

Le billet de A. Bourrillon

Un germe et sa prévention : la varicelle

**Les syndromes de Marfan et apparentés :
quand adresser à l'expert ?**

Prévention primaire de l'allergie alimentaire de l'enfant

**Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge
la recommander ?**

**Troubles respiratoires obstructifs du sommeil : pourquoi la prise
en charge orthopédique est-elle un maillon clé ?**

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 : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission paritaire: 0127 T 81118
ISSN: 1266 – 3697
Dépôt légal: 2^e trimestre 2022

Sommaire

Avril 2022

n° 256

BILLET DU MOIS

- 3** J'y pense tout le temps
A. Bourrillon

UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 4** La varicelle
H. Haas

REVUES GÉNÉRALES

- 14** Prévention primaire de l'allergie
alimentaire de l'enfant
D. Sabouraud-Leclerc
- 21** Vaccination contre les
papillomavirus : jusqu'à quel âge
la recommander ?
M.-A. Dommergues
- 27** Les syndromes de Marfan et
apparentés : quand adresser à
l'expert ?
L. Chaussavoine
- 33** Troubles respiratoires obstructifs du
sommeil : pourquoi la prise en charge
orthopédique est-elle un maillon clé ?
P. Cubells-Ricart

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 38** Prévention des infections à VRS par
nirsevimab chez des nouveau-nés à
terme bien portants

Association entre une insuffisance
respiratoire aiguë chez
le nourrisson et le développement
neurocognitif ultérieur
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 37.

Image de couverture
© Max kegfire@shutterstock.com



Billet du mois

J'y pense tout le temps

Salle de gymnase d'un arrondissement parisien, centre d'hébergement temporaire pour l'accueil de réfugiés ukrainiens. Espaces cloisonnés par des cartons et des voilages de couleur en de petites chambres avec deux lits de camp juxtaposés.

À l'écart, dans un espace vide, trois petites filles regardent les images de bandes dessinées. Sans s'y attacher, vraiment. Elles sont à distance les unes des autres et ne se disent pas un mot.

Dans un coin du gymnase, un petit garçon serre contre lui une peluche. Il la jette parfois à distance, puis va la rechercher à quatre pattes pour la caresser. Comme pour se faire pardonner.

Les mamans, assises sur les lits, ont pour leurs enfants un regard de tristesse résignée qui ne peut traduire l'apaisement.

Abdou a mis en ordre l'ensemble du gymnase. Il s'inquiète par signes auprès d'elles de souhaits que les familles n'auraient pu exprimer. Les mères répondent par la négative, avec un sourire triste.

Abdou s'est approché du petit garçon et lui a donné une petite balle. Celui-ci l'a d'abord refusée avant de la faire rouler sur le sol. Abdou l'a rattrapée. Ils ont poursuivi le jeu en faisant rouler la balle sur le sol. Puis Abdou a pris l'enfant dans ses bras et l'a porté jusqu'à la hauteur d'un panier de basket accroché sur un mur du gymnase. L'enfant a jeté la balle dans le panier. Elle est tombée. L'enfant a fait signe à Abdou de lui donner la balle pour recommencer le jeu. Il a dit un mot. *Encore* peut-être en ukrainien. L'enfant a souri. Puis, depuis les bras d'Abdou, à l'envoi suivant dans le panier, nous l'avons entendu rire.

Les petites filles se sont rapprochées autour d'une même table. Elles se sont vraiment mises à parler ensemble. Avec une gravité rêveuse. Évoquaient-elles leur devenir immédiat ? Le retour dans leur pays ? Pouvaient-elles avoir d'autres rêves que celui de retrouver des réalités qu'elles ne voudraient imaginer ?

Abdou avait interrompu son jeu avec le petit garçon.

Il a dit : *"Je comprends ce que ces familles-là peuvent vivre. J'y pense tout le temps."*

J'ai compris ce qu'Abdou voulait dire ainsi.

Depuis mars 2021, chaque minute, 55 enfants fuient leur pays ; chaque seconde, un enfant ukrainien devient un réfugié (Unicef : 15 mars 2022).

Chaque enfant exilé est un enfant qui souffre.

J'y pense tout le temps.



A. BOURRILLON

■ Un germe et sa prévention

La varicelle



H. HAAS

Service de Pédiatrie-Néonatalogie,
Centre Hospitalier Princesse Grace,
MONACO.

À la fin du XVIII^e siècle, Rudolf Augustin Vogel, professeur de l'université de Göttingen, donne pour la première fois le nom de *varicella* à cette maladie considérée comme une forme atténuée de variole. C'est l'Anglais William Heberden qui le premier, en 1785, va donner une description précise de la varicelle pour la distinguer de la variole [1].

■ Histoire naturelle de l'infection à virus varicelle-zona [2]

Le virus varicelle-zona (VZV) est un virus à ADN bicaténaire pourvu d'une enveloppe nécessaire à sa virulence. Son réservoir est strictement humain. Le virus est transporté par des gouttelettes à partir des sécrétions respiratoires ou du contenu des vésicules des sujets infectés. Après pénétration par les voies aériennes supérieures, le virus dissémine vers les ganglions lymphatiques régionaux où il se multiplie. Puis apparaît la première phase de virémie dans

les 7 à 9 jours de la phase d'incubation clinique au cours de laquelle le VZV se multiplie dans les cellules du système réticulo-endothélial. Une seconde virémie survient dans les 5 derniers jours de l'incubation et les premières heures après l'éruption, période pendant laquelle le virus se multiplie dans les cellules mononucléées sanguines et peut se déposer dans les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Le VZV est isolé dans le sang dans 83 % des cas dans les 5 jours avant l'éruption et dans 100 % des cas dans les 1 à 2 jours avant l'éruption. Le virus atteint ensuite la peau, les muqueuses et, dans certains cas, les alvéoles pulmonaires, le système nerveux central, le foie, la moelle osseuse ou les surrénales.

L'incubation est en moyenne de 14 jours, avec des extrêmes entre 10 et 21 jours.

L'infection par le VZV entraîne une production d'anticorps IgG, IgM et IgA qui deviennent détectables dans le sérum environ 3 jours après le début de l'éruption. De même, les anticorps transmis de la mère à l'enfant protègent le nourrisson durant les 6 premiers mois de la vie.

L'immunité cellulaire joue un rôle très important et est indispensable pour contrôler la virémie et limiter la réplication virale dans les différents sites.

Le VZV migre ensuite dans les cellules ganglionnaires nerveuses du trijumeau et des racines de la moelle dorsale où il va demeurer quiescent. Chez le sujet sain, la varicelle, infection ou maladie, procure une immunité solide, de très longue durée (probablement à vie). Les lymphocytes T mémoire induits par la maladie initiale jouent un rôle essentiel

dans le maintien de cette latence. La réexposition au virus lors de contacts ultérieurs semble jouer un rôle fondamental dans le maintien de l'immunité contre le VZV et la prévention du zona.

■ Épidémiologie de la varicelle

Le risque d'être atteint de la varicelle au cours d'une vie est très élevé (environ 95 %) et celui d'au moins une réactivation du virus (zona) est de l'ordre de 15 à 20 %.

La varicelle est une affection hautement contagieuse : le taux d'attaque chez un sujet réceptif est de 86,6 % après un contact intrafamilial [2, 3] et de 10 à 35 % après contact moins intime au sein d'une collectivité [4]. Chaque année, en France, on compte environ près de 700 000 cas de varicelle (90 % ont moins de 10 ans), 3 000 hospitalisations (75 % ont moins de 10 ans) et 20 décès (30 % ont moins de 10 ans) [5]. Bien que la maladie soit généralement bénigne chez l'enfant en bonne santé, elle peut entraîner des complications graves, voire mortelles, surtout chez l'adulte non immunisé (risque de complications et de décès maximal surtout après 20 ans [6]), l'immunodéprimé (30 % de formes sévères avec un risque de décès d'environ 10 %), la femme enceinte et le nouveau-né.

Cependant, la gravité de la varicelle augmente avec l'âge. C'est surtout le nourrisson de moins de 1 an qui est à haut risque de formes graves avec un taux de mortalité 4 fois plus élevé que chez l'enfant de 1 à 14 ans [7]. Le risque augmente ensuite à l'adolescence avec davantage de lésions cutanées et des signes généraux plus importants [8].

Plusieurs études ont montré qu'en cas de contagé intrafamilial, les cas secondaires étaient en moyenne plus sévères que les cas primaires, en nombre de lésions cutanées et d'intensité des symptômes (prurit, dysphagie, insomnie) [9, 10]. Cette notion de cas secondaire est également retrouvée comme facteur de risque des complications bactériennes en général et des infections invasives à streptocoque en particulier [11].

Contrairement à ce qui est souvent signalé dans certains articles généraux ou recommandations, aucune étude de grande envergure ne signale les lésions cutanées préexistantes et notamment l'eczéma comme un facteur associé ou favorisant les formes graves [7, 12]. Environ 3 % des cas de varicelle font des complications précoces.

■ Clinique

1. Varicelle normale de l'enfant immunocompétent [4]

● *Varicelle classique*

Les prodromes comportent de la fièvre, des céphalées, des douleurs abdominales qui précèdent de 24 à 48 heures le début de l'éruption.

L'exanthème débute habituellement dans le cuir chevelu, sur la face ou le tronc. Les lésions cutanées sont constituées de macules érythémateuses qui se transforment en quelques heures en vésicules à contenu clair entourées d'un érythème à contour irrégulier (**fig. 1**). Elles s'accompagnent d'un prurit intense et d'une fièvre modérée dépassant rarement 38,5 °C. En 24 à 48 heures, le contenu des vésicules devient dense, elles s'ombilquent en leur centre et les croûtes commencent à se former (**fig. 2**). Les lésions cutanées apparaissent par vagues successives qui atteignent le tronc puis les extrémités. Il est habituel de constater chez le même malade des vésicules d'âge différent. L'atteinte des

muqueuses oropharyngée, conjonctivale et génitale est habituelle.

La phase évolutive s'étale sur 1 à 7 jours, pendant laquelle de nouvelles lésions apparaissent. L'apparition de nouvelles lésions au-delà du 7^e jour est rare. Le nombre de vésicules est habituellement inférieur à 300 avec des extrêmes allant d'une dizaine à près de 2 000. Les formes inapparentes représentent environ 5 % [3].

La contagiosité de la varicelle est forte, débutant avant la phase éruptive et se poursuivant jusqu'à la dessiccation des vésicules.

La maladie se termine par la chute des croûtes qui laisse une dépigmentation transitoire de la peau et parfois des cicatrices, en particulier sur le visage.

● *Complications de la varicelle de l'enfant sain*

Globalement, les taux de complication rapportés sont compris entre 2 et 4 % [12, 13].



Fig. 1 : Varicelle simple (© coll. Dr Haas).



Fig. 2 : Varicelle croûteuse (© coll. Dr Haas).

>>> Les complications infectieuses bactériennes représentent près de 50 % des complications chez les enfants hospitalisés et sont l'apanage des enfants < 5 ans, avec un âge médian de 2 ans. Les germes en cause sont le plus souvent *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* (surtout streptocoque β hémolytique du groupe A). Dans les études françaises, *Staphylococcus aureus* est nettement prévalent chez les enfants hospitalisés [14]. En revanche, dans les formes graves chez des patients admis en réanimation, *Streptococcus pyogenes* représente 44 % des germes isolés contre 28 % pour *Staphylococcus aureus* [15].

Les surinfections cutanées représentent l'essentiel : impétigo, lésions bulleuses (**fig. 3**). Les infections des tissus mous comprennent les dermoépidermites, les lymphangites et les abcès sous-cutanés. Une attention particulière est portée depuis quelques années sur l'incidence grandissante des fasciites nécrosantes qui comportent un risque vital lié au choc, mais aussi des troubles circulatoires nécessitant généralement des interventions mutilantes [16-18]. Ces bactéries sont souvent productrices de toxines responsables d'une pathologie spécifique. Outre le syndrome de choc toxique streptococcique, la varicelle représente chez l'enfant une des étiologies essentielles du syndrome de choc toxique staphylococcique lié à la TSST-1. Des formes particulièrement sévères de syndrome de la peau ébouillantée (liée à l'exfoliatine du staphylocoque ; **fig. 4**)



Fig. 3 : Varicelle surinfectée (© coll. Dr Haas).

Un germe et sa prévention



Fig. 4 : Épidermolyse toxinique staphylococcique sur varicelle (© coll. Dr Haas).

avec choc par hyperperméabilité capillaire ont par ailleurs été observées [15].

>>> Les complications neurologiques représentent 20 % des causes d'hospitalisation [19]. Ce sont surtout les cérébellites (1/4 000 cas) de pathogénie inconnue avec ataxie, céphalées, nausées, vomissements, raideur méningée et nystagmus. L'évolution est bénigne avec résolution spontanée en quelques jours à quelques semaines. La méningo-encéphalite est beaucoup plus rare (1,7 à 4/10 000 cas aux États-Unis) et se manifeste habituellement 2 à 6 jours après le début de l'éruption par des troubles de la conscience, des convulsions et un syndrome méningé. Dans certains cas, le tableau se limite à une atteinte méningée sans manifestation cérébrale associée. L'évolution est habituellement rapidement favorable en 2 à 3 jours, mais la mortalité serait cependant de 5 à 18 % [4]. La pathogénie n'est pas claire : des données suggèrent une répllication active du virus dans le système nerveux mais, à l'inverse, l'aspect histologique est celui des encéphalites de mécanisme immuno-allergique [20].

Enfin, dans les années 1970-1980, le syndrome de Reye a représenté aux États-Unis (3 à 4/100 000 cas) une cause essentielle de mortalité dans la varicelle [12]. Il s'agit d'une encéphalopathie aiguë avec insuffisance hépatocellulaire aiguë. L'œdème cérébral est la cause habituelle du décès et des séquelles. La consommation d'aspirine associée à l'infection virale est apparue comme un facteur essentiel au déclenchement de ce syn-

drome et est devenue beaucoup plus rare depuis que des consignes restrictives ont été données quant à son utilisation [21]. En France, comme dans la plupart des pays européens, le syndrome de Reye a toujours été une maladie rare et, de ce fait, ses relations avec la varicelle et la consommation d'aspirine sont difficiles à établir. Les autres complications neurologiques sont rares : myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique [22, 23].

>>> Les pneumopathies sont des complications fréquentes et graves de la varicelle de l'adulte. Elles sont en revanche rares chez l'enfant sans facteur de risque particulier, sauf chez le nourrisson de moins de 6 mois où elles représentent la cause prédominante de mortalité [19]. Il faut distinguer les surinfections bactériennes, sous forme de pneumopathie ou de pleuro-pneumopathie (essentiellement à pneumocoque, streptocoque hémolytique ou staphylocoque) et les pneumopathies interstitielles, directement liées au virus de la varicelle et survenant le plus souvent chez des immunodéprimés. Ces pneumopathies peuvent entraîner un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [15].

>>> Les hépatites : l'élévation modérée des transaminases est fréquente au cours de la varicelle mais habituellement asymptomatique chez l'enfant immunocompétent [12]. En cas de vomissement associé, l'éventualité d'un syndrome de Reye doit être préférentiellement considérée.

>>> Les thrombopénies : la varicelle peut se compliquer de thrombopénie aiguë précoce, liée à une atteinte directe des mégacaryocytes par le VZV. Elle est habituellement résolutive en quelques jours mais s'accompagne d'un risque hémorragique non négligeable. Une thrombopénie post-infectieuse, de mécanisme immunologique avec présence d'anticorps antiplaquettes, peut apparaître plus rarement avec un délai de

1 à 2 semaines voire davantage et est également habituellement régressive [24].

>>> Autres complications plus rares :

- les thromboses vasculaires peuvent être à l'origine de complications sévères. Elles se manifestent au cours de la phase de convalescence de la varicelle et semblent liées à un déficit acquis et transitoire en protéine S avec présence d'auto-anticorps circulants [25];
- les complications rénales : de rares cas de glomérulonéphrite aiguë environ 3 semaines après l'éruption, ainsi que quelques cas de syndrome néphrotique et de syndrome hémolytique et urémique ont été décrits [26];
- les arthrites peuvent être directement liées au virus, retrouvé dans l'articulation. Des arthrites réactives ont également été observées. Enfin, une arthrite suppurée streptococcique ou staphylococcique peut compliquer la surinfection des lésions cutanées. Les arthrites non bactériennes guérissent habituellement en 3 à 5 jours [27];
- les complications oculaires : des uvéites et kératites ont été rapportées [28];
- les myocardites sont à l'origine d'une mortalité significative, des péricardites, des pancréatites et des orchites ont également été rapportées [29-31].

>>> Les complications en lien avec des médicaments : sont essentiellement concernés les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La possibilité de survenue de formes graves de varicelle sous corticothérapie orale est connue de longue date [32]. Le problème est de savoir dans quelle mesure une simple cure orale brève de corticothérapie, voire une corticothérapie inhalée, peut favoriser ce type de complication. Les situations cliniques concernent essentiellement le traitement de l'asthme.

Les données de la littérature sont contradictoires : il existe indiscutablement des observations ponctuelles de formes graves ou mortelles de varicelle chez des

enfants asthmatiques ayant reçu une cure orale courte et unique de corticothérapie à forte dose pendant la phase d'incubation de la varicelle [33], ou traités par corticoïdes inhalés pour sinusite chronique [34] ou asthme [35], alors que d'autres études ne montrent pas d'augmentation du risque de décès, notamment une publication où 13 enfants asthmatiques traités par budésonide inhalé ont présenté une varicelle banale sans aucune complication [36]. En fait, l'utilisation des stéroïdes inhalés pourrait déprimer l'immunité locale nasopharyngée pendant la phase de répllication dans le tissu lymphatique respiratoire, entraînant une augmentation de la charge virale et une sévérité accrue de la maladie.

Depuis quelques années, l'attention est attirée sur le rôle favorisant possible de l'utilisation des AINS sur la survenue de fasciites nécrosantes et d'infections invasives à streptocoque hémolytique au cours de la varicelle [37, 38].

Les AINS pourraient intervenir de deux manières : par inhibition de l'activité de phagocytose des polynucléaires, d'une part, et en retardant le diagnostic du fait de leur effet anti-inflammatoire, d'autre part. Il est en réalité très difficile d'établir une relation statistique entre l'utilisation d'un produit de consommation courante et un événement rare. L'étude rétrospective de Zerr *et al.* [39] a constaté une association significative entre ibuprofène et fasciites nécrosantes lors de la varicelle sans pouvoir affirmer de lien de causalité. Une étude prospective réalisée aux États-Unis suggère que l'ibuprofène pourrait en fait avoir été utilisé dans les varicelles très fébriles ou douloureuses, cela pouvant représenter les premières manifestations d'une fasciite nécrosante [38]. Dans l'enquête française effectuée en réanimation, 26 % des enfants admis pour une complication de la varicelle, 36 % des enfants présentant une surinfection bactérienne (contre 15 % des enfants présentant une complication non bactérienne) et 57 %

des enfants présentant une surinfection à *Streptococcus pyogenes* avaient reçu des AINS. Le risque de présenter une infection à streptocoque était significativement plus élevé chez les enfants exposés aux AINS ($p = 0,036$) [15].

Malgré les controverses, les autorités de santé ont émis une recommandation de ne pas utiliser les AINS à titre antithermique au cours de la varicelle [40].

2. Varicelle de l'immunodéprimé

Les sujets immunodéprimés les plus à risque de faire une forme grave de varicelle sont ceux qui présentent une atteinte de l'immunité cellulaire. Cela concerne les déficits immunitaires congénitaux et surtout les déficits immunitaires acquis liés à une pathologie maligne et à sa thérapeutique (immunosuppresseurs, chimiothérapie, corticothérapie), ainsi que les transplantés d'organe et surtout de moelle osseuse [41, 42].

