémission des patients de façon concomitante à une amélioration des paramètres immunologiques, par rapport à des enfants du même âge recevant un placebo. Il semble donc y avoir une fenêtre d'opportunité chez le jeune enfant avec une balance bénéfique/risque favorable.

■ COVID long chez l'adolescent, véritable entité ?

KIKKENBORG BERG S, DAM NIELSEN S, NYGAARD U *et al.* Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022; in press.

Les enfants et adolescents infectés au SARS-CoV-2 ont moins de risque d'être hospitalisés que les adultes. Chez ces derniers, la persistance de symptômes pendant au moins 2 mois suivant l'infection sans autre diagnostic définit le COVID long. Chez l'enfant, la définition d'un COVID long n'est pas bien précisée, d'autant que la persistance prolongée

de symptômes après une infection virale est fréquente dans cette population (toux après une infection au virus respiratoire syncytial, fatigue après une infection au virus d'Epstein-Barr). En outre, la modification des conditions de vie et des interactions sociales pendant la pandémie a eu un impact non négligeable à l'âge pédiatrique.

Le but de ce travail était d'analyser les symptômes d'un COVID long chez des adolescents avec une sérologie positive, en les comparant à ceux d'un groupe contrôle non infecté. Les objectifs étaient d'évaluer la prévalence des symptômes d'une durée de plus de 2 mois, leur intensité, la qualité de vie et l'état psychologique dans les 2 groupes.

Il s'agissait d'une étude transversale réalisée au Danemark ayant inclus 6 630 adolescents avec une infection confirmée à SARS-CoV-2 entre janvier 2020 et juillet 2021, et 21 640 témoins négatifs appariés sur l'âge et le sexe. Les symptômes attribués à un COVID long devaient être absents avant l'infection. Les témoins étaient interrogés par le biais de questionnaires pour savoir s'ils ressentaient des symptômes similaires parmi les suivants : des douleurs localisées, une fatigue, des nausées, des difficultés respiratoires, des palpitations, des troubles de la concentration, une toux, des vertiges, des changements d'humeur ou une perte d'appétit. Des scores d'intensité des symptômes (CSSI-24) et de qualité de vie (PedsQL) étaient réalisés dans les 2 groupes.

L'âge médian des participants était de 17,6 ans, les 2 groupes étaient majoritairement constitués de filles (58,2 et 57,3 % respectivement dans les groupes COVID et témoin). Les adolescents du groupe COVID avaient plus souvent un symptôme de COVID long (61,9 %) par rapport au groupe contrôle (57 %), avec un OR de 1,22 (IC 95 % : 1,15-1,30 ; $p < 0,0001$). Les symptômes les plus fréquents étaient des céphalées, une fatigue, une perte d'appétit, des difficultés respiratoires et des troubles de la concentration. Les patients du groupe COVID rapportaient plus de jours d'absence scolaire par rapport au groupe contrôle (10,5 *versus* 8,2 % ; $p < 0,0001$).

En revanche, le score de durée et d'intensité des symptômes était plus faible dans le groupe COVID par rapport à l'autre groupe (10,7 *versus* 11,9 ; $p < 0,0001$). Par ailleurs, les scores de qualité de vie étaient significativement meilleurs dans le groupe COVID en comparaison avec le groupe contrôle, avec respectivement pour ces 2 groupes des scores moyens de 88,7 *versus* 86,5 ($p < 0,0001$) pour l'état physique, 77,1 *versus* 71,7 ($p < 0,0001$) pour l'état psychologique, 93,1 *versus* 88,4 ($p < 0,0001$) pour la satisfaction sociale et 66,9 *versus* 62,9 ($p < 0,0001$) pour la satisfaction scolaire.

Les adolescents ayant eu une infection à SARS-CoV-2 confirmée avaient plus de symptômes en rapport avec un COVID long et plus de jours d'absentéisme scolaire par rapport à un groupe témoin. Cependant, bien que les différences soient significatives, les OR étaient peu élevés et, surtout, la qualité de vie des adolescents du groupe COVID long était jugée meilleure sur tous les plans par rapport au groupe n'ayant jamais été infecté. Cela suggère que la majorité des symptômes décrits sont en grande partie liés au contexte sanitaire, à l'impact des confinements et des modifications du mode de vie. Ainsi, la définition du COVID long chez l'adolescent reste assez floue.



J. LEMALE

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



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