La varicelle de l'immunodéprimé se caractérise d'abord par son caractère atypique : les lésions cutanées, rapidement étendues à tout le corps, se présentent sous formes d'éléments hémorragiques, pseudo-purpuriques puis nécrotiques. L'évolution se complique rapidement d'une atteinte multiviscérale : pneumopathie, hépatite fulminante avec syndrome hémorragique, pancytopenie par atteinte médullaire et encéphalopathie.

3. Varicelle congénitale et varicelle du nouveau-né

• Varicelle congénitale

En France, le nombre de cas de varicelle congénitale a été estimé entre 1 à 4 par an : le risque d'embryopathie est estimé à 0,42 % avant la 13^e semaine et de 1,2 à 2,6 % entre la 14^e et la 20^e semaine [43]. Le syndrome de varicelle congénitale est une fœtopathie sévère comportant [44] :
– des lésions vésiculo-bulleuses le plus souvent unilatérales le long d'un trajet nerveux ;

- une atteinte du squelette avec hypoplasie d'un membre, des doigts ou des orteils, pieds bots, contractures articulaires ;
- des lésions oculaires (choriorétinite, cataracte congénitale, atrophie optique, opacités cornéennes, microphthalmie) ;
- une atteinte du système nerveux ;
- un retard de croissance dans près de la moitié des cas.

Le pronostic est généralement sévère, bien que difficilement prévisible.

• Varicelle du nouveau-né

Il convient de distinguer la période périnatale de celle après 10 jours de vie.

>>> La varicelle périnatale

Elle concerne les cas de varicelle maternelle survenant dans les 3 semaines précédant l'accouchement. Le risque de transmission au nouveau-né se situe entre 20 et 50 % et la varicelle néonatale survient dans les 10 premiers jours de vie. La gravité de l'atteinte fœtale dépend de la date de la varicelle de la mère. Le fœtus est contaminé par voie hématogène lors de la 1^{re} ou 2^e virémie. Les anticorps produits par la mère n'étant transmis au fœtus que 5 à 6 jours après le début de l'éruption, si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficiera d'aucune protection par les anticorps maternels. Ainsi, le risque est maximal si l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement. Cette varicelle néonatale à transmission périnatale se caractérise par une éruption intense et généralisée avec des lésions ulcéro-nécrotiques de la peau et des muqueuses, une atteinte pulmonaire ou viscérale et un risque de mortalité entre 0 et 30 % [45].

>>> La varicelle du nouveau-né après 10 jours de vie

Dans la plupart des cas, le nouveau-né sera protégé par les anticorps maternels et présentera une forme minime de

Un germe et sa prévention

varicelle. Cependant, des formes sévères ont été décrites, ce qui justifie une surveillance rapprochée et fait discuter la mise en route d'un traitement prophylactique [46].

4. Zona

La réactivation est responsable de lésions vésiculeuses le long d'un nerf sensoriel sur un territoire de dermatome : le zona. Le zona est rare en pédiatrie (0,47 cas pour 1 000 enfants de moins de 14 ans par année aux États-Unis), et considéré comme souvent moins douloureux et invalidant que chez l'adulte. Il survient plus fréquemment chez les enfants exposés *in utero* à une varicelle maternelle ou ayant fait une varicelle avant l'âge de 1 an (4,1 cas pour 1 000 enfants de 1 à 12 ans par année chez les moins de 14 ans).

Il ne nécessite pas de traitement spécifique en dehors des formes ophtalmiques, des formes compliquées ou en cas de terrain immunodéprimé. Son diagnostic est essentiellement clinique. Le zona est beaucoup moins contagieux que la varicelle car la contagion se fait uniquement *via* les vésicules et non par voie aérienne. Les complications les plus fréquentes sont une surinfection bactérienne secondaire, une dépigmentation et des cicatrices. La complication principale du zona, exceptionnelle chez l'enfant et fréquente chez l'adulte, réside dans l'existence d'algies aiguës et/ou chroniques (douleurs post-zostériennes) pouvant se prolonger plus de 6 mois.

Vaccination

Les vaccins contre la varicelle sont constitués de la souche virale OKA, dont l'atténuation est obtenue après plus d'une trentaine de passages sur des cultures cellulaires de cobaye et humaines. Il s'agit donc de vaccins vivants atténués [2].

Chez l'enfant sain, la tolérance clinique du vaccin est bonne. Des réactions

LE SAVIEZ-VOUS ?

Recommandation vaccinale en vigueur en France

La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- **Les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle*** (en cas d'histoire douteuse, un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué).
- **Les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle** (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué).
- **Les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle*** dans les suites d'une première grossesse.
- **Toute personne sans antécédent de varicelle* et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours.**
- **Les personnes en attente de greffe, dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle* et dont la sérologie est négative (avec 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle).**

*ou dont l'histoire est douteuse.

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes qui viennent d'être vaccinées et ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet d'un mois.

locales à l'injection, généralement discrètes et transitoires (< 72 h), sont observées dans 10 % des cas. Des éruptions varicelliformes composées d'éléments peu nombreux (en moyenne < 20) sont signalées dans 4 à 6 % des cas, soit localisées au point d'injection, soit généralisées. Elles surviennent surtout entre le 14^e et le 25^e jour qui suit la vaccination.

Le vaccin est bien supporté par l'adulte sain, même si des réactions locales et des éruptions papulo-vésiculeuses sont plus souvent observées que chez l'enfant (21 et 10 % respectivement).

Bien que le virus vaccinal ait pu être isolé des lésions cutanées dans quelques rares cas chez l'enfant et l'adulte, aucun des membres réceptifs de l'entourage n'a

présenté de contamination vaccinale clinique ou infraclinique (réponse immunitaire), y compris les enfants cancéreux appartenant à la fratrie des enfants sains immunisés.

Si le vaccin induit peu d'effets indésirables chez le sujet sain, ceux-ci sont loin d'être négligeables chez l'enfant atteint de néoplasie et la possibilité d'infection grave provoquée par le vaccin doit être considérée, en particulier sur les terrains présentant une dépression profonde de l'immunité cellulaire (leucémies T et lymphomes malins).

La vaccination des enfants atteints de néoplasie ne doit être réalisée qu'en période de rémission chez des sujets présentant une numération stable des

polynucléaires et des lymphocytes ($> 500/\text{mm}^3$). La chimiothérapie d'entretien doit être suspendue une semaine avant et après la vaccination, les effets indésirables sont moins nombreux avec ce protocole que sous chimiothérapie continue. L'institution d'une corticothérapie doit être différée au moins 2 semaines après la vaccination.

La protection conférée par la vaccination chez l'enfant sain est de plus de 90 % avec un recul de 7 à 10 ans. La varicelle chez les vaccinés est, dans tous les cas, atténuée par rapport à la maladie naturelle (nombre moyen d'éléments cutanés < 50 , éruption non vésiculeuse dans 50 % des cas). La fréquence et la sévérité n'augmentent pas avec le temps écoulé depuis la vaccination, démontrant le maintien à long terme de l'efficacité du vaccin.

L'efficacité du vaccin est plus faible chez l'enfant leucémique en rémission (87 %) ainsi que chez l'adulte (70 %), mais la maladie chez les vaccinés est fortement atténuée. La fréquence est plus élevée chez les patients vaccinés ayant la plus faible réponse immunitaire humorale et cellulaire, mais reste encore bien inférieure à celle des sujets non vaccinés (30 vs 90 %).

Chez les sujets réceptifs ayant été au contact d'une varicelle, le vaccin confère une protection de 90 % lorsqu'il est administré dans les 3 jours suivant le contact et de 67 % lorsque le délai est porté à 5 jours. Dans tous les cas, la maladie des vaccinés est atténuée par rapport à celle contractée par les sujets non vaccinés. L'efficacité de la vaccination post-contact est liée au fait que l'inoculation directe du virus vaccinal court-circuite la phase initiale de réplication du virus sauvage au niveau des ganglions lymphatiques cervicaux (durée 4 à 6 jours) et induit très rapidement une immunité cellulaire neutralisant le virus sauvage.

Alors que la vaccination anti-varicelle est recommandée chez tous les nourrissons

dans de nombreux pays aux conditions économiques et sanitaires comparables à la France (Italie, Luxembourg, Allemagne, Canada, États-Unis), la recommandation française ne concerne que les enfants et adultes de plus de 11 ans non immuns ou l'entourage des personnes à risque de varicelle grave (immunodéprimés). Une méta-analyse sur les données d'efficacité vaccinale provenant des pays ayant implémenté cette vaccination suggère une efficacité de 81 % (IC 95 % : 78-84) sur toutes les formes de varicelle après une dose, de 92 % (IC 95 % : 88-95) après 2 doses et de 98 % (IC 95 % : 97-99) sur les formes modérées et sévères après une dose [47]. Deux vaccins ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et peuvent s'administrer à partir de 12 mois en 2 doses, avec un intervalle entre les 2 doses qui ne peut être inférieur à 4 semaines.

La réticence à l'implémentation d'une vaccination de l'ensemble des nourrissons est née d'une étude publiée en 2002 par Brisson *et al.*, qui ont proposé une modélisation de l'évolution de l'incidence des zoonoses en cas de vaccination généralisée des enfants contre la varicelle, en se basant sur la constatation que les adultes vivant dans des foyers avec de jeunes enfants avaient une meilleure immunité anti-varicelle et faisaient moins de zoonoses. Cette modélisation prévoyait une augmentation des zoonoses avec un pic environ 20 ans après le début de la vaccination généralisée [48]. Les données publiées récemment sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona aux États-Unis n'ont pas confirmé cette hypothèse. La vaccination a été implémentée chez les nourrissons entre 12 et 18 mois aux États-Unis dès 1996 avec un schéma à 1 dose puis à 2 doses en 2006, avec également une vaccination anti-zona pour les plus de 60 ans puis pour les plus de 50 ans en 2011.

Ces données montrent que l'incidence de la varicelle a chuté chez les moins de 10 ans et n'a pas augmenté dans les

autres classes d'âge. Quant à l'incidence du zona, elle a diminué chez les moins de 17 ans et l'élévation de l'incidence observée avant la vaccination ne s'est pas accélérée chez les adultes, y compris chez ceux non ciblés par la vaccination anti-zona [49]. Une étude comparant la réponse humorale et cellulaire des adultes de plus de 50 ans dans des pays à différents niveaux de circulation virale de la varicelle dans la population (vaccination large, vaccination partielle ou pas de vaccination) n'a pas mis en évidence de différence significative, réfutant l'hypothèse de l'importance de la stimulation exogène pour maintenir une immunité efficace [50, 51].

Compte tenu de ces différents éléments, il paraîtrait licite de proposer la vaccination anti-varicelle à l'ensemble des nourrissons (à l'exception de ceux avec une immunodépression cellulaire) à partir de 12 mois, avec un schéma à 2 doses espacées d'au moins 4 à 6 semaines selon le vaccin. Cette vaccination n'est pas actuellement remboursée.

■ Traitement

1. Traitement spécifique

Si, dans la plupart des cas, un traitement symptomatique suffit en attendant l'évolution spontanée vers la guérison, se pose la question dans certaines situations de l'opportunité d'un traitement spécifique antiviral à visée curative mais aussi parfois à but préventif.

● Antiviraux disponibles

Tous les antiviraux utilisables dans le traitement des infections à VZV ne sont actifs que sur les virus en phase de réplication et non sur les formes latentes. L'acyclovir (ACV), le valacyclovir, le famciclovir, le penciclovir, le cidofovir, le foscarnet et la brivudine sont les principales molécules utilisables par voie générale. Ce sont des analogues nucléosidiques dont l'action dépend

Un germe et sa prévention

de la thymidine kinase virale pour leur monophosphorylation initiale, puis les autres phosphorylations aboutissant à la forme active triphosphate sont réalisées par les kinases cellulaires. Une fois la triphosphorylation réalisée, l'agent antiviral inhibe par compétition l'ADN polymérase, aboutissant à un blocage total et définitif de la réplication virale. Ce mécanisme d'action dépendant de la kinase virale explique l'action ciblée sur les cellules infectées et le respect des cellules saines. Les mécanismes de résistance du VZV vis-à-vis des analogues nucléosidiques reposent sur une altération ou un déficit de ces thymidines kinases virales. Les données actuelles concernant la brivudine ne permettent pas son utilisation chez l'enfant, la femme enceinte et pendant l'allaitement. L'intérêt du cidofovir et du foscarnet réside dans leur capacité à rester actifs sur les souches déficientes en thymidine kinase. Ils s'administrent par voie intraveineuse. Grâce à la très longue demi-vie intracellulaire de ces métabolites, le cidofovir peut être administré une fois par semaine. Cependant, en raison de sa néphrotoxicité, son utilisation est indiquée uniquement dans les formes résistantes à l'ACV, par voie intraveineuse et en association avec le probénécide pour limiter sa toxicité. La résistance des VZV à l'ACV est très rare en dehors du contexte d'un traitement prolongé chez les patients immunosupprimés.

Si ces molécules sont maintenant largement utilisées dans de nombreux pays européens pour le traitement curatif ou préventif des infections à cytomégalo-virus, HSV 1 ou 2, leur prescription dans le cadre du VZV reste discutée. Seul l'ACV a fait l'objet depuis de nombreuses années d'études de pharmacocinétique et d'efficacité sur un nombre important d'adultes et parfois d'enfants, au point de devenir le traitement de référence.

La biodisponibilité par voie orale de l'ACV n'est que de 10 à 20 % alors que pour le valacyclovir, qui est sa prodrogue, celle-ci est de 55 %. Le valacyclovir par voie orale permet ainsi

d'obtenir des concentrations plasmatiques d'ACV uniquement obtenues avec les formes intraveineuses [52]. Cette meilleure biodisponibilité du valacyclovir permet une diminution du nombre de prises quotidiennes et une meilleure compliance. La tolérance de l'acyclovir oral est habituellement excellente ; les effets secondaires sont rares et peuvent consister en des troubles digestifs, un rash ou des céphalées. Des effets neurologiques ont été rarement décrits, essentiellement avec la forme IV et dans des contextes d'insuffisance rénale.

Le valacyclovir a une AMM à partir de 12 ans pour le traitement des infections herpétiques cutanéomuqueuses ou du zona. Il est possible de l'utiliser avec des posologies adaptées lorsque l'enfant est capable d'avaler des comprimés.

● Traitement curatif

Le traitement curatif de la varicelle s'impose pour les formes néonatales quand la mère n'est pas immunisée (pas de protection par absence d'anticorps maternels transmis), les enfants immunodéprimés et en cas d'atteintes disséminées avec atteinte viscérale. Il repose alors principalement sur l'ACV en intraveineux et donc réalisé en milieu hospitalier. La posologie recommandée est de 500 mg/m² ou 20 mg/kg toutes les 8 heures. Plusieurs études sur de faibles effectifs ont comparé l'évolution chez des enfants traités par ACV intraveineux pendant 3 jours suivi de 7 jours de traitement par voie orale *versus* valacyclovir par voie orale pendant 7 jours à la posologie de 500 à 750 mg 3 fois par jour. Les deux protocoles étaient aussi efficaces dans la prévention des complications chez les cardiaques transplantés sous immunosuppresseurs [53].

L'intérêt d'un traitement curatif chez l'enfant en dehors de ces situations au cours d'une varicelle banale est limité. Une revue systématique publiée en 2015 a mis en évidence que, chez 429 enfants traités par ACV dans les 24 premières

heures de l'éruption, la fièvre durait en moyenne 1,1 jour de moins en comparaison des 427 enfants traités par un placebo (IC 95 % : -1,3 à -0,9 jours), mais qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la durée en jours d'apparition de nouvelles lésions [54].

Le traitement de la varicelle n'est donc pas recommandé en routine chez les jeunes enfants précédemment sains. Il peut être envisagé dans des formes sévères d'emblée (vésicules diffuses et/ou signes généraux marqués) ou après l'âge de 12 ans, à condition qu'il soit prescrit tôt dans les premières 24 h.

Concernant le zona, chez l'enfant immunocompétent, il n'y a pas d'indication à traiter en dehors des atteintes faciales et en particulier ophtalmiques afin de prévenir les kératites et les iridocyclites, des rares formes très algiques ou s'étendant sur plusieurs dermatomes (attention dans ce cas à une immunodépression non diagnostiquée). Après l'âge de 12 ans, le valacyclovir peut être utilisé aux mêmes posologies que chez l'adulte soit 1 000 mg 3 fois par jour. La biodisponibilité de l'ACV étant beaucoup moins bonne, un traitement initial par voie intraveineuse devra être envisagé pour les enfants plus jeunes dans les formes sévères et/ou faciales, avec un relai oral selon l'évolution clinique par 20 mg/kg d'ACV par dose 4 fois par jour ou valacyclovir 20 mg/kg par dose 3 fois par jour lorsque les comprimés peuvent être avalés [55]. Le traitement doit être instauré au mieux dans les 3 premiers jours depuis le début des symptômes et pour une durée de 7 à 10 jours. Un suivi ophtalmologique est nécessaire en cas de zona ophtalmique. Dans les cas d'atteinte rétinienne, un traitement par voie intraveineuse par de l'ACV à la posologie de 500 mg/m² toutes les 8 heures est recommandé.

● Traitement prophylactique

Dans les années 1990, des équipes japonaises ont étudié l'efficacité d'un

traitement prophylactique donné à la fratrie en cas de contagé intrafamilial, sachant que les cas secondaires intrafamiliaux étaient plus sévères et qu'un traitement antiviral encadrant la 2^e virémie pouvait réduire l'intensité de l'éruption. Les enfants ayant reçu de l'ACV pendant 7 jours et débutant entre le 7^e et le 9^e jour après le début de la maladie du cas index avaient des infections moins sévères voire asymptomatiques. Les taux de séroconversion étaient de l'ordre de 60 à 80 % un mois après le contagé [56, 57]. Les études de suivi de ces enfants ont montré que les enfants ayant présenté une séroconversion n'avaient pas développé de zona ni de varicelle clinique [58]. Cependant, il s'agissait d'études non randomisées avec de petits effectifs (15 à 24 enfants dans les groupes traités). D'autres études ont évalué l'intérêt de cette prophylaxie par ACV autour de la 2^e virémie (débuté entre le 7^e et le 9^e jour) dans d'autres contextes (service de soins, école) et ont également montré une efficacité de cette prophylaxie [59].

La prophylaxie par ACV n'est pas recommandée en routine pour prévenir la survenue de la varicelle chez l'enfant immunocompétent. Cependant, elle pourrait s'envisager au cas par cas chez les enfants n'ayant pas fait la maladie et non vaccinés à risque de varicelle plus sévère mais n'entrant pas dans les indications actuelles des immunoglobulines spécifiques (enfants en contact avec un sujet immunodéprimé au domicile, enfants avec un eczéma, enfants de plus de 12 ans, nourrissons de moins de 1 an nés de mère sans antécédent de varicelle clinique, *a fortiori* en cas de contagé intrafamilial), et qui n'auraient pas été vaccinés en post-exposition (parce que vus plus de 3 jours après le contagé ou trop jeunes pour être vaccinés). Si l'on décide d'utiliser l'ACV dans cette indication, la posologie est de 20 mg/kg/dose (max. 800 mg) 4 fois par jour ou, pour le valacyclovir, de 20 mg/kg/dose (max. 1000 mg) 3 fois par jour pendant 7 jours (à débuter 7 jours après le contagé).

● Immunoglobulines

Chez des personnes à risque de varicelle grave, enfants et adultes, des données observationnelles montrent que les immunoglobulines spécifiques disponibles en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettent de prévenir un certain nombre de cas de varicelle succédant à une exposition récente et surtout limiteraient la gravité de ces varicelles. Concernant le risque de varicelle néonatale, il n'est pas démontré que l'administration d'Ig spécifiques au nouveau-né, à la naissance ou dès l'apparition de la varicelle chez la mère, est capable de prévenir la varicelle néonatale. Toutefois, en se basant sur des comparaisons historiques, les Ig spécifiques seraient en mesure de réduire le risque de formes graves [60, 61].

Les immunoglobulines spécifiques VZV sont donc indiquées dans la prévention de la varicelle après un contact avec des malades, de préférence dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition, à la posologie de 0,2 à 1 mL (soit 5 à 25 UI d'anticorps anti-VZV) par kg de poids corporel, par voie intraveineuse pour les [62] :

- personnes immunodéprimées quels que soient leurs antécédents ;
- femmes enceintes non immunisées quel que soit le terme de la grossesse ;
- nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle périnatale (dans les 5 jours qui ont précédé leur naissance ou dans les 2 jours après leur naissance) ;
- nouveau-nés prématurés hospitalisés : prématurés nés à 28 semaines d'aménorrhée et plus, dont la mère n'est pas immunisée contre la varicelle ; prématurés nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée ou pesant 1 kg ou moins, quelle que soit l'immunité de la mère vis-à-vis de la varicelle (dans ce cas absence de passage transplacentaire des anticorps maternels).

La durée de protection conférée par les Ig spécifiques est inconnue. Elle pourrait correspondre à une demi-vie, soit

3 semaines. Cela impose aussi un délai de plusieurs mois avant l'administration de vaccins vivants : 3 mois (5 mois aux États-Unis) pour le vaccin contre la varicelle, jusqu'à 12 mois pour le vaccin contre la rougeole.

2. Traitement non spécifique

● Hygiène locale et traitement symptomatique : 1 ou 2 douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique sont indispensables pour nettoyer la peau. Les bains doivent être évités pour limiter la macération cutanée.

● Les antiseptiques détruisent les germes présents sur la peau et représentent le facteur essentiel de prévention des surinfections. À base de divers antibactériens, le meilleur étant probablement la chlorhexidine, ils peuvent être administrés 1 fois par jour sous forme de savon, ou sous forme de lotion ou de crème.

● Les crèmes cicatrisantes vont permettre d'éviter la formation de croûtes. En revanche, les produits sous forme de poudre, en particulier le talc, sont contre-indiqués car ils favorisent l'accumulation sur la peau de débris souvent surinfectés.

● Le traitement du prurit repose sur l'emploi des antihistaminiques H1, en préférant ceux qui ont une action sédatrice (hydroxyzine, dexchlorphéniramine). Le port de gants et les ongles coupés courts éviteront les lésions de grattage.

● La fièvre est généralement modérée lors de la varicelle et maximale avant l'éruption. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il devra préconiser le paracétamol, l'aspirine étant contre-indiquée en raison des risques de syndrome de Reye et les AINS du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes. Le point important est qu'une fièvre élevée, sa persistance ou sa réapparition en dehors d'une poussée éruptive doit faire envisager la possibilité d'une surinfection bactérienne.

■ Un germe et sa prévention

● **Isolement** : la varicelle est une maladie hautement contagieuse dont le contrôle en milieu hospitalier nécessite des mesures de protection très strictes. Outre les précautions standard, un isolement strict, respiratoire et contact pendant un minimum de 5 jours après le début de l'éruption et tant que persistent des vésicules est nécessaire. En collectivité, la varicelle est un motif traditionnel d'exclusion. Cependant, la portée de cette mesure est limitée, la transmission s'effectuant majoritairement dans les 1 à 2 jours précédant l'éruption. De ce fait, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France ne recommande pas l'exclusion des collectivités des enfants atteints de varicelle, tout en rappelant que la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable.

■ Conclusion

La varicelle est une maladie éruptive commune et quasi obligatoire de l'enfance. Considérée comme habituellement bénigne chez l'enfant, elle est cependant à l'origine d'une morbidité importante. Les complications les plus sérieuses concernent les adultes et les sujets immunodéprimés.

L'expérience dans de nombreux pays et depuis plusieurs années de l'utilisation d'un vaccin vivant atténué a permis sa recommandation en France dans des conditions précises mais relance le débat sur l'intérêt d'une vaccination universelle de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIRABEN JN. Le médecin et l'enfant au XVIII^e siècle. Aperçu sur la pédiatrie au XVIII^e siècle. *Annales de démographie historique*, 1973;1:218-219. www.persee.fr/doc/adh_0066-2062_1973_num_1973_1_1191 (consulté le 08 avril 2022).
2. Haut Conseil de Santé Publique. Rapport sur les recommandations vaccinales concernant la varicelle. Séance du 5 juillet 2007. Accessible sur www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdopmaine?clefr=6
3. ROSS AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *New Engl J Med*, 1962;267:369-376.
4. ARVIN AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev*, 1996;9:361-381.
5. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/varicelle/la-maladie/#tabs;
6. PREBLUD SR. Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics*, 1981;68:14-17.
7. PREBLUD SR, BREGMAN DJ, VERNON LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1985;4:503-507.
8. BALFOUR HH, ROTBART HA, FELDMAN S *et al.* Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*, 1992;120:627-633.
9. BALFOUR HH, KELLY JM, SUAREZ CS *et al.* Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr*, 1990;116:633-639.
10. DUNKLE LM, ARVIN AM, WHITLEY RJ *et al.* A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*, 1991;325:1539-1544.
11. PETERSON CL, VUGIA DJ, MEYERS HB *et al.* Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:151-156.
12. FLEISHER G, HENRY W, MCSORLEY M *et al.* Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child*, 1981;135:896-899.
13. ZIEBOLD C, VON KRIES R, LANG R *et al.* Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, 2001;108:1-6.
14. GRIMPREL E, DE LA ROQUE F, LEVY C *et al.* Varicella in France: national survey of complications and hospitalizations. *Int J Antimicrob Agents*, 2004;24:S182.
15. LEVRAT V, FLORET D *et al.* Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique. Caractéristiques cliniques des varicelles hospitalisées en réanimation pédiatrique de 1998 à 2001 en France. *BEH*, 2003;09:51-52.
16. POLLARD AJ, ISAACS A, LYALL EGH *et al.* Potentially lethal bacterial infection associated with varicella zoster virus. *Br Med J*, 1996;313:283-285.
17. SCHRECK P, SCHRECK P, BRADLEY J *et al.* Musculoskeletal complications of varicella. *J Bone Joint Surg*, 1996;78:1713-1719.
18. VUGIA DJ, PETERSON CL, MEYERS HB *et al.* Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:146-150.
19. STRAUS SE. Varicella-Zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med*, 1988;108:221-237.
20. BROMAN BW, OVERALL JC. Varicella-zoster virus diseases. In: McKENDALL RR, STROOP WG (Eds). *Handbook of neurovirology*. Marcel Dekker Inc, 1994; 279-288.
21. HURWITZ ES, BARRETT MJ, BREGMAN D *et al.* Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA*, 1987;257:1905-1911.
22. GILDEN DH, BEINLICH BR, RUBINSTEIN EM *et al.* Varicella-Zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*, 1994;44:1818-1828.
23. LEJEUNE B, ALIX D, LE FUR JM *et al.* Syndrome de Guillain Barré et varicelle. *Arch Fr Pédiatr*, 1981;38:139.
24. WARE R, KURTZBERG JN, FRIEDMAN HS *et al.* Chronic immune-mediated thrombocytopenia after varicella infection. *J Pediatr*, 1988;112:742-744.
25. LEVIN M, ELEY BS, LOUIS J *et al.* Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*, 1995;127:355-363.
26. LIN CY, HSU HC, HUNG HY. Nephrotic syndrome associated with varicella. *Pediatrics*, 1985;75:1127-1131.
27. QUINTERO-DEL RIO AI, FINK CW. Varicella arthritis in childhood. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:241-243.
28. MARTINEZ J, LAGOUTTE L, GAUTHIER L. Kératite disciforme post varicelle. *J Fr Ophtalmol*, 1992;15:597-600.
29. WAAGNER DC, MURPHY TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*, 1990;9:360-363.
30. SEDDON DJ. Pericarditis with pericardial effusion complicating chickenpox. *Postgrad Med J*, 1986;62:1133-1134.
31. LIU HC, TSAI TC, CHANG PY *et al.* Varicella orchitis: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 1994;13:748-750.
32. FINKEL KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics*, 1961;28:436-441.
33. KASPER WJ, HOWE PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J*, 1990;9:729-732.

34. ABZUG MJ, COTTON MF. Severe chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr*, 1993;123:577-579.
35. CHOONG K, ZWAIGENBAUM L, ONYETT H. Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14:809-810.
36. NURSOY MA, BAKIR M, BARLAN IB *et al*. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:74-75.
37. LESKO SM, O'BRIEN KL, SCHWARTZ B *et al*. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*, 2001;107:1108-1115.
38. FORBES N, RANKIN APN. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A case series and review of literature. *N Z Med*, 2001;114:3-6.
39. ZERR DM, ALEXANDER ER, DUCHIN JS *et al*. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*, 1999;103:783-789.
40. AFFSAPS. Communiqué de presse du 15 juillet 2004: Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle: l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée. archive.ansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle
41. FELDMAN SF, HUGHES WT, DANIEL CB. Varicella in children with cancer: seventy seven cases. *Pediatrics*, 1975;56:388-397.
42. BROYER M, TETE MJ, GUEST G *et al*. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics*, 1997;99:35-39.
43. MIRLESSE V, LEBON P. Varicelle et grossesse. In: GRANGEOT-KÉROS L, AUDIBERT F (eds). *Infections virales et toxoplasmoses materno-fœtales*. Elsevier Paris, 2001:73-86.
44. ALKALAY A, POMERANCE J, RIMOIN D. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr*, 1987;111:320-323.
45. FILLET AM, LEBON P. Virus de la varicelle et du zona. In: DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext Montrouge, 1999: 252-269.
46. BRUNELL P. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis*, 1992;166:S42-S47.
47. MARIN M, MARTI M, KAMBHAMPATI A *et al*. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2016;137:e20153741.
48. BRISSON M, GAY NJ, EDMUNDS WJ *et al*. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*, 2002;20:2500-2507.
49. WOLFSON LJ, DANIELS VJ, ALTLAND A *et al*. The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis*, 2020;70:995-1002.
50. CARRYN S, CHEUVART B, POVEY M *et al*. No consistent evidence of decreased exposure to varicella-zoster virus among older adults in countries with universal varicella vaccination. *J Infect Dis*, 2022;225:413-421.
51. GERSHON AA, GERSHON MD. Widespread use of varicella vaccine does not reduce immunity to zoster of others. *J Infect Dis*, 2022;225:361-363.
52. KIMBERLIN DW, JACOBS RF, WELLER S *et al*. Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valacyclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. *Clin Infect Dis*, 2010;50:221-228.
53. ENRIGHT AM, PROBER C. Antiviral therapy in children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes*, 2003;10:32-37.
54. COHEN J, BREUER J. Chickenpox: treatment. *BMJ Clin Evid*, 2015;2015:0912.
55. BRADLEY JS, NELSON JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 24th edition*. American Academy of Pediatrics; Elk Grove Village: 2018.
56. ASANO Y, YOSHIKAWA T, SUGA S. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*, 1993;92:219-222.
57. LIN TY, HUANG YC, NING HC. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:1162-1165.
58. SUGA S, YOSHIKAWA T, OZAKI T. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child*, 1993;69:639-642.
59. SHINJOH M, TAKAHASHI T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect*, 2009;72:163-168.
60. EVANS EB, POLLOCK TM, CRADOCK-WATSON JE *et al*. Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox. *Lancet*, 1980;1:354-356.
61. MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, RIDEHALGH MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, 1989;2:371-373.
62. Guide pour l'immunisation en post-exposition: vaccination et immunoglobulines. Haut Conseil de Santé Publique; Avis et rapports. Accessible sur www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548

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

I Revues générales

Prévention primaire de l'allergie alimentaire de l'enfant

RÉSUMÉ : Depuis quelques années, les cas d'allergies alimentaires et d'anaphylaxies augmentent de façon inquiétante chez des enfants de plus en plus jeunes, avec des polyallergies et des polysensibilisations, notamment à l'arachide et aux fruits à coque. Elles impactent grandement la qualité de vie et le futur de ces enfants. De plus, les allergies aux protéines du lait de vache persistantes, pourtant moins fréquentes, sont véritablement préoccupantes car à très haut risque anaphylactique voire létal et posent aussi le problème de leur prévention.

Il est donc urgent de proposer des mesures de prévention primaire pour ces pathologies qui n'existaient pas auparavant, à la lumière des découvertes récentes sur les modes de sensibilisation cutanée et, à l'inverse, de tolérance par voie digestive.



D. SABOURAUD-LECLERC

Service de Pédiatrie générale et spécialisée,
Hôpital Américain, CHU de REIMS.

■ Contexte et épidémiologie

Les allergies alimentaires (AA), avec la dermatite atopique (DA), sont les premières manifestations de la marche allergique, précédant l'apparition des allergies respiratoires avec l'asthme et la rhinite. L'anaphylaxie est "*une réaction d'hypersensibilité immédiate systémique ou généralisée, sévère, potentiellement mortelle*". Il s'agit de la forme d'allergie IgE-médiée la plus sévère.

Les données toutes récentes de l'étude française ELFE, cohorte de plus de 15 000 enfants nés en 2011 et recrutés en population générale, montrent une prévalence de l'AA à l'âge de 6 ans de 6 %, avec plus de 20 % d'enfants polyallergiques. La prévalence de l'allergie à l'arachide à 6 ans (en 2016) est de 0,85 %. Elle est de 0,5 % pour les fruits à coque (FAC) et de 3,5 % pour le lait de vache (LV) [1].

Les données du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) – registre non exhaustif des réactions allergiques sévères – en Belgique et au Luxembourg montrent que les allergènes les plus souvent res-

ponsables d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant de moins de 16 ans sont l'arachide (24 % des déclarations), suivie de la noix de cajou (13,7 %), des laits de mammifères (lait de vache et lait de chèvre/brebis 8,9 %), de la noisette (4,3 %) puis de l'œuf (4,1 %) [2]. De plus, l'analyse des cas d'anaphylaxies déclarés au RAV entre 2002 et 2020 chez le jeune enfant de moins de 4 ans montre que si, avant 1 an, le lait et l'œuf sont les 2 premiers allergènes en fréquence, après 1 an, l'arachide et la noix de cajou représentent presque la moitié des déclarations (47,5 %). Au fil du temps et surtout à partir de 2010, de plus en plus de cas de polyallergies et polysensibilisations sont déclarés, avec l'émergence de nouveaux allergènes tels que le sésame, la noix, le pignon de pin... Après 1 an, les cas de polysensibilisations et polyallergies concernent en majorité l'arachide, la noix de cajou et la noisette [3].

L'étude européenne PRONUTS, concernant 122 enfants de moins de 16 ans ayant au moins une allergie à l'arachide, aux FAC ou au sésame, montre un taux très élevé de polyallergies

alimentaires (60,7 % des enfants) [4]. Les allergènes les plus souvent en cause sont l'arachide en Grande-Bretagne, la noix de cajou en Suisse et la noix en Espagne. L'âge de plus de 3 ans est significativement associé au fait d'avoir plusieurs AA, permettant de conclure que la prévention primaire doit être mise en place très précocement.

Aux États-Unis, la prévalence de l'AA chez l'enfant est estimée à 7,6 %, avec l'arachide (2,2 %) et les FAC (1,2 %) en tête. Près de 40 % de ces enfants ont plusieurs AA et plus de 40 % ont eu une réaction allergique sévère. Chez les adultes, la prévalence de l'AA est estimée à 10,8 % avec des polyallergies et des antécédents d'anaphylaxie sévère respectivement chez 45,3 et 50 % d'entre eux [5, 6].

Prise en charge des AA de l'enfant

Pour l'enfant allergique à l'arachide, aux FAC (noix de cajou, noisette, pistache, noix...) mais aussi au sésame ou au lait de vache de manière persistante, etc., le risque anaphylactique en cas d'ingestion accidentelle est notable, d'où un impact très négatif sur la qualité de vie, entravant la vie sociale dès la petite enfance. Le régime d'éviction ne peut admettre d'erreur. L'enfant doit toujours avoir à disposition une trousse d'urgence (TU) contenant de l'adrénaline auto-injectable et accompagnée d'un plan d'action. Les familles doivent apprendre à gérer au quotidien l'AA de leur enfant, non seulement l'utilisation de la TU mais aussi le régime d'éviction (lecture des étiquettes alimentaires, etc.), d'où l'importance d'une éducation thérapeutique.

Ainsi, la gravité de ces allergies, leur augmentation récente (noix de cajou, arachide...), l'apparition de polyallergies/polysensibilisations chez le très jeune enfant et leur persistance à l'âge adulte, avec un risque toujours très présent d'anaphylaxie, incitent à promou-

voir des mesures de prévention. C'est un véritable enjeu de santé publique !

Proposer une prévention de l'AA à tous les enfants, ayant ou non des antécédents atopiques familiaux

L'atopie est une tendance personnelle et/ou familiale à se sensibiliser et à produire des IgE spécifiques en réponse à l'exposition à des allergènes respiratoires et/ou alimentaires. Le risque atopique est défini par l'existence d'au moins un antécédent familial d'atopie (parents, fratrie) [7]. Environ 30 % des nouveau-nés ont au moins un antécédent atopique familial, 5 % en ont deux et 60 à 65 % n'en ont pas.

Le risque de développer une atopie est de 10 à 15 % chez les enfants sans antécédents atopiques, 30 % si un membre de la famille au premier degré présente des manifestations atopiques et autour de 60 % en cas de double atopie parentale [8]. Il est donc facile de constater que si on ne propose la prévention qu'aux enfants à risque atopique déterminé par les antécédents familiaux (10 à 12 % des nouveau-nés), on ne protégera pas les 10 à 12 % de nouveau-nés sans atopie familiale qui développeront une atopie et on ignorera donc 50 % des enfants qui vont développer une maladie atopique.

Cette prise de position est confirmée par les résultats de l'étude EAT (*Enquiring about Tolerance*) proposant une diversification alimentaire précoce dès 3 mois et réalisée en population générale [9].

Comprendre l'augmentation des AA et les facteurs favorisants : voie cutanée sensibilisante, voie digestive tolérrogène

Les deux premières années de vie et surtout la période périnatale semblent

être des moments clés, favorisant l'apparition d'un terrain allergique et d'AA. Parmi les hypothèses émises pour expliquer l'augmentation récente des AA, on retiendra, outre l'hypothèse hygiéniste et le rôle fondamental du microbiote, la sensibilisation par voie cutanée suite à la présence de l'allergène dans l'environnement, alors que la voie orale, digestive, est tolérrogène.

En effet, l'équipe de Gidéon Lack a pu montrer que c'est le contact de la peau du nourrisson avec l'allergène – les parents le cuisinant ou le consommant et touchant en même temps l'enfant – qui induit la sensibilisation avec fabrication d'IgEs à l'allergène *via* la voie Th2 [10]. Lors d'un contact ultérieur par voie orale, l'enfant peut développer une réaction allergique IgE-dépendante, voire une anaphylaxie. Il a également été montré que ce risque de sensibilisation est d'autant plus fort lorsque le nourrisson présente une DA modérée à sévère d'apparition précoce, surtout avant 3 mois, et qu'il existe une altération du gène de la filaggrine (FLG).

Parmi les facteurs favorisant l'AA, outre l'existence d'un terrain atopique familial, le sexe masculin semble plus à risque d'AA unique ou multiple. En revanche, l'allergie sévère à l'arachide est plus fréquente chez les filles.

Il semble possible de prévenir l'AA en évitant la surprescription d'antibiotiques en période néonatale, d'antiacides et en évitant les césariennes dites de "confort" qui modifient la composition du microbiote intestinal [10]. Le rôle évoqué d'un déficit en vitamine D reste à confirmer, de même que l'intérêt préventif d'un régime riche en oméga-3 pendant la grossesse ou l'allaitement, ainsi que celui d'une supplémentation en pré- et/ou probiotiques [10]. De plus, des modifications épigénétiques par adaptation génomique à l'environnement interviennent aussi dans l'apparition des maladies allergiques et des AA.

Revue générale

La peau, voie de sensibilisation : agir sur la barrière cutanée

La barrière cutanée des enfants ayant une AA, associée ou non à une DA, est déficiente (augmentation de la perte insensible d'eau, déficit en FLG et diminution des lipides à longues chaînes) [11]. Cependant, les études récentes n'ont pu démontrer de rôle préventif de l'application d'émollients chez les enfants à risque d'eczéma. Leurs résultats en termes de sensibilisation IgE-médiée aux allergènes alimentaires ou respiratoires ne sont pas concluants. À noter que ces études différaient dans la nature des émoullissants utilisés (paraffine, composant trilipidique type Epiceram), les modalités de recrutement et l'âge des nourrissons, les lieux, le rythme (quotidien ou pluriquotidien) et la durée d'application. Des études complémentaires seront certainement nécessaires pour évaluer l'impact réel des émoullissants sur la prévention de la DA et des AA.

En revanche, les auteurs s'accordent sur la nécessité de traiter précocement et activement toute DA dans le but d'éviter une sensibilisation par voie cutanée aux trophallergènes. L'application d'un émoullissant – au moins une fois par jour en cas DA modérée à sévère sur le corps entier – en association à un traitement par dermocorticoïdes permet de diminuer l'inflammation cutanée, la sévérité de la DA et l'impact d'une exposition épicutanée aux protéines alimentaires de l'environnement [12].

Une association significative entre la consommation domestique d'arachide, d'amande ou de noix et la sensibilisation à ces mêmes allergènes a été démontrée, en corrélation avec la DA de l'enfant et une sensibilisation à l'œuf concomitante. Dans les foyers où il n'y a pas de consommation de ces aliments, aucun enfant n'est sensibilisé [13]. Il est donc très important de conseiller aux parents d'éviter le contact de la peau du nourrisson avec des protéines alimentaires, soit

de façon indirecte lorsque les parents en consomment, soit par application d'émoullissants contenant des protéines alimentaires (huile d'amande, de coco, beurre de karité, etc.) pour prévenir une sensibilisation ou l'aggravation d'une allergie préexistante.

Prévenir l'allergie par l'induction d'une tolérance par voie digestive : diversification alimentaire dès 4 à 6 mois

Plusieurs études de cohortes, totalisant plus de 20 000 nourrissons, montrent que l'introduction retardée des différents aliments n'a aucun effet préventif sur l'AA et pourrait au contraire être responsable d'eczéma, d'asthme, de rhinite allergique, de sensibilisation et même d'AA (œuf) [14].

Les résultats de l'étude EAT permettent de soutenir la recommandation de ne pas retarder l'introduction des aliments allergisants et de les introduire dès l'âge de 4 à 6 mois [9]. En effet, cette étude a démontré, sur une population générale de 1 301 nourrissons exclusivement allaités, que l'introduction précoce de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 3 mois chez les nourrissons allaités protégeait significativement de l'AA, par rapport au groupe placebo avec introduction retardée à partir de 6 mois. Pour l'arachide, aucun des nourrissons avec introduction dès 3 mois ne présentait d'allergie à 3 ans (0 contre 2,5 % ; $p = 0,003$) et, pour l'œuf, la différence était également significative dans les 2 groupes (1,4 contre 5,5 % ; $p = 0,009$). Cet effet n'était retrouvé qu'en per-protocole pour l'arachide et l'œuf mais pas pour les autres aliments introduits (lait, poisson, blé, sésame). À noter que le schéma de l'étude était compliqué et n'a été suivi que par 36 % des patients du groupe diversification dès 3 mois. Les auteurs montrent aussi qu'une consommation d'au minimum 2 g de protéines d'arachide ou de blanc d'œuf par semaine est nécessaire pour prévenir l'allergie.

La méta-analyse de Ierodiakonou, totalisant 1 915 patients sur 5 études retenues, conclut à l'efficacité moyenne à élevée de l'introduction précoce de l'œuf entre 4 et 6 mois pour réduire l'allergie à l'œuf. L'œuf cuit à petites doses croissantes, nature ou donné en biscuit, semble la forme de choix pour l'introduction précoce [15]. Cette méta-analyse a également validé, à partir des études LEAP (*Learning Early about Peanut Allergy*) et EAT totalisant 1 550 patients, l'efficacité moyenne à élevée de l'introduction précoce de l'arachide entre 4 et 11 mois pour prévenir l'AA à l'arachide [9, 15, 16]. Les résultats de l'étude LEAP sont à l'origine des recommandations internationales pour l'introduction précoce de l'arachide [17].

Il n'y a pas de recommandations à l'heure actuelle pour l'introduction précoce des FAC mais, en raison de l'augmentation préoccupante de ces allergies chez le jeune enfant en France et au vu des résultats de l'étude LEAP, il nous semble logique et même indispensable de les introduire précocement dans le régime alimentaire de l'enfant à une dose comparable à celle utilisée dans les études LEAP et EAT pour l'arachide et l'œuf, soit 2 g de protéines par semaine par allergène chez les familles en consommant régulièrement.

Une diversification large

La cohorte européenne PASTURE a inclus 1 133 familles au 3^e trimestre de grossesse vivant en milieu rural. L'analyse de l'alimentation des enfants a montré que la diversité dans l'introduction des aliments (en dehors du lait) dans la première année de vie protégeait, avec une relation dose-effet, de la survenue d'un asthme, d'AA et de DA. L'introduction de yaourt pendant la première année de vie était également significativement associée à un moindre risque de DA et à une diminution du risque d'asthme et d'AA à 6 ans. Les hypothèses concernant l'effet protecteur

POINTS FORTS

- Les recommandations de prévention de l'allergie alimentaire concernent **tous les nourrissons** (terrain atopique ou non).
- Prévention de l'APLV :
 - ne pas donner de compléments isolés de lait 1^{er} âge en attendant la montée de lait si l'allaitement maternel exclusif est désiré ;
 - discuter l'introduction dès les premiers jours de vie de lait 1^{er} âge en complément de l'allaitement.
- La diversification alimentaire précoce dès 4 mois, y compris avec les aliments allergisants (œuf, arachide, fruits à coque), doit être la plus large possible. Intérêt du yaourt et des fromages.
- Le traitement précoce et actif d'un eczéma et d'une surinfection à staphylocoques doit être effectué.
- Déconseiller l'application de cosmétiques à base de protéines alimentaires.
- Éviter de toucher le nourrisson en consommant de l'arachide et/ou des fruits à coque (apéritifs).

de la consommation précoce de produits laitiers sont multiples et comprennent, entre autres, la teneur riche en oméga-3 et en butyrate, ainsi qu'une composition microbienne riche et diverse [18] (**tableau I**).

Perturbations du microbiote intestinal
Naissance par césarienne, antibiotiques, protecteurs gastriques
Exposition aux allergènes alimentaires par voie cutanée
Retard à la diversification alimentaire
Rôle de l'hérédité atopique et de l'épigénétique
Sexe masculin
Enfants d'origine ethnique africaine/asiatique, migration récente
Déficit en vitamine D ? Consommation faible en oméga-3 ?
Régime riche en aliments ultratransformés, graisses et sucres

Tableau I : Facteurs favorisant l'AA du nourrisson et du jeune enfant.

Prévenir l'allergie aux protéines du lait de vache

La prévalence de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) varie de 0,5 à 2 % selon les pays [19]. C'est une allergie qui guérit dans la plupart des cas avant 5 ans. Cependant, il existe des formes persistantes IgE-médiées souvent sévères et malheureusement parfois létales. Les deux derniers décès déclarés au RAV sont dus à des allergies au lait de vache persistantes [20]. Ces formes persistantes IgE-médiées posent le problème de leur prévention car la qualité de vie de ces enfants est très altérée et le risque anaphylactique très élevé, le lait pouvant être considéré comme un allergène ubiquitaire.

Il n'existe à ce jour pas de recommandations pour la prévention primaire de l'APLV. Les laits à hydrolyse partielle, dit laits hypoallergéniques (HA), n'ont pas d'effets protecteurs, que ce soit pour la prévention de l'APLV, des autres AA ou des pathologies allergiques, et ne sont

plus recommandés par les différentes sociétés savantes [21].

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en LV dans les premiers jours de vie, sans poursuite ultérieure (allaitement maternel [AM] strict), favorise l'APLV au moment du sevrage [22]. À l'inverse, des études observationnelles montrent que l'introduction précoce et quotidienne de protéines entières de LV dans l'alimentation du nourrisson, dès les 1^{ers} jours de vie, favorise la tolérance au LV. Ainsi Katz, en étudiant la prévalence de l'APLV IgE-médiée selon le mode d'allaitement, mixte ou exclusif, chez 13 019 nouveau-nés en population générale, montre que la prévalence est environ 30 fois plus faible chez les enfants précocement et régulièrement complétés par du LV que chez les enfants allaités exclusivement jusqu'à 3 mois (0,05 versus 1,75 %) [23].

Sakhira *et al.* retrouvent des résultats comparables dans une cohorte d'enfants à haut risque atopique (allergie à l'œuf), avec 61,3 % d'APLV chez les nourrissons recevant un AM exclusif versus 14,7 % chez ceux allaités et bénéficiant de compléments quotidiens de LV. Peters montre également, chez 5 276 enfants suivis jusqu'à 12 mois, que l'introduction du LV avant 3 mois est associée à une diminution du risque d'APLV [19].

De plus, si l'AM doit être encouragé pour de nombreuses raisons (nutritionnelles, immunologiques, psychologiques...), l'AM exclusif ne peut être considéré comme un facteur de protection de l'APLV, la plupart des cas d'anaphylaxies survenant au moment du sevrage ! Ainsi, malgré l'absence à ce jour d'études interventionnelles comparables à l'étude LEAP pour l'arachide ou PETIT pour l'œuf, il nous paraît exister suffisamment d'arguments observationnels pour proposer, surtout aux enfants à risque atopique, une introduction précoce et régulière du LV dès les 1^{ers} jours de vie sous forme de préparation infantile 1^{er} âge, quel que soit le mode d'allaitement de l'enfant.

Revue générale

En pratique

Les conseils de prévention sont résumés dans la **figure 1**.

1. Favoriser l'AM à la naissance et les premiers mois

Si l'AM exclusif est souhaité :

- ne pas donner de compléments de lait 1^{er} âge en attendant la mise en place de l'allaitement maternel. Si nécessaire, utiliser un hydrolysât poussé de protéines de lait de vache ou de protéines de riz, voire une formule d'acides aminés ;
- discuter avec la famille, chez un nourrisson à risque atopique, l'introduction précoce des PLV (10 mL par jour à la petite cuillère ou à la seringue pour préserver l'allaitement maternel).

Si l'allaitement mixte est souhaité : introduction du lait 1^{er} âge quotidienne dès les premières semaines en complément de l'AM.

2. Peau

Le traitement actif de tout eczéma du nourrisson par émoullients et dermocorticoïdes doit être fait dans le but de rétablir la barrière cutanée, avec un traitement anti-staphylocoques s'il existe une surinfection, en favorisant l'éducation thérapeutique. Les cosmétiques/émoullients à base de protéines alimentaires ne doivent pas être utilisés pour éviter des sensibilisations voire les AA. Les contacts indirects *via* la peau du nourrisson avec l'arachide et les FAC (en France, les apéritifs sont d'importants lieux de sensibilisations) doivent être limités tant que l'enfant n'en a pas consommé.

3. Diversification alimentaire large dès 4 mois pour tous avec introduction précoce d'œuf, d'arachide et de FAC

La diversification, dans un idéal de prévention, doit être débutée entre l'âge de 4 et 6 mois. On introduira ainsi les fruits et légumes, les œufs, les viandes, les poissons, le lait et les produits laitiers

dont les yaourts, les céréales dont le pain, mais aussi l'arachide et les FAC.

4. Comment introduire l'œuf, l'arachide et les FAC ?

- En l'absence de DA sévère et/ou d'AA, il est recommandé d'introduire directement à la maison les biscuits contenant de l'œuf ainsi que l'arachide et les FAC. Il n'est pas nécessaire de réaliser des *prick tests* (PT) avant l'introduction.
- Si le nourrisson présente déjà une DA sévère et/ou une AA, nous recommandons de réaliser en consultation des PT aux aliments natifs suivants : blanc d'œuf cuit, arachide et FAC. En cas de difficulté d'accès aux PT, un dosage d'IgE spécifiques peut s'envisager pour les allergènes d'intérêt : blanc d'œuf, ovomucoïde, arachide, noisette, noix de cajou. Si les PT (ou les IgEs si faites) sont négatifs, les parents démarreront l'introduction à domicile. Si les PT sont positifs, une prise en charge allergologique spécifique est alors nécessaire pour évaluer le risque

allergique et proposer une introduction supervisée en milieu hospitalier, une éviction ou une induction de tolérance.

Le but sera d'introduire 2 g par semaine de protéines d'œuf et d'arachide et, si possible, les FAC les plus souvent consommés par la famille et l'entourage [9]. De plus, il est très important de faire comprendre à la famille qu'une fois introduit dans l'alimentation, l'allergène doit être consommé régulièrement durant toute l'enfance (durée nécessaire non connue) pour éviter la survenue d'une allergie. En effet, la consommation d'un allergène suivie d'une période d'éviction serait encore plus à risque d'entraîner une allergie. C'est la raison pour laquelle les allergènes introduits précocement doivent être des aliments consommés habituellement par la famille [24].

>>> L'œuf

Nous proposons d'utiliser des boudoirs du commerce : soit le boudoir Blédina

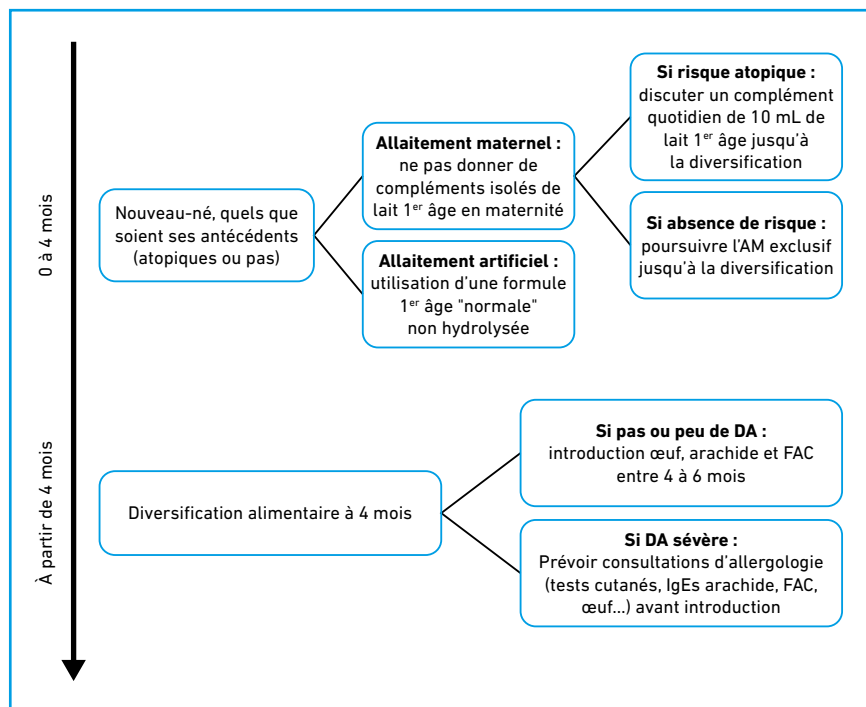


Fig. 1 : Conseils de prévention de l'allergie alimentaire. AM : allaitement maternel ; DA : dermatite atopique ; FAC : fruits à coque.

(Mon 1^{er} boudoir), soit le boudoir Brossard pour commencer. Un boudoir Blédina contient 1,3 g d'œuf (ou 0,16 g de protéines de blanc et jaune d'œuf) et pas de lait et un boudoir Brossard contient 1,7 g d'œuf (ou 0,22 g de protéines de blanc et jaune d'œuf) et du lait. Tous les deux contiennent du blé. On choisira de préférence le boudoir Brossard car la quantité d'œuf est plus proche des recommandations, sauf pour les enfants allergiques au lait qui pourront uniquement consommer le boudoir Blédina. En cas d'APLV, les boudoirs sans lait Pepti-Junior (1,8 g d'œuf par boudoir) peuvent aussi être utilisés.

Entre 4 et 5 mois, introduire un boudoir par jour écrasé et mélangé à la compote pendant 1 mois (entre 1,5 et 1,2 g de protéines par semaine). À partir de 5 à 6 mois, les parents pourront commencer à utiliser l'œuf dur et augmenter progressivement les quantités.

>>> L'arachide et les FAC

Les pâtes (beurre ou purée) sont faciles d'emploi. Elles peuvent contenir un seul allergène mais, pour faciliter cette introduction précoce, nous préconisons d'utiliser une purée contenant un mélange de plusieurs FAC et d'arachide.

Nous conseillons actuellement la purée noisette, cajou et cacahuète de la marque La Vie Claire (**fig. 2**). 28 g de cette pâte par semaine permettent d'apporter 8,4 g

d'arachide (2,18 g de protéines), 9,8 g de noisettes grillées (1,66 g de protéines) et 9,8 g de noix de cajou (1,76 g de protéines). Il faut alors que l'enfant consomme 1 cuillère à café rase 5 fois par semaine de ce mélange pour consommer approximativement 2 g de protéines par semaine et par aliment. Si les parents sont inquiets, il est possible d'introduire le mélange en consultation, l'enfant étant gardé environ 30 min après la prise en salle d'attente.

En cas de sensibilisation/d'allergie aux FAC ou de réticence des parents à l'idée d'introduire en même temps l'arachide et les FAC, on peut leur proposer d'introduire dans un premier temps l'arachide seule comme le pur beurre de cacahuète Léa Nature Jardin Bio que l'on peut trouver facilement en supermarché ou un autre produit de composition équivalente (Perl'Amande ou Jean Hervé en magasin bio). On utilisera des cuillères à café en plastique qui contiennent, peu remplies, 2 g de beurre de cacahuète (0,5 g de protéine ; **fig. 3**). Pour la première prise, donner une demi-cuillère à café en plastique de beurre de cacahuète mélangée à de la compote ou de la purée de légumes et poursuivre l'administration à domicile d'une petite cuillère à café en plastique de beurre de cacahuète 4 fois par semaine à partir de l'âge de 5 mois (ce qui fait 2 g de protéines d'arachide par semaine).

Il conviendra de bien homogénéiser la pâte d'arachide/de FAC en la remuant

avec une grande cuillère pour obtenir une pâte lisse avant de la mélanger à un autre aliment. Nous n'avons pas de conflits d'intérêt concernant les marques citées.

■ Conclusion

Pour éviter ces AA à haut risque anaphylactique, la prévention primaire sera mise en place très tôt, dès la naissance, pour prévenir l'APLV. Il est également fondamental, dès les premiers mois, d'agir à la fois sur le versant cutané (traitement précoce d'un eczéma associé à des mesures d'environnement cutané) et digestif (diversification alimentaire précoce et large).

Ces conseils devront donc être diffusés largement à toutes les familles et tous les professionnels de la petite enfance (maternités, généralistes, pédiatres, services de PMI, crèches...) pour contenir cette "épidémie" d'AA (notamment à l'arachide et aux FAC du jeune enfant). Les familles devront aussi être averties d'éviter les cosmétiques à base de protéines alimentaires, de se laver les mains avant de toucher un nourrisson en cas de consommation d'arachide et/ou de FAC et d'introduire précocement et largement des allergènes dans l'alimentation de l'enfant, selon leurs propres habitudes de consommation.

Cet article a été rédigé avec l'aide des membres du sous-groupe Prévention



Fig. 2 : Purée de fruits à coque et arachide.



Fig. 3 : Cuillère à café en plastique contenant 2 g de beurre de cacahuète.

Revue générale

de l'AA du groupe de travail Allergies Alimentaires de la SFA : Drs E. Bradatan, T. Moraly, F. Payot, C. Larue, A. Broué Chabbert, A. Nemni, A. Juchet, A. Divaret-Chauveau et M. Morisset ; et de Mme R. Pontcharraud, du sous-groupe Allergodiet du même groupe de travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAMAZOULT S, ADEL-PATIENT K, DESCHILDE A *et al.* Prévalence des allergies alimentaires en France : données de la cohorte ELFE. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:233.
2. RENAUDIN J-M, BEAUMONT P, SABOURAUD D *et al.* Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2017) et allergènes émergents. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:e3-e7.
3. WINTREBERT G, BRADATAN E, LIABEUF V *et al.* Anaphylaxie à l'arachide et/ou aux fruits à coque du jeune enfant : des données du Réseau d'Allergo-Vigilance® à la prévention primaire de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2021;60:68-74.
4. BROUGH HA, CAUBET J-C, MAZON A *et al.* Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145:1231-1239.
5. GUPTA RS, WARREN CM, SMITH BM *et al.* The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*, 2018;142:e20181235.
6. GUPTA RS, WARREN CM, SMITH BM *et al.* Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*, 2019;2:e185630.
7. JOHANSSON SGO, BIEBER T, DAHL R *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;113:832-836.
8. HALKEN S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004;15:4-5, 9-32.
9. PERKIN MR, LOGAN K, MARRS T *et al.* Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
10. LACK G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1187-1197.
11. FLOHR C, ENGLAND K, RADULOVIC S *et al.* Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*, 2010;163:1333-1336.
12. YAMAMOTO-HANADA K, KOBAYASHI T, WILLIAMS HC *et al.* Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial (PACI Study) protocol for a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*, 2018;8:47.
13. GARCÍA-BOYANO M, PEDROSA M, QUIRCE S *et al.* Household almond and peanut consumption is related to the development of sensitization in young children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1248-1251.e6.
14. KOPLIN JJ, OSBORNE NJ, WAKE M *et al.* Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126:807-813.
15. IERODIAKONOUD, GARCIA-LARSEN V, LOGAN A *et al.* Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016;316:1181-1192.
16. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
17. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
18. NICKLAUS S, DIVARET-CHAUVEAU A, CHARDON M-L *et al.* The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy*, 2019;74:788-798.
19. PAYOT F. Prévention primaire de l'allergie IgE-médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:566-570.
20. POUESSEL G, BEAUDOUIN E, TANNO LK *et al.* Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*, 2019;74:1193-1196.
21. GREER FR, SICHERER SH, BURKS AW, Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics*, 2019;143:e20190281.
22. URASHIMA M, MEZAWA H, OKUYAMA M *et al.* Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019;173:1137-1145.
23. KATZ Y, RAJUAN N, GOLDBERG MR *et al.* Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:77-82.
24. BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.

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

■ Revues générales

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle peut être responsable de cancers aussi bien chez la femme que chez l'homme, dont le dépistage est absent ou insuffisant. Le poids de ces maladies en termes de morbidité et de mortalité justifie la prévention primaire par la vaccination universelle des filles et des garçons.

Les vaccins actuellement disponibles sont efficaces et induisent une immunité de groupe mais celle-ci ne permet pas de protéger les sujets de plus de 25 ans non vaccinés. Or, le risque d'infection persiste après cet âge, surtout en présence de facteurs de risque. La vaccination HPV, efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans vis-à-vis de nouveaux types d'HPV non rencontrés antérieurement, doit être proposée chez les immunodéprimés, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les femmes en post-conisation, non vaccinés antérieurement. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant le risque de récurrence dans cette population à risque.



M.-A. DOMMERGUES
Service de pédiatrie, Centre Hospitalier
de Versailles, LE CHESNAY.

En mai 2018, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait l'élimination du cancer du col de l'utérus (CCU) dans le monde comme une priorité de santé publique.

Cette pathologie peut être combattue par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) pour la prévention primaire et par le dépistage organisé associé à une prise en charge thérapeutique adéquate pour la prévention secondaire. Plus de 80 pays ont introduit la vaccination HPV dans leur programme de vaccination.

■ L'infection à HPV : une IST fréquente ?

On estime que 75 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés au cours de leur vie. Une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie

sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU. L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus et sa transformation vers une lésion cancéreuse est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. Tous les CCU sont secondaires à une infection HPV, ces virus étant également responsables d'une proportion variable de 5 autres cancers (*fig. 1*).

En France, environ 3 000 nouveaux cas de CCU et 1 100 décès secondaires sont rapportés chaque année. Le dépistage par frottis est à l'origine de 235 000 cytologies anormales par an et de 31 000 diagnostics de lésions précancéreuses ou cancers. Au total, on estime à 6 000 le nombre de cancers liés à HPV, la part des cancers survenant chez l'homme représentant 1/3 de ceux-ci (*fig. 2*).

Revue générale

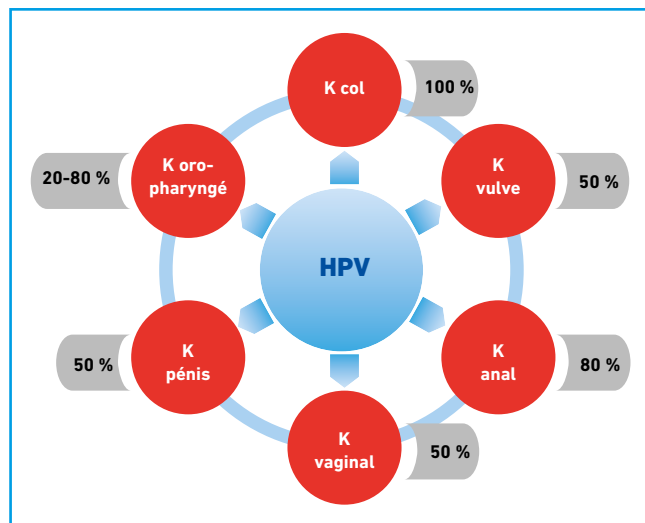


Fig. 1 : Proportion de 6 cancers (K) liés à une infection au papillomavirus.

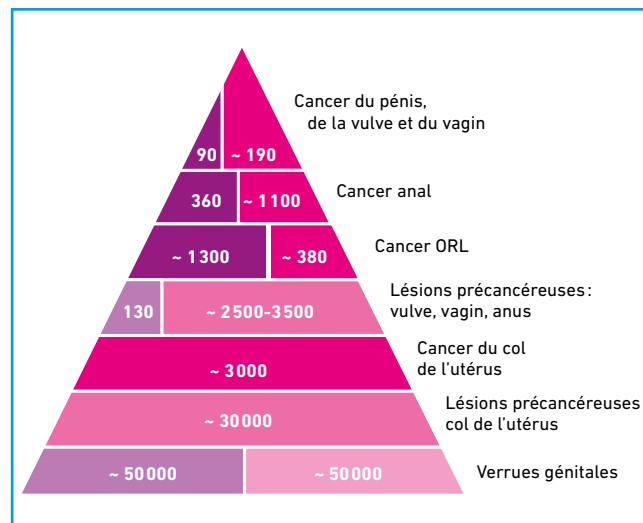


Fig. 2 : Nombre annuel de nouvelles maladies liées aux HPV.

Une prévention secondaire insuffisante ?

Le dépistage par frottis a fait ses preuves avec une réduction d'incidence du CCU et de la mortalité liée à cette pathologie. Mais il a aujourd'hui atteint ses limites : ralentissement de cette baisse à partir des

années 2000, voire augmentation dans certaines classes d'âge. L'évolution du taux d'incidence au cours de la période 1990-2018 est variable selon l'âge (fig. 3). La tendance globale à la baisse est observée, sauf aux âges intermédiaires (45-65 ans) pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005,

l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation depuis les années 2000 [1].

Seulement 60 % de la population est dépistée par réalisation d'un frottis tous les 3 ans, avec de grandes disparités. Les limites du dépistage cytologique sont également liées à la faible sensibilité d'un test unique et la possibilité de faux négatifs. Il existe aussi une augmentation du risque d'exposition et une exposition plus précoce aux HPV-HR chez les femmes nées après 1950, liée aux modifications des comportements sexuels (baisse de l'âge du 1^{er} rapport sexuel, augmentation du nombre de partenaires et évolution des pratiques).

Par ailleurs, les lésions précancéreuses, même traitées, ne sont pas sans conséquences. Il faut prendre en compte la morbidité non négligeable de ces lésions et de leur traitement :

- conséquences psychologiques et risque accru de développer d'autres lésions HPV-induites par la suite [2, 3] ;
- risque de fausses couches lors de grossesses ultérieures [4], risque d'accouchement prématuré augmenté (7 à 16 % des femmes conisées accouchent prématurément) [5, 6].

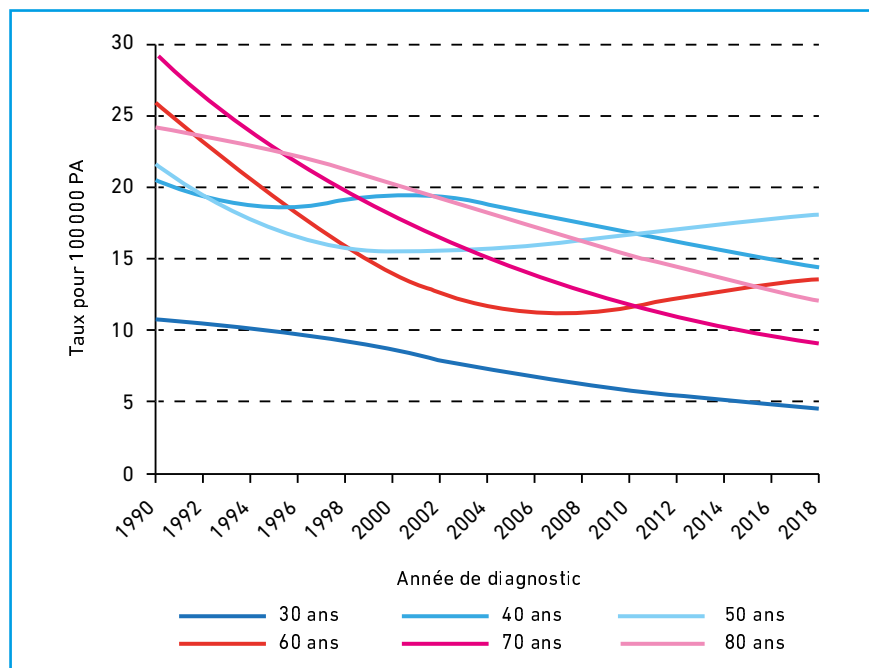


Fig. 3 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge pour 100 000 personnes-années (PA), estimations en France métropolitaine, 1990-2018 [1].

Il n'existe pas en routine de dépistage pour les autres cancers HPV-induits (anus, vulve, vagin, pénis, voies aéro-digestives supérieures). En France, chaque année, on dénombre autant de nouveaux cas de cancers HPV-induits pour lesquels il n'existe pas de prévention secondaire que de nouveaux cas de CCU [7].

Ainsi, la prévention primaire par la vaccination est indispensable

Trois vaccins dirigés contre plusieurs types d'HPV sont disponibles : le bivalent HPV 16/18, comprenant les 2 sérotypes les plus oncogènes (70 % des cancers du col), le quadrivalent HPV 6/11/16/18, comprenant en plus les 2 sérotypes responsables de 90 % des verrues génitales, et le nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58, avec 5 sérotypes oncogènes supplémentaires portant à 90 % la proportion de CCU potentiellement prévenus par la vaccination.

On dispose maintenant d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV. Après plus de 12 ans d'utilisation, de très nombreuses preuves de ses bénéfices ont été publiées (impact populationnel et efficacité en vie réelle). La méta-analyse de Garland conclut à une réduction d'environ 90 % des infections à HPV 6/11/16/18 et des verrues génitales, de 45 % des lésions cervicales de bas grade et d'approximativement 85 % des lésions cervicales de haut grade [8]. Une autre revue de la littérature comportant 65 publications, incluant 60 millions d'individus avec un suivi de 8 ans, montre une diminution de 83 % des infections à HPV 16 et 18 chez les filles de 13-19 ans et de 66 % chez les femmes de 20-24 ans. La baisse des verrues génitales est de 67 % chez les filles et de 48 % chez les garçons de 15-19 ans, de 54 % chez les filles et de 32 % chez les garçons de 20-24 ans et de 31 % chez les filles de 25-29 ans. Les lésions cervicales CIN2+ (néoplasies cervicales intraépithéliales) ont baissé

de 51 % chez les filles de 15-19 ans et de 31 % chez les 20-24 ans [9].

Avec le vaccin bivalent, on observe une protection croisée contre les lésions cervicales de haut grade CIN3+ liées à certains types non vaccinaux (31, 33, 45). Cet impact en vie réelle a été rapporté dans plusieurs pays. En Écosse, après 7 années d'utilisation du vaccin bivalent, les infections à HPV 31, 33 et 45 ont baissé de 85 % et les lésions cervicales de haut grade de 89 %, quel que soit le type d'HPV [10].

Ces vaccins induisent une immunité de groupe, avec protection des garçons et des femmes de plus de 20 ans non vaccinés, seulement si le taux de couverture vaccinale des filles est supérieur à 50 % [11]. Ainsi, le succès de la vaccination est lié à la couverture vaccinale.

En France, dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et, dans le cadre du rattrapage vaccinal, jusqu'à 19 ans révolus. Des recommandations spéci-

fiques s'appliquent dans les situations suivantes :

- patients transplantés d'organe solide : chez ces patients, l'incidence des infections à HPV est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes, avec un risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales. La vaccination selon un schéma à 3 doses (M0-M2-M6) est recommandée à partir de l'âge de 9 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans ;
- personnes infectées par le VIH : le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées justifie de recommander la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH. Le schéma vaccinal à 3 doses est également recommandé dans cette situation ;
- hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), jusqu'à l'âge de 26 ans, le bénéfice de cette vaccination étant d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle est récent et le nombre de partenaires passés faible.

Le taux de couverture vaccinale des filles en France est très insuffisant (**fig. 4**). Il ne permet pas d'espérer actuellement une

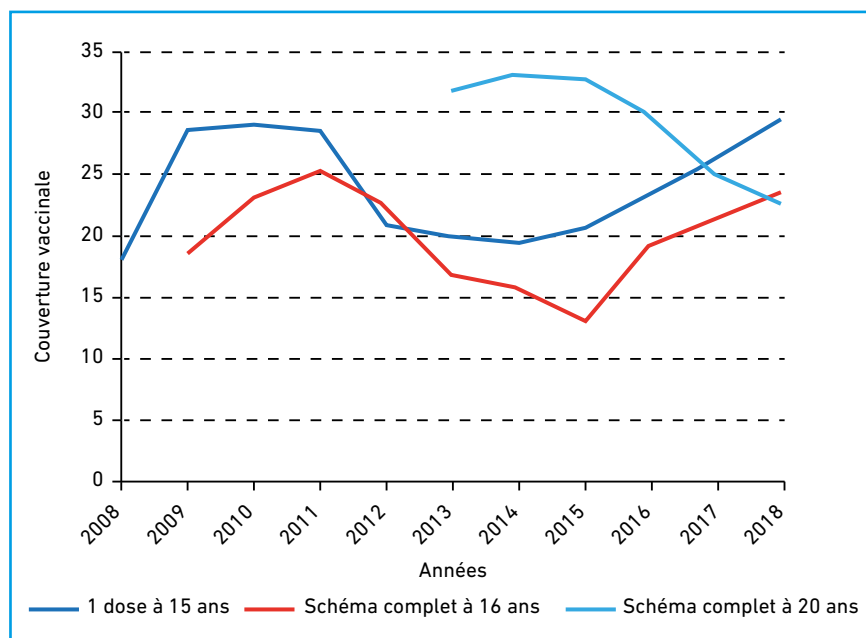


Fig. 4 : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 et à 20 ans, France, 2008-2018.

I Revues générales

protection des garçons contre les maladies liées à l'HPV et la Haute Autorité de santé (HAS) s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons).

Cette recommandation est soutenue par :
– une susceptibilité plus importante des hommes aux infections HPV : immunité naturelle plus faible que les femmes, risque de transmission femme-homme plus élevé, prévalence de l'infection relativement constante avec l'âge alors que le pic concerne surtout les 1^{res} années d'activité sexuelle chez la femme, prévalence de l'infection orale plus élevée, clairance virale plus lente chez l'homme, taux de récurrence des pathologies liées à HPV plus important ;

– la protection indirecte des filles non vaccinées grâce à l'immunité de groupe ;
– une meilleure protection des HSH, qui seraient vaccinés avant l'infection (condition pour une vaccination efficace) ;
– l'impact épidémiologique attendu sur les condylomes, les lésions précancéreuses et cancéreuses anales ;
– l'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers, oropharyngés notamment.

En 2019, 41 pays recommandent une vaccination universelle incluant les garçons. La France vient d'adopter cette stratégie. Le problème de l'âge des sujets à vacciner est une question difficile et sera le débat à venir maintenant que la vaccination des garçons est acquise.

Jusqu'à quel âge peut-on vacciner ?

1. Quel est le risque d'infection après l'âge de 25 ans ?

La prévalence de l'infection à des types d'HPV-HR a été évaluée en France à 23 % chez les femmes de moins de 25 ans et à 14 % chez les plus âgées [12]. Ainsi, le risque d'infection à HPV chez l'adulte reste non négligeable. Des études portant sur la recherche

d'HPV-HR retrouvent une incidence cumulative sur 12 mois de 25,4 % chez des femmes âgées de 25 à 65 ans et un taux d'infection de 25 % chez des hommes âgés de 18 à 59 ans [13, 14]. Même si le risque d'infection à HPV est maximal dans les premières années de l'activité sexuelle, il persiste toute la vie. Il dépend évidemment du nombre de partenaires et des pratiques sexuelles.

En cas de vaccination préalable, il existe probablement des rappels naturels en cas de contact avec le virus, majorant la réponse immune vaccinale. Ainsi, une étude montre l'augmentation des titres en anticorps chez 23 % des adolescents/jeunes adultes dans les 10 ans suivant une vaccination par HPV quadrivalent [15]. En revanche, l'infection naturelle par les HPV n'induit pas de protection à long terme et les individus non vaccinés peuvent se réinfecter avec le même type d'HPV.

2. L'immunité de groupe est-elle suffisante pour protéger les sujets de plus de 25 ans ?

Une revue systématique de l'impact de la vaccination par le quadrivalent (5 à 8 ans après son introduction), regroupant 65 études, rapporte un effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les verrues ano-génitales des femmes de plus de 25 ans uniquement lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 50 %. En revanche, les 13 études de cette méta-analyse évaluant l'efficacité sur la prévention des lésions cervicales CIN2+ ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les femmes âgées de 25 à 39 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée [9].

3. La vaccination est-elle efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans ?

L'efficacité de la vaccination sur les infections persistantes aux HPV vaccinaux a été démontrée chez les adultes non antérieurement infectés. Elle est

bien tolérée quel que soit le statut de l'individu vis-à-vis des infections à HPV. L'efficacité en per-protocole du vaccin quadrivalent sur les infections persistantes à HPV 6/11/16/18 est de 88 % chez les femmes âgées de 24 à 45 ans [16].

4. La vaccination garde-t-elle un intérêt chez les adultes ayant déjà été infectés par un HPV ?

Il est rare d'avoir été infecté par tous les types d'HPV oncogènes et vacciner un adulte permet de le protéger contre les HPV vaccinaux non rencontrés. Par ailleurs, la vaccination d'un sujet déjà infecté par un HPV vaccinal pourrait garder un intérêt en diminuant la transmission de ce virus. Ainsi, la protection apportée par la vaccination des adultes serait individuelle si non infectés (HPV-) et seulement collective si infectés (HPV+) par diminution de la transmission aux partenaires.

Aux États-Unis, la vaccination HPV est recommandée en routine aux adolescents des 2 sexes à 11-12 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans. La position prise récemment par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ouvre la possibilité d'une vaccination des adultes âgés de 27 à 45 ans, soulignant l'intérêt individuel de cette protection. Il s'agit d'une décision partagée après échange sur l'éventuel bénéfice de cette prévention entre le patient et son médecin [17].

Les principaux facteurs de risque associés à un risque élevé de nouvelle infection HPV chez des femmes âgées de 24 à 45 ans sont les mêmes que chez les jeunes femmes : vie sexuelle active précoce (avant 17 ans), nombre de partenaires supérieur à 4, au moins 2 à 3 partenaires différents dans les 6 derniers mois, nulliparité et tabagisme [18]. Après l'âge de 19 ans, la vaccination des femmes ayant un comportement à risque, selon les critères cités ci-dessus, pourrait être intéressante.

5. La vaccination peut-elle apporter une protection chez les femmes ayant subi une conisation ?

En post-conisation, le taux de récurrence d'infection à HPV est de 6,6 %. Le risque de développer un cancer invasif après traitement pour une lésion cervicale de haut grade CIN2+ est 5 fois plus important que celui de la population générale. Les femmes avec antécédent de lésion HPV-induite constituent donc une population à risque.

L'analyse *post-hoc* de 3 essais contrôlés randomisés va dans le sens d'une protection vaccinale contre la récurrence de lésions HPV induites. Ainsi, l'analyse rétrospective de femmes incluses dans l'essai clinique contrôlé randomisé pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin quadrivalent a permis d'évaluer l'effet de ce vaccin sur le risque de lésions HPV-induites après conisation. Un total de 587 femmes dans le groupe vacciné et de 763 dans le groupe placebo a subi une chirurgie cervicale durant les 4 premières années de suivi. La vaccination diminuait de 35 à 46 % le risque d'une nouvelle pathologie liée à n'importe quel type d'HPV [19].

L'analyse *post-hoc* d'un essai contrôlé randomisé pour le vaccin bivalent, avec un suivi moyen de 47 mois, montre des résultats similaires. Sur la cohorte de 18 644 femmes, 454 (190 dans le groupe vaccin et 264 dans le groupe contrôle) ont eu une chirurgie cervicale. Parmi les femmes vaccinées antérieurement, le risque de survenue d'une nouvelle lésion CIN2+ était réduit de 88,2 % (IC 95 % : 14,8-99,7) [20].

Hildesheim *et al.* ont étudié l'impact de la vaccination HPV bivalente (vs vaccination contre l'hépatite A) chez les femmes ayant subi une conisation au cours du suivi. Les auteurs concluent à l'absence d'effet protecteur contre de nouvelles lésions liées à l'HPV chez les femmes traitées pour CIN2+ après un suivi de 27 mois, mais ils notent une efficacité vac-

cinale significative vis-à-vis de nouvelles infections à HPV oncogènes (36,7 % [IC 95 % : 1,5-59]) ou seulement aux types 31/33/45 (72,9 % [IC 95 % : 29-90]) [21].

Kang a étudié rétrospectivement l'effet protecteur de la vaccination quadrivalente pratiquée en post-conisation sur la récurrence de lésions chez des femmes âgées de 20 à 45 ans traitées pour lésion cervicale de haut grade (CIN2-3). Le taux de récurrence était de 2,5 % dans le groupe vacciné (9/360) vs 7,2 % dans le groupe non vacciné (27/377) [22].

Un essai prospectif contrôlé, non randomisé, portant sur des patientes de 18 à 45 ans porteuses d'une CIN2+ apporte un bon niveau de preuve. Les femmes non vaccinées ou recevant le vaccin HPV quadrivalent à J30 post-conisation étaient suivies pendant 4 ans. Dans le groupe non vacciné, le taux de récurrence de CIN2+ due à tous types d'HPV a été de 6,4 vs 1,2 % dans le groupe vacciné. L'efficacité du vaccin quadrivalent en post-conisation sur la survenue de nouvelle lésion CIN2+ était donc de 81,2 % (IC 95 % : 34,3-95,7) [23].

Pieralli, dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'effet d'une vaccination

POINTS FORTS

- Après plus de 12 ans d'utilisation, nous disposons d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV.
- La couverture vaccinale contre les HPV est actuellement insuffisante en France pour l'obtention d'une immunité de groupe et la protection des femmes et des hommes non vaccinés.
- La vaccination des garçons, incluse en routine dans le calendrier vaccinal de 41 pays, est recommandée également en France.
- La vaccination HPV devrait être proposée en post-conisation aux femmes non vaccinées traitées pour un cancer (ou une lésion précancéreuse) du col de l'utérus.
- Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers HPV-induits devraient bénéficier de cette prévention jusqu'à l'âge de 45 ans.

quadrivalente effectuée 3 mois après une conisation, retrouve un taux de récurrence de 3/89 dans le groupe vacciné vs 12/89 dans le groupe non vacciné ($p = 0,027$) [24].

Au total, la vaccination peut donc être considérée comme un adjuvant au traitement chirurgical. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant très significativement le risque de récurrence dans cette population à risque. La vaccination HPV devrait être proposée aux 25 000 femmes qui, chaque année, sont traitées pour CIN en France.

■ Conclusion

La vaccination HPV est indiquée dès l'âge de 9 ans chez les sujets à risque de cancers HPV-induits, notamment les immunodéprimés. Concernant la limite d'âge supérieure, elle est actuellement recommandée seulement jusqu'à 19 ans chez les filles et désormais chez les garçons et jusqu'à 26 ans chez les HSH en France. Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers liés aux HPV devraient l'être jusqu'à 45 ans, notamment en cas d'immunodépression ou d'antécédent de conisation. Dans la

I Revues générales

population générale, le bénéfice de cette protection vaccinale peut être discuté individuellement dans la tranche d'âge 19-45 ans, en cas de comportement à risque d'infection à HPV.

BIBLIOGRAPHIE

1. WORONOFF AS, HAMERS F. Cancer du col de l'utérus en France: tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2019;22-23:410-416.
2. LE T, HOPKINS L, MENARD C *et al*. Psychologic morbidities prior to loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2006;16:1089-1093.
3. EBISCH RMF, RUTTEN DWE, INT'HOUT J *et al*. Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*, 2017;35:2542-2550.
4. KYRGIU M, MITRA A, ARBYN M *et al*. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;349:g6192.
5. KYRGIU M, ATHANASIOU A, PARASKEVAID M *et al*. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;354:i3633.
6. BALDAUF JJ, BAULON E, THOMA V *et al*. [Prevention of obstetrical complications following LEEP, is it possible?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:19-25.
7. SHIELD KD, MARANT MICALLEF C, DE MARTEL C *et al*. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
8. GARLAND SM, KJAER SK, MUÑOZ N *et al*. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:698-702.
9. DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N *et al*. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019;394:497-509.
10. PALMER T, WALLACE L, POLLOCK KG *et al*. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 2019;365:l1161.
11. DROLET M, BÉNARD É, BOILY MC *et al*. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
12. MONSONEGO J, ZERAT L, SYRJÄNEN K *et al*. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*, 2012;30:5215-5221.
13. WINER RL, HUGHES JP, FENG Q *et al*. Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis*, 2016;214:665-675.
14. HAN JJ, BELTRAN TH, SONG JW *et al*. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among us adult men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*, 2017;3:810-816.
15. DONKEN R. Natural boosting occurs in HPV vaccinated adolescents; exposure, immune response or both? EUROGIN, 2019, Monaco.
16. CASTELLSAGUÉ X, MUÑOZ N, PITISUTTITHUM P *et al*. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 2011;105:28-37.
17. MEITES E, SZILAGYI PG, CHESSON HW *et al*. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:698-702.
18. GARLAND S. HPV vaccination in adults. EUROGIN, 2019, Monaco.
19. JOURA EA, GARLAND SM, PAAVONEN J *et al*. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 2012;344:e1401.
20. GARLAND SM, PAAVONEN J, JAISAMRARN U *et al*. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*, 2016;139:2812-2826.
21. HILDESHEIM A, GONZALEZ P, KREIMER AR *et al*. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:212.e1-212.e15.
22. KANG WD, CHOI HS, KIM SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 2013;130:264-268.
23. GHELARDI A, PARAZZINI F, MARTELLA F *et al*. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 2018;151:229-234.
24. PIERALLI A, BIANCHI C, AUZZI N *et al*. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*, 2018;298:1205-1210.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenante et d'auditrice (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD et Pfizer.

■ Revues générales

Les syndromes de Marfan et apparentés : quand adresser à l'expert ?

RÉSUMÉ : Les syndromes de Marfan et apparentés sont des pathologies rares causées par des mutations dans des gènes codant pour les protéines du tissu élastique. La fragilité qui en résulte est responsable d'atteintes des appareils musculo-squelettique, oculaire et cardiovasculaire (ce dernier faisant la gravité de ces syndromes). Les principaux critères diagnostiques basés sur la classification de Ghent sont l'anévrisme ou la dissection de l'aorte, l'ectopie du cristallin et la présence de signes systémiques, dont les plus souvent retrouvés à l'examen clinique sont : la survenue de pneumothorax, un pectus, une importante scoliose, l'arachnodactylie et le faciès évocateur. L'enjeu est d'effectuer un diagnostic précoce afin de débiter un traitement et un suivi adaptés permettant de prévenir la survenue de complications. Dans ce but, les centres de référence et de compétences de la filière FAVA-Multi sont répartis sur tout le territoire.



L. CHAUSSAVOINE

Service de Médecine Vasculaire, CHU de CAEN,
CCMR Syndromes de Marfan et apparentés.

■ Le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan (MFS) est une pathologie rare (prévalence estimée à 1 sur 5 000) qui doit son nom au Pr Antoine Marfan, un pédiatre français qui le décrit en 1896 chez un enfant de 5 ans. Il est causé par une mutation autosomique dominante classiquement localisée dans le gène de la fibrilline de type 1 (*FBN1*) [1], qui entraîne une fragilité au niveau de la matrice extracellulaire du tissu élastique. Son pronostic est conditionné par l'atteinte cardiovasculaire et la survenue d'une dissection aortique.

La pénétrance de cette mutation est complète mais elle peut être responsable d'une grande hétérogénéité clinique et phénotypique, y compris au sein d'une même famille, ce qui rend son diagnostic difficile.

1. Diagnostic

Il repose sur de nombreux signes cliniques et paracliniques réunis au sein de la classification de Ghent, dont la der-

nière version a été publiée en 2010 [2]. Dans celle-ci, les principaux critères sont l'atteinte aortique, l'ectopie du cristallin, le score systémique (critère composite regroupant plusieurs signes cliniques et radiologiques) ≥ 7 , la présence d'une histoire familiale et la mise en évidence d'une mutation génétique.

>>> Atteinte aortique

L'atteinte aortique se présente le plus souvent sous la forme d'un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante, intéressant préférentiellement les sinus de Valsalva. Cette dilatation est présente chez environ 60 % des enfants diagnostiqués [3]. La mesure des diamètres de l'aorte est donc une donnée essentielle pour le diagnostic et pour guider la prise en charge. La plus grande valeur obtenue, après au minimum trois mesures, est retenue et corrigée en fonction de l'âge et de la surface corporelle afin d'obtenir un Z-score. Chez l'enfant, la méthode de calcul utilisée est celle mise au point par Gautier [4]. Ainsi, la dilatation sera considérée comme significative à partir d'un Z-score ≥ 3 .

Revue générale

Cette mesure est importante car le risque d'événement aortique (dissection ou recours à une prise en charge chirurgicale) augmente d'autant plus que l'aorte est dilatée dans l'enfance. Heureusement, la survenue de ces évé-

nements aortiques reste rare, avec une incidence de 5,3 % chez les patients de moins de 18 ans [5]. Parmi eux, la plupart sont des remplacements prophylactiques de la racine aortique et seulement 8 % des dissections [5].

Signes cliniques	Points
Signe du poignet ET du pouce	3
Signe du poignet OU du pouce	1
<i>Pectus carinatum</i>	2
<i>Pectus excavatum</i> ou asymétrie thoracique	1
Déformation de l'arrière-pied	2
Pieds plats	1
Pneumothorax	2
Ectasie durale	2
Protrusion acétabulaire	2
Segment supérieur/inférieur < 0,86 ET envergure/taille > 1,05	1
Scoliose ou cyphose thoracolombaire	1
Extension des coudes < 170°	1
Au moins 3 des 5 signes craniofaciaux	1
Vergetures	1
Myopie	1
Prolapsus de la valve mitrale	1

Tableau 1 : Score systémique.



Fig. 1A : Signe du pouce. B : signe du poignet. C et D : *pectus excavatum* et vergetures des épaules.

>>> Ectopie du cristallin

L'ectopie du cristallin est le principal signe oculaire du MFS, apparaissant le plus souvent avant 5 ans. Il correspond à une subluxation du cristallin, secondaire à un relâchement des fibres zonulaires le maintenant habituellement en place. Jusqu'à 60 % des patients présentent cette anomalie [6].

>>> Score systémique

Le score systémique regroupe les autres signes fréquents, pondérés en fonction de leur importance (**tableau 1**). On y retrouve tout particulièrement les signes squelettiques responsables du morphotype marfanoïde, qui va se constituer de façon progressive chez l'enfant et notamment au moment de la puberté. Leurs conséquences sont surtout fonctionnelles avec des douleurs ou des problèmes de représentation de soi pouvant aller jusqu'à un recours à la chirurgie esthétique. Parmi les plus caractéristiques, on retrouve :

- l'arachnodactylie, mise en évidence par un signe du pouce (la phalange distale du pouce dépasse le bord du poing fermé, **fig. 1A**) et un signe du poignet (superposition de la dernière phalange du pouce et de celle de l'auriculaire entourant le poignet de la main controlatérale, **fig. 1B**) ;
- la déformation de la paroi thoracique, en rapport avec une croissance excessive des cartilages costaux vers l'arrière, formant un *pectus excavatum* (**fig. 1C**), ou vers l'avant, formant alors un *pectus carinatum*, est retrouvée chez 50 % des patients avec MFS contre 20 % dans la population générale ;
- la scoliose, déformation du rachis dans les trois plans de l'espace (inclinaison frontale, bascule latérale et rotation axiale des corps vertébraux), est évaluée par la mesure de l'angle de Cobb ;
- le faciès, défini par 3 des 5 signes suivants : dolichocéphalie (tête allongée et étroite), énoptalmie, fentes palpébrales obliques vers le bas, hypoplasie malaire et rétrognathisme.

Parmi les autres signes qui doivent aussi être recherchés lors de l'examen clinique, on peut citer :

- les épisodes de pneumothorax spontanés retrouvés chez 5 à 11 % des patients [7];
- une atteinte dermatologique avec des vergetures survenant chez deux tiers des patients [8] au niveau du dos ou, plus caractéristique, au niveau des épaules (fig. 1D);
- la présence d'une myopie importante > 3 dioptries.

>>> Histoire familiale

S'agissant d'une maladie héréditaire, la présence d'antécédents familiaux de MFS au premier degré est un critère diagnostique fort. Cependant, cette ascendance n'est pas retrouvée pour environ 25 % des patients chez qui la mutation est apparue pour la première fois, on parle alors de mutation *de novo*.

>>> Mise en évidence d'une mutation

L'analyse génétique est effectuée en séquençage haut débit, permettant l'analyse d'un panel de gènes connus. Dans 90 % des cas, une mutation dans le gène *FBN1* est mise en évidence. Dans les 10 % restants, il peut s'agir de mutations de gènes codant pour des protéines du tissu élastique comme celles de la voie de signalisation du *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Parfois, aucune mutation n'est retrouvée malgré un diagnostic clinique de MFS, faisant suspecter une mutation non connue. C'est pourquoi deux plateformes nationales de séquençage très haut débit ont récemment été mises en place pour débiter une activité de séquençage du génome entier chez ces patients.

2. Traitement

>>> Prise en charge cardiovasculaire

● Traitement médical

Le premier objectif est la prévention de la dilatation et de la dissection aortique.

POINTS FORTS

- Les syndromes de Marfan et apparentés sont causés par des mutations dans des gènes codant pour des protéines du tissu élastique.
- Ils sont définis par l'association complexe d'atteintes des appareils cardiovasculaire, oculaire et musculo-squelettique.
- Le diagnostic et le traitement précoce permettent de prévenir la survenue de complications.
- Un réseau de centres de référence et de compétences est organisé sur le territoire, avec pour mission de lutter contre l'errance et l'impasse diagnostique et de coordonner le suivi.
- Les points d'appel amenant à consulter un centre expert sont la découverte d'un anévrisme aortique, d'une ectopie du cristallin, des signes du score systémique ou une histoire familiale.

Le traitement médical de référence est celui par bêtabloquants depuis l'étude de Shores mettant en évidence le ralentissement significatif de la progression de la dilatation aortique sous 200 mg de propranolol par jour, dans un essai randomisé contre placebo sur une population de 70 patients de plus de 12 ans [9]. D'autres molécules peuvent également être utilisées comme le bisoprolol, qui est actuellement davantage prescrit. La dose recommandée est la dose maximale tolérée après une augmentation progressive de la posologie.

Par ailleurs, un traitement par vérapamil, ayant des propriétés pharmacodynamiques similaires aux bêtabloquants, peut être prescrit en cas de contre-indication de ces derniers (asthme sévère).

Enfin, la compréhension de l'implication de la voie de signalisation du TGF- β dans la genèse de la dilatation aortique et la possibilité d'un blocage sélectif de cette voie par une inhibition des récepteurs de l'angiotensine II a conduit à des études sur des modèles animaux avec des résultats intéressants [10]. Cependant, le bénéfice chez l'homme est plus difficile à démontrer [11], bien que des études

récentes soient encourageantes [12]. Ainsi, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont parfois prescrits en complément du traitement bêtabloquant.

● Traitement chirurgical

La prise en charge chirurgicale doit être programmée afin d'éviter les situations d'urgence. Ainsi, selon les dernières recommandations européennes [13], un remplacement préventif de l'aorte thoracique ascendante est proposé quand le diamètre aortique atteint 50 mm ou plus précocement à partir de 45 mm, si la vitesse de dilatation est supérieure à 3 mm/an ou s'il existe un antécédent familial de dissection ou une indication à une autre chirurgie cardiaque. Les techniques chirurgicales de préservation de la valve aortique (techniques de Tirone David ou de Lansac) doivent être privilégiées afin d'éviter les inconvénients d'une prothèse valvulaire mécanique.

● Activité physique

Des recommandations spécifiques sur la possibilité d'activité physique des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'origine génétique ont été publiées [14]. Elles sont favorables à

Revue générale

une activité physique régulière d'intensité faible à modérée. Les efforts isométriques ainsi que les sports dynamiques, entraînant une élévation de la pression artérielle, sont à éviter, comme les activités à risque de contact ou en compétition. Les efforts en apnée sont également contre-indiqués.

>>> Prise en charge des atteintes squelettiques

La présence d'une scoliose nécessite une surveillance particulière au cours de l'enfance et souvent une prise en charge orthopédique par la mise en place d'un corset, voire chirurgicale par arthrodèse postérieure.

Un traitement freinateur de croissance peut se discuter si le pronostic de taille est supérieur à 4 déviations standard et en cas de retentissement psychologique sévère. Il peut être hormonal (peu utilisé en raison de sa faible efficacité et des effets secondaires) ou chirurgical (épiphysiotomie percutanée bilatérale des genoux en cours d'évaluation).

>>> Prise en charge ophtalmologique

Une chirurgie du cristallin est envisagée lorsqu'il existe une baisse d'acuité

visuelle ou en cas de mobilité trop importante. La mise en place d'un implant cristallin dans le même temps est discutée chez l'adulte mais controversée chez l'enfant. Encore une fois, la prise en charge programmée doit être préférée à la prise en charge en urgence (en cas de luxation du cristallin).

■ Les syndromes apparentés

Les syndromes apparentés ont des signes en communs avec le MFS, ce qui fait parfois évoquer ce diagnostic, mais leurs causes et leurs évolutions peuvent être différentes. Ils sont de découverte plus récente et la connaissance de ces formes syndromiques d'anévrismes aortiques (anévrisme accompagné d'autres signes cliniques) s'améliore avec la mise en évidence de mutations dans des gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire (comme la fibrilline), de l'appareil contractile des cellules musculaires lisses ou de la voie du TGF- β . Le **tableau II** présente certains de ces syndromes avec leurs caractéristiques.

Ainsi, les patients avec une ectopie du cristallin familiale ou atteints du syndrome de Beals ne présenteront pas d'atteinte cardiovasculaire. En revanche, le

syndrome de Loeys-Dietz [15], associant hypertélorisme, luette bifide, tortuosité artérielle et signes squelettiques du MFS, est responsable d'une fragilité du système cardiovasculaire supérieure à celle du MFS, avec un remplacement prophylactique de la racine aortique proposé dès 42 mm de diamètre aortique.

■ Les experts : centres de référence et de compétences

Comme pour toute maladie rare, le diagnostic d'un MFS ou d'un syndrome apparenté est essentiel car il permet d'anticiper la survenue de complications par la mise en place d'un traitement et d'un suivi adaptés, d'évaluer le risque de transmission et d'informer le patient sur ses droits, avec notamment une reconnaissance de son handicap. Ces bénéfices sont d'autant plus importants que le diagnostic est posé précocement.

Cependant, compte tenu de la grande diversité de présentations cliniques, le risque est de se retrouver dans des situations d'errance ou d'impasse diagnostique. La première décrit la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé, alors que la seconde résulte de

Syndromes	Gène(s)	Caractéristiques
Syndrome de Loeys-Dietz	<i>TGFBR</i>	Luette bifide/fente platine, hypertélorisme, craniosynostose
Syndrome de Shprintzen-Goldberg	<i>FBN1</i>	Craniosynostose, retard mental
Syndrome d'arthrose-anévrisme	<i>SMAD3</i>	Dilatation aortique, arthrose précoce, atteinte neurologique, atopie
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	<i>COL3A1</i>	Atteintes des artères de moyen calibre, peau translucide, cicatrices papyracées, faciès caractéristique
Syndrome de Beals/arachnodactylie congénitale avec contractures	<i>FBN2</i>	Lésions des pavillons auriculaires, contractures
Syndrome de Weill-Marchesani	<i>FBN1, ADAMTS10</i>	Microsphérophakie, brachydactylie, absence de dilatation de la racine aortique
Homocystinurie	<i>CBS</i>	Thrombose veineuse, retard mental
Syndrome de Stickler	<i>COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1 et COL9A2</i>	Cataracte juvénile, dégénérescence du vitré, décollement de rétine, myopie, fente palatine, morphotype marfanoïde sans subluxation du cristallin
Ectopie du cristallin familiale	<i>FBN1, ADAMTSL4</i>	Absence de dilatation de la racine aortique

Tableau II : Syndromes apparentés au syndrome de Marfan.

l'échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre toutes les investigations possibles. C'est pourquoi la France s'est dotée de trois plans dits "plans maladies rares" afin d'organiser le parcours de soins.

Le premier a structuré un maillage territorial autour des centres de référence maladies rares (CRMR). Un CRMR a cinq missions pour la maladie rare qui lui est attribuée : expertise, recours, recherche, formation et coordination. Sur ce dernier point, les CRMR désignent et s'appuient sur des centres de compétences maladies rares (CCMR) qui permettent une plus grande proximité géographique pour le diagnostic et le suivi des patients.

Le deuxième plan a permis la création des filières de santé maladies rares (FSMR) permettant de structurer le réseau de soins autour des CRMR/CCMR, avec pour objectifs de diminuer le délai d'errance diagnostique et thérapeutique des patients, faciliter l'orientation des malades et des soignants, et renforcer le lien entre les acteurs impliqués dans la prise en charge médicale, la recherche et le secteur médico-social. C'est ainsi que la FSMR FAVA-Multi (www.favamulti.fr), qui s'occupe des maladies vasculaires rares avec atteintes multisystémiques, dont le MFS et les syndromes apparentés font partie, a été créée le 1^{er} septembre 2014. Elle certifie les CRMR et les CCMR qui sont représentés sur la **figure 2**.

Enfin, le troisième plan complète les précédents en y intégrant la connexion aux réseaux européens de référence tel le réseau VASCERN (vascern.eu). Il fait également le lien avec le Plan France Médecine Génomique 2025 permettant l'accès à la réalisation de génome chez les patients présentant un syndrome clinique sans mutation retrouvée.

■ Quand adresser ?

Tout d'abord, le recours à un centre expert peut se faire dans le cadre du dia-

gnostic. Ainsi, les enfants dont l'un des parents a un diagnostic de MFS ou un syndrome apparenté peuvent bénéficier d'une consultation à partir de l'âge de 4 ans. Cet âge est justifié par le bénéfice qu'apporte l'introduction précoce d'un traitement pour limiter la vitesse de dilatation de l'aorte [16, 17]. En l'absence

d'histoire familiale, c'est la présence de critères évocateurs d'anévrisme syndromique tels qu'une atteinte vasculaire, la découverte d'une ectopie du cristallin ou des éléments du score systémique qui conduiront à la réalisation d'un bilan. Ces situations sont résumées dans la **figure 3**.

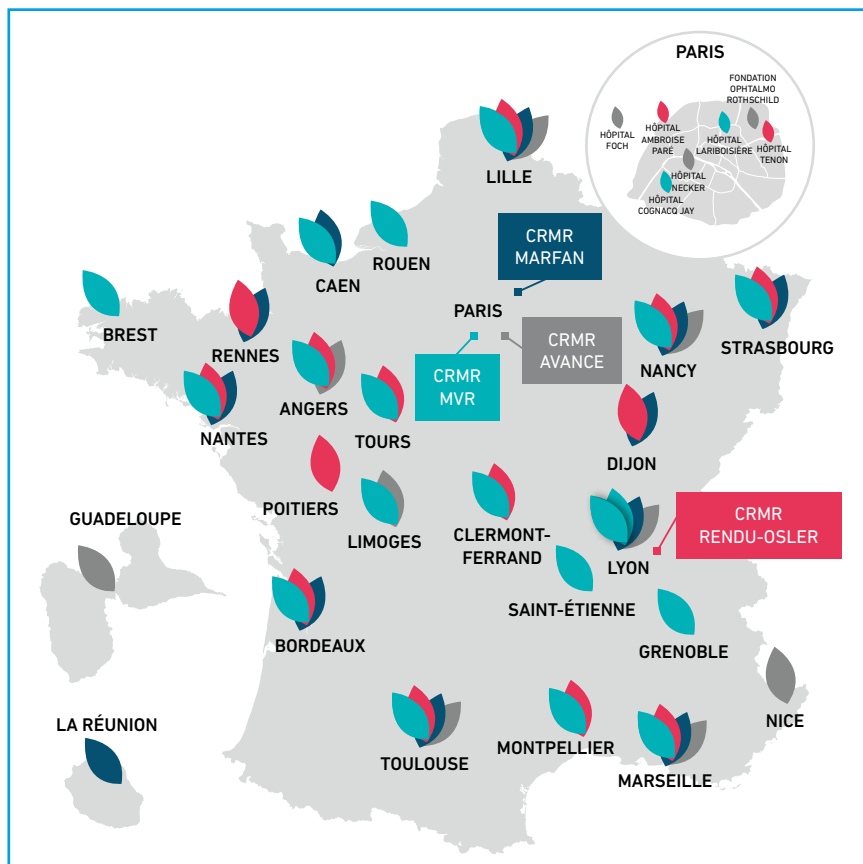


Fig. 2 : Centres de référence et de compétences pour les syndromes de Marfan et apparentés en **bleu foncé** (filière FAVA-multi).

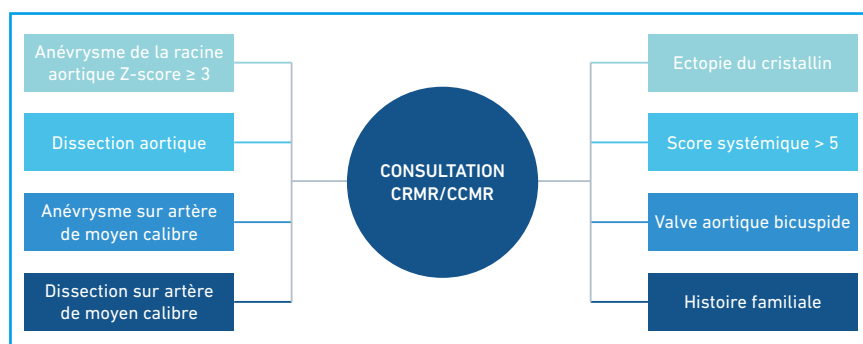


Fig. 3 : Situations amenant à consulter dans un centre de référence ou de compétences pour un syndrome de Marfan ou apparenté (adapté de *Heritable Thoracic Aortic Disease Patient Pathway*, VASCERN).

Revue générale

Dans le cadre du suivi des patients avec un diagnostic de MFS ou apparenté, une consultation annuelle est recommandée avec le médecin coordinateur du centre spécialisé, en relation avec le médecin traitant [18]. Cette consultation permet de faire le point sur l'évolution de la pathologie, de s'assurer de la réalisation des différents examens de contrôle et d'adapter le traitement en fonction des résultats. Chez l'enfant, notamment au moment de la croissance, la surveillance est semestrielle pour surveiller l'apparition et l'évolution de la scoliose et des autres signes squelettiques. Si plusieurs examens doivent être réalisés auprès de spécialistes du centre expert, une hospitalisation de jour est organisée.

Enfin, un patient peut être adressé pour un accompagnement. Il bénéficiera de conseils pour sa pratique sportive avec la réalisation d'un projet personnalisé de pratique de sport scolaire via l'application Sport Marfan ou par la participation aux ateliers d'éducation thérapeutique qui sont en cours de développement dans les CRMR et CCMR.

Conclusion

Le MFS et les syndromes apparentés sont des pathologies rares, dont le diagnostic est difficile du fait de la grande diversité de présentations cliniques mais aussi indispensable pour que le patient puisse bénéficier d'un traitement précoce, d'un suivi et d'un accompagnement adaptés. Cette prise en charge s'appuie sur les centres experts certifiés par la filière FAVA-Multi. Les signes devant amener à adresser un patient sont la présence d'un anévrisme aortique, la découverte d'une ectopie du cristallin, les signes du score systémique (morphotype marfanoïde) ou une histoire familiale compatible.

BIBLIOGRAPHIE

- DIETZ HC, CUTTING GR, PYERITZ RE *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991;352:337-339.
- LOEYS BL, DIETZ HC, BRAVERMAN AC *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010;47:476-485.
- STHENEUR C, TUBACH F, JOUNEUX M *et al.* Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med*, 2014;16:246-250.
- GAUTIER M, DETAINT D, FERMANIAN C *et al.* Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 2010;105:888-894.
- HASCOET S, EDOUARD T, PLAISANCIE J *et al.* Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020;113:40-49.
- MAUMENEE IH. The eye in the Marfan syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 1982;18:515-524.
- NEUVILLE M, JONDEAU G, CRESTANI B *et al.* [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Rev Mal Respir*, 2015;32:173-181.
- COHEN PR, SCHNEIDERMAN P. Clinical manifestations of the Marfan syndrome. *Int J Dermatol*, 1989;28:291-299.
- SHORES J, BERGER KR, MURPHY EA *et al.* Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 1994;330:1335-1341.
- HABASHI JP, JUDGE DP, HOLM TM *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006;312:117-121.
- MILLERON O, ARNOULT F, ROPERS J *et al.* Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2015;36:2160-2166.
- MULLEN M, JIN XY, CHILD A *et al.* Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 2019;394:2263-2270.
- ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014;35:2873-2926.
- LEVINE BD, BAGGISH AL, KOVACS RJ *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 1: Classification of Sports: Dynamic, Static, and Impact: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 2015;132:e262-e266.
- LOEYS BL, DIETZ HC. Loeys-Dietz Syndrome. In: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA *et al.* (eds). GeneReviews® [Internet]. 1993 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/
- LACRO RV, DIETZ HC, SLEEPER LA *et al.* Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:2061-2071.
- LADOUCEUR M, FERMANIAN C, LUPOGLAZOFF J-M *et al.* Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2007;99:406-409.
- www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/pnds_syndrome_de_marfan_et_apparente_mars_2018_def.pdf

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

■ Revues générales

Troubles respiratoires obstructifs du sommeil : pourquoi la prise en charge orthopédique est-elle un maillon clé ?

RÉSUMÉ : Les troubles respiratoires obstructifs du sommeil (TROS) sont un gradient de pathologies sous-diagnostiquées, malgré leur prévalence élevée et leurs conséquences sévères sur le développement des enfants. Ces dernières années, les avancées scientifiques ont clairement montré que leur approche diagnostique et thérapeutique devait changer complètement de ce qui se faisait et se fait encore parfois par les professionnels impliqués.

La nécessité d'un dépistage précoce et d'un traitement en équipe multidisciplinaire est absolument indispensable. L'orthopédie orofaciale est un pilier essentiel dans la solution thérapeutique des TROS, ce qui a mis en évidence le besoin d'une connaissance approfondie de la croissance squelettique et fonctionnelle orofaciale par le professionnel.



P. CUBELLS-RICART

Unité des TROS, Paido Salut Infantil,
Hôpital universitaire Dexeus, BARCELONE,
Espagne.

Les troubles respiratoires obstructifs du sommeil (TROS) englobent un gradient de pathologies causées par différents degrés d'hypoventilation due à la résistance et à la collapsabilité des voies aériennes supérieures (VAS) [1-3]. Ce gradient va de la présence de ronflements simples, toujours pathologiques, au syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), en passant par le syndrome de résistance des voies aériennes supérieures (SRVAS) [4-7].

Traditionnellement, l'hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne a été considérée comme la seule cause responsable des TROS. Grâce aux dernières années de recherche, la vision des TROS a complètement changé. Il est bien connu maintenant que leur origine est multifactorielle [7, 8]. Tous les degrés de TROS partagent la même physiopathologie causée par la combinaison d'une hypertrophie et d'une inflammation des tissus mous (le contenu des VAS), les mêmes caractéristiques de taille, forme

et position des structures squelettiques orofaciales (le contenant des VAS), et les mêmes altérations du tonus neuromusculaire des muscles responsables des fonctions orofaciales [2, 5].

■ Prévalence

Les TROS sont une pathologie fortement sous-diagnostiquée, plus particulièrement les degrés les moins graves [9]. On estime que 80 % des enfants qui ronflent ne sont pas détectés [6], ce qui rend les données de prévalence inconstantes. Cependant, on estime que les apnées ont une prévalence de 1 % et le ronflement primaire de 24 %, et qu'ils sont plus fréquents entre 3 et 5 ans [5].

■ Conséquences

Les conséquences des TROS sont indépendantes de leur degré de gravité. Les ronflements isolés sans hypoxie associée peuvent avoir la même morbidité que les

Revue générale

apnées et ils sont sans aucun doute un facteur prédisposant au développement d'un SAHOS [1, 10].

Les TROS peuvent affecter la santé physique et mentale des enfants et, en l'absence de traitement, ont de graves répercussions sur leur qualité de vie. Les séquelles sont diverses : diminution des capacités neurocognitives et troubles de l'apprentissage, scolaires et comportementaux, troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH-like), troubles cardiovasculaires et métaboliques, déficit de croissance, énurésie nocturne, infections otiques et de l'anneau de Waldeyer à répétition, altérations osseuses des structures orofaciales, somnolence et céphalées matinales [3, 7, 8].

■ Physiopathologie et causes

Les TROS sont établis par un mécanisme de rétroaction complexe à travers lequel la respiration buccale, les mauvaises fonctions musculaires et les structures orofaciales altérées, toutes considérées comme des facteurs principaux, s'associent et s'aggravent (cercle vicieux). Ce mécanisme est connu sous le nom de spirale dysmorpho-fonctionnelle. Déterminer la cause et la conséquence des TROS devient alors extrêmement difficile, car aucun trouble fonctionnel ne peut exister isolément et il s'accompagne toujours d'autres dysfonctionnements et d'anomalies morphologiques [1, 3, 7, 9].

La croissance des os orofaciaux répond à la sollicitation et à l'action des muscles en charge des fonctions orofaciales et avec lesquels ils sont en interaction continue [7, 8]. C'est-à-dire que la croissance osseuse a lieu en réponse à la fonction. La résistance nasale, la taille des amygdales et des adénoïdes, et la posture de la langue se situent au milieu d'un cercle vicieux, dans lequel elles affectent et sont affectées par la forme et la taille des os orofaciaux (maxillaire et mandibule) [7, 11].

La combinaison de facteurs génétiques et environnementaux altère les fonctions, les schémas musculaires et les structures orofaciales, ce qui se traduit par une diminution du diamètre des VAS et une augmentation de leur collapsabilité [1, 2, 7, 9]. Certains des facteurs prédisposants les plus importants sont la succion prolongée, l'absence de mastication, la déglutition dysfonctionnelle, la prématurité (hypotonie musculaire et palais ogival), les infections à répétition de l'anneau de Waldeyer (hypertrophie adéno-amygdalienne), le frein lingual court, la langue basse, les agénésies et la cloison nasale déviée [1, 2, 4, 7, 11-13].

L'interaction entre la croissance osseuse orofaciale et l'activité musculaire et fonctionnelle commence très tôt dans le développement. Pour cette raison, les TROS sont détectables dès un très jeune âge. La respiration buccale est un marqueur d'obstruction des VAS et elle est donc toujours pathologique, car elle a de graves conséquences sur le développement général des enfants [1, 2, 4, 12, 14, 15].

■ Diagnostic

Traditionnellement, le diagnostic et le traitement se concentraient uniquement sur les degrés les plus sévères de TROS, soit le SAHOS, et l'hypertrophie adéno-amygdalienne était considérée comme la seule cause. En résulte encore

aujourd'hui une quantité très élevée de sous-diagnostic et de grosses récidives des cas traités [1].

La polysomnographie (PSG) est souvent considérée comme le diagnostic de référence. Cependant, en raison de sa difficulté, de son coût élevé et du fait que son diagnostic se base uniquement sur l'indice d'apnée et d'hypopnée (IAH), la plupart des cas de TROS, en particulier des degrés les moins sévères, restent non diagnostiqués [1]. Une solide compréhension des facteurs de croissance normaux des VAS est essentielle pour détecter et résoudre les TROS [9]. L'hypertrophie adéno-amygdalienne ne peut plus être évaluée comme la seule cause-effet de l'obstruction respiratoire et donc des TROS [4].

Le diagnostic structurel des VAS dans son ensemble et l'utilisation de questionnaires spécialisés tels que le *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ) ou le *Sleep Clinical Record* (SCR) et du score de Mallampati (**fig. 1**) constituent une très bonne alternative diagnostique pour tous les degrés de TROS [2-5, 7, 9, 12-14]. L'examen et l'évaluation des structures et fonctions orofaciales, de manière systématique avant l'âge de 5 ans, permettent également de détecter la plupart des cas de TROS [8].

Le diagnostic structurel des VAS est principalement réalisé moyennant deux techniques, la première est l'exa-

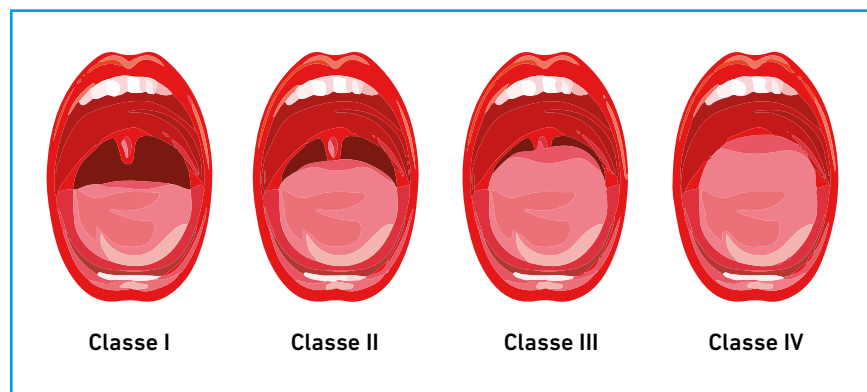


Fig. 1 : Score de Mallampati.

men clinique. Il est important de noter que la présence de tout type de malocclusions est toujours révélatrice d'un mauvais développement osseux et d'une altération des fonctions orofaciales. Les malocclusions les plus typiques des TROS sont : une croissance verticale de la mandibule, souvent accompagnée d'une augmentation de la croissance alvéolaire (visage long), la diminution de la dimension transversale du maxillaire (palais étroit, profond et ogival), la diminution sagittale du maxillaire (articulé croisé antérieur) et l'hypertrophie du palais mou [2, 3, 7, 8, 10-12, 15].

La deuxième technique exploratoire des VAS est le cone beam (CBCT ; **fig. 2**), lequel peut actuellement être considéré comme une technique diagnostique de première intention. Grâce à sa faible dose d'irradiation et la haute qualité d'image qu'il offre, il permet de visualiser aussi bien les tissus mous que les tissus durs des VAS avec précision et chez de très jeunes patients [3].

Justification de la prise en charge précoce

Les TROS chez l'enfant entraînent non seulement une grande variété de conséquences pour le développement global des enfants, mais ils sont également associés au développement du SAHOS à l'adolescence et à l'âge adulte [7]. Le dépistage précoce des TROS et des anomalies anatomiques qui les accompagnent devrait être effectué systématiquement et le plus tôt possible par les spécialistes pédiatriques. Dans de nombreux cas, les nourrissons et les enfants de moins d'un an présentent déjà des anomalies de la croissance oropharyngée qui, bien que subtiles, permettent un diagnostic de suspicion [7].

Pour obtenir une rémission totale en matière de TROS, tout doit être traité dans l'enfance [7]. Les effets squelettiques, fonctionnels et psycho-émotionnels dus à la résistance respiratoire sont

réversibles tant que le patient est encore en phase de croissance et de développement. Une fois le potentiel de croissance terminé, tout traitement appliqué sera soit palliatif, soit chirurgical, c'est-à-dire qu'il améliorera les symptômes mais ne pourra pas les résoudre [3, 12].

Le complexe naso-maxillaire-mandibulaire joue un rôle très important dans la croissance et le développement des VAS [12]. Ce complexe squelettique subit une croissance relative, laquelle est influencée non seulement par la quantité d'hormone de croissance produite, mais aussi par l'activité fonctionnelle réalisée par les muscles qui l'entourent. La mastication, la respiration nasale et la bonne déglutition sont les trois fonctions essentielles pour une bonne croissance des VAS [16].

Par ailleurs, il est indispensable de prendre en considération que la croissance craniofaciale est très rapide et elle s'exprime plus intensément au cours des 5 premières années de vie [2]. Les changements et la croissance subis par le maxillaire entre la naissance et 5 ans sont très supérieurs à ceux qui ont lieu entre 5 et 16 ans [16]. On considère qu'à 6 ans, le maxillaire a pratiquement atteint sa taille adulte [12, 16].

Traitement

En raison de l'origine multifactorielle de la spirale dysmorpho-fonctionnelle qui provoque les TROS, le traitement multidisciplinaire, pour n'importe lequel de ses degrés, est l'unique voie thérapeutique qui permet la restauration de la respiration nasale durant 24 h, qui est le seul objectif thérapeutique final valide pour tous les spécialistes impliqués [1, 3, 6-8, 10, 14].

Le traitement principal est composé de 3 piliers indissociables :

- la réduction des tissus mous, principalement les amygdales et les adénoïdes, aux mains de l'ORL ;
- l'augmentation du diamètre des VAS tant au niveau maxillaire qu'au niveau mandibulaire, aux mains du spécialiste en orthopédie orofaciale ;
- la rééducation musculaire fonctionnelle et orofaciale, l'automatisation de la respiration nasale, de la déglutition fonctionnelle et de la mastication, aux mains du spécialiste en thérapie myofonctionnelle orofaciale [1, 6, 10-12].

La réalisation isolée d'une seule de ces voies thérapeutiques ne permet en aucun cas d'obtenir la rémission complète des TROS et conduit le patient à une récurrence certaine [1].

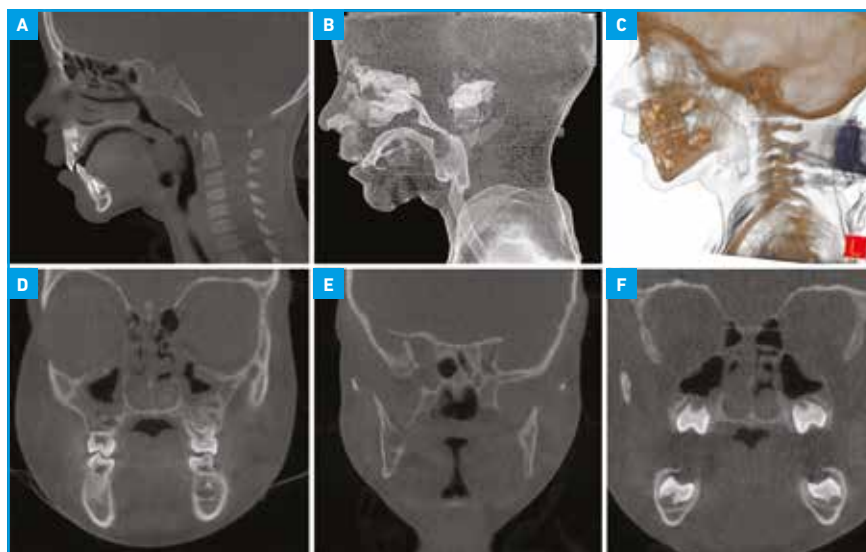


Fig. 2 : Cone beam (CBCT), vues sagittales (A, B, C) et coronales (D, E, F).

Revue générale

POINTS FORTS

- Tous les degrés de gravité des TROS ont les mêmes conséquences sur le développement.
- Le dépistage et le traitement avant 5 ans sont essentiels.
- Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable : adéno-amygdalectomie + expansion rapide du maxillaire + thérapie myofonctionnelle orofaciale.
- L'orthopédie orofaciale précoce joue un rôle clé dans la résolution des TROS.
- L'examen clinique et radiologique avec CBCT permet d'en faire le diagnostic.

Le traitement par adéno-amygdalectomie isolée, qui était traditionnellement réalisé, n'est actuellement pas recommandé étant donné sa faible efficacité et le degré élevé de récurrence. Parce que la respiration nasale n'était pas établie et que la respiration buccale ainsi que les malformations squelettiques des VAS persistaient, la spirale dysmorpho-fonctionnelle était à nouveau activée (**fig. 3**) [1, 2, 7, 8, 10, 12, 14, 17]. De même, en l'absence de thérapie orofaciale myofonctionnelle, la récurrence sera élevée aussi bien après adéno-amygdalectomie, traitement squelettique par expansion rapide du maxillaire et repositionnement mandibulaire [1, 2, 5, 8, 11, 12, 14].

Le traitement orthopédique orofacial permet de corriger et de normaliser la

croissance des structures squelettiques qui forment les VAS. Il se caractérise par deux voies d'action principales : l'expansion rapide du maxillaire et le repositionnement de la mandibule.

La disjonction ou expansion rapide de l'os maxillaire (RME) augmente la taille de la cavité naso-maxillaire, de la cavité orale et de la zone rétro-palatine, diminuant ainsi la résistance et l'obstruction au passage de l'air [3, 6, 8, 10-12]. Par ailleurs, la correction de la croissance verticale mandibulaire, tout en la rendant plus horizontale, permet à la mandibule d'avancer et de libérer l'espace de l'oropharynx. L'augmentation de la dimension transversale du maxillaire et la correction des axes des dents inférieures linguales stimulent aussi cette

croissance horizontale de la mandibule et contribuent à son repositionnement [6, 8, 10-12].

Pour que le traitement orthopédique soit efficace, il est essentiel de le faire le plus tôt possible, lorsque les sutures ne sont pas encore synostosées et que le potentiel de croissance est maximal. L'âge idéal pour un traitement orthopédique orofacial se situe entre 3 et 5 ans [2, 3, 7, 10, 12, 17]. Si le traitement est effectué plus tard, la résistance de la suture augmente, ce qui fait que l'action de la disjonction arrête d'être osseuse et devient alvéolaire, n'ayant donc plus d'effet sur la cavité nasale [3, 7, 12, 18]. À ce fait, il faut ajouter que la synostose de la suture intermaxillaire débute dans la partie nasale. Pour cette raison, malgré l'observation d'une disjonction osseuse au niveau du palais à un âge plus avancé, elle n'entraîne pas d'augmentation de la taille de la cavité nasale [3, 7]. En ce qui concerne la mandibule, après 5 ans, son potentiel de croissance diminue de façon exponentielle et le guidage de sa croissance devient extrêmement difficile [8, 12].

Lors de la prise de décisions thérapeutiques, il faut prendre en compte qu'en cas d'hypertrophie adéno-amygdalienne modérée, un traitement orthopédique et myofonctionnel coordonné peut éviter la chirurgie otorhinolaryngologique chez certains patients [3, 12]. De même, avant 3 ans, l'association de la thérapie myofonctionnelle avec l'adéno-amygdalectomie favorise souvent une bonne croissance et évite la nécessité d'un traitement orthopédique plus tard [12].

Conclusion

Les TROS sont des pathologies extrêmement sous-diagnostiquées et sous-traitées malgré leur prévalence élevée et leurs graves conséquences. La collaboration de tous les spécialistes pédiatriques afin de les détecter et de les traiter avant l'âge de 5 ans est essentielle

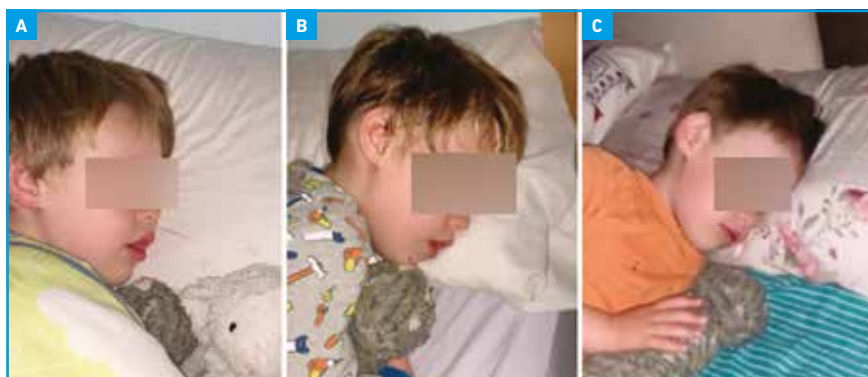


Fig. 3 : Évolution de la respiration buccale au cours du traitement pluridisciplinaire d'un patient de 3,5 ans : prétraitement (A), post-adéno-amygdalectomie (B) et post-disjonction naso-maxillaire (C).



■ Analyse bibliographique

■ Prévention des infections à VRS par nirsevimab chez des nouveau-nés à terme bien portants

HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.

Le virus syncytial respiratoire (VRS) est une cause majeure d'infection respiratoire aiguë avec hospitalisation chez le nourrisson. Bien que les anciens prématurés et les enfants ayant une pathologie respiratoire ou cardiaque soient les plus à risque d'infection sévère, les nouveau-nés à terme ont un risque non négligeable d'hospitalisation dans le cadre d'une infection à VRS.

Le nirsevimab est un anticorps recombinant humain qui bloque l'entrée du virus dans la cellule, son action est plus puissante dans les modèles animaux par rapport au palivizumab. Chez les prématurés, une dose unique avant la saison du VRS a une efficacité de 70 % dans la prévention d'une infection à ce virus. Cependant, les études chez les nouveau-nés à terme manquent. L'objectif de cet essai de phase III était donc d'évaluer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation du nirsevimab dans cette population au cours de sa première saison d'exposition au VRS.

Les enfants nés à plus de 35 semaines d'aménorrhée (SA) et ayant moins d'un an avant l'entrée dans la saison du VRS étaient éligibles. Ceux ayant les critères pour recevoir du palivizumab, ayant eu une fièvre dans les 7 jours avant la randomisation ou une infection antérieure à VRS étaient exclus. Les participants étaient randomisés pour recevoir dans un ratio 2:1 du nirsevimab (50 mg si < 5 kg et 100 mg si ≥ 5 kg) ou un placebo dans un des 150 sites de 20 pays de l'hémisphère nord entre juillet et novembre 2019 et dans un des 10 sites d'un pays de l'hémisphère sud entre janvier et mars 2020.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du traitement sur les soins médicaux liés à une infection respiratoire à VRS dans les 150 jours après l'injection et l'objectif secondaire était de voir l'efficacité sur le nombre d'hospitalisations pendant la même période. Les effets secondaires étaient recensés dans les 2 groupes. Les dosages du médicament et des anticorps anti-médicament étaient réalisés de façon échelonnée dans l'année suivant l'injection.

Au total, 1 478 enfants (987 dans le groupe nirsevimab et 491 dans le groupe placebo) ont été randomisés et ont reçu une injection, 98,3 % ont complété l'étude pendant les 150 premiers jours de suivi et 91,7 % pendant 360 jours. L'âge médian à l'inclusion était de 2,6 mois (0,03-11,1). Des soins médicaux liés à une infection à VRS ont été nécessaires chez 12 enfants (1,2 %) du groupe nirsevimab et 25 enfants (5 %) du groupe placebo, soit une efficacité de 74,5 % (IC 95 % : 49,6 à 87,1 ;

$p < 0,001$) pour le médicament. Une hospitalisation pour une infection à VRS a été nécessaire pour 6 enfants (0,6 %) dans le groupe nirsevimab *versus* 8 enfants (1,6 %) dans le groupe placebo, soit une efficacité de 62,1 % (IC 95 % : -8,6 à 86,8 ; $p = 0,07$) pour le traitement. Ainsi, les enfants recevant le nirsevimab avaient un HR de 0,23 (IC 95 % : 0,12 à 0,47) de recevoir des soins médicaux pour une infection à VRS.

Toutes les analyses en sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'âge gestationnel et le poids montraient toujours une efficacité significative du nirsevimab par rapport au placebo. La demi-vie médiane du médicament était de $68,7 \pm 10,9$ jours. La présence d'anticorps anti-médicament était de 6,1 % dans le groupe nirsevimab, sans que cela modifie la pharmacocinétique de façon évidente à J150.

Dans le groupe médicament, 6,8 % enfants ont présenté des effets secondaires sérieux *versus* 7,3 % dans le groupe placebo.

Ce travail montre que le nirsevimab en une seule injection, réalisée avant la saison du VRS, permet de limiter les soins médicaux et les hospitalisations en rapport direct avec une infection respiratoire liée au virus chez des nourrissons nés au-delà de 35 SA. Les effets secondaires en rapport avec le traitement étaient limités.

■ Association entre une insuffisance respiratoire aiguë chez le nourrisson et le développement neurocognitif ultérieur

WATSON RS, BEERS SR, ASARO LA *et al.* Association of acute respiratory failure in early childhood with long-term neurocognitive outcomes. *JAMA*, 2022;327:836-845.

Environ 23 000 nourrissons par an sont hospitalisés aux États-Unis pour une détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive. Dans la littérature, les prématurés et les adultes avec des comorbidités font partie des populations à risque de complications. En revanche, il existe peu de données concernant l'évolution neurologique à la sortie d'hospitalisation des enfants n'ayant pas d'antécédents en période néonatale hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë.

Le but de ce travail était d'évaluer l'état cognitif des enfants 3 à 8 ans après une hospitalisation en soins intensifs pour une détresse respiratoire aiguë dans les premiers mois de vie en comparaison du développement neurocognitif d'un membre de leur fratrie n'ayant pas eu de détresse respiratoire aiguë.

Cette étude de cohorte prospective avec analyse des patients appariés sur un/une de leur frère/sœur biologique a été

réalisée dans 31 centres de soins intensifs et de neuropsychologie nord-américains. Les patients âgés de moins de 8 ans avec un état neurologique normal avant l'entrée en réanimation et pas plus d'une dysfonction neurocognitive modérée à la sortie ont été inclus. Les enfants avec des déficits neurologiques, un syndrome génétique, un antécédent de prématurité ou un poids de naissance inférieur à 2 500 g et ceux ayant eu un arrêt cardiaque ou un traumatisme crânien avec perte de connaissance ont été exclus. Les membres de la fratrie inclus devaient être âgés de 4 à 16 ans au moment des évaluations neurocognitives et avoir un développement neurologique normal, n'avoir jamais eu d'anesthésie générale, ni séjourné en réanimation.

L'objectif primaire était l'estimation par un psychologue du quotient intellectuel (QI) pour toutes les paires de frères et sœurs après l'âge de 4 ans. L'objectif secondaire était l'évaluation de l'attention, du langage, du calcul, de l'apprentissage, de la mémoire, des capacités visuo-spaciales et motrices, et des fonctions exécutives.

121 paires de frères et sœurs ont été incluses entre 2014 et 2017, 116 ont complété l'objectif primaire et 66 l'objectif secondaire. L'âge médian des patients hospitalisés en réanimation (45 % de filles) était de 1 an (0,2-3,2), avec une durée médiane de ventilation mécanique de 5,5 jours (3,1-7,7) et une durée médiane de séjour de 8 jours (5,1-12). Les causes d'hospitalisation étaient majoritairement une bronchiolite ou une crise d'asthme dans 44 % des cas et une pneumopathie dans 37 %. L'évaluation neurocognitive était réalisée à l'âge médian de 6,6 ans (5,4-9,1). Le frère/la sœur apparié(e) (60 % de filles) était évalué(e) à l'âge médian de 8,4 ans (7-10,2).

3 à 8 ans après leur hospitalisation pour une détresse respiratoire aiguë, les patients avaient un QI médian de 101,5 *versus*

104,3 pour leur frère/sœur, soit une différence médiane de -2,8 (IC 95 % : -5,4 à -0,2), 17 % avaient des scores d'au moins 15 points plus bas que leur frère/sœur et 16 % avaient un QI < 85 *versus* 7 % chez leur frère/sœur ($p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence significative en analyse de sous-groupes selon l'étiologie et/ou la sévérité de la détresse respiratoire, la durée et le type de ventilation mécanique ou la durée d'hospitalisation.

Par rapport à leur frère/sœur, les patients avaient des scores significativement plus bas pour la mémoire (différence médiane de -0,9), les capacités visuo-spaciales (-0,9 [IC 95 % : -1,8 à -0,1]) et la motricité fine (-3,1 [IC 95 % : -4,9 à -1,4]). En revanche, les scores de calcul étaient significativement plus hauts (4,4 [IC 95 % : 0,2 à 8,5]). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour l'attention, le langage et les fonctions exécutives.

Cette étude suggère que les nourrissons hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë en réanimation sans atteinte neurologique à la sortie ont un QI et des tests de performances significativement plus faibles dans l'enfance que leur frère/sœur non hospitalisé(e). Ces différences sont cependant minimes et leur impact clinique n'est pas certain.



J. LEMALE

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

Retrouvez sur le site : www.realites-pediatriques.com

3 points dès
sur le VRS

selon le Pr Jacques Brouard

Avec le soutien institutionnel de  **MSD**
INVENTING FOR LIFE



TOM INTRÉPIDE & IDÉALISTE

C'est pour Tom que Pfizer I&I existe

C'est pour Tom et tous les patients atteints
de maladies inflammatoires chroniques,
que nos équipes travaillent jour après jour
avec énergie et conviction.
Pour que Tom puisse exprimer sa personnalité
et vivre sa vie plutôt que sa maladie.



Des avancées qui changent la vie des patients®

