

Le billet de A. Bourrillon

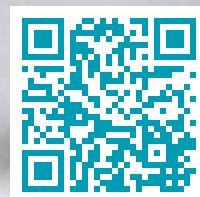
**Impact des écrans sur la qualité du sommeil
chez l'enfant de 4 à 6 ans**

Les encéphalites chez l'enfant : pas toujours d'origine infectieuse

Troubles des règles : quand explorer et comment traiter ?

**Maladies héréditaires du métabolisme :
les urgences que le pédiatre doit connaître**

Analyse bibliographique



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. Jousseme, 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

A. Oudry, 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: L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire: 0127 T 81118
ISSN: 1266 - 3697
Dépôt légal: 1^{er} trimestre 2023

Sommaire

Janvier 2023

n° 263

BILLET DU MOIS

- 7** Peut-on encore sourire ?
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 8** Impact des écrans sur la qualité du sommeil chez l'enfant de 4 à 6 ans
J. Gavand
- 14** Les encéphalites chez l'enfant : pas toujours d'origine infectieuse
K. Deiva
- 23** Troubles des règles : quand explorer et comment traiter ?
C. Garczynski
- 27** Maladies héréditaires du métabolisme : les urgences que le pédiatre doit connaître
A. Wiedemann

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 34** Impact des facteurs périnataux et des expositions durant les 1 000 premiers jours sur les structures vasculaires des fœtus, nourrissons, enfants et adolescents

Traitement des œsophagites à éosinophiles des jeunes adultes et adolescents par dupilumab
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture
© MNStudio@shutterstock.com



A close-up, black and white photograph of a young child's face, looking upwards with a curious expression. The child has light-colored hair and a small white hair clip is visible on the left side.

24^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Jeudi 23 mars 2023

1000 premiers jours

Sous la présidence du Dr Olivier REVOL

Vendredi 24 mars 2023

Endocrinologie pédiatrique

Sous la présidence du Pr Agnès LINGLART

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES



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

1 000 premiers jours

Président : Dr O. REVOL

Mises au point interactives	
9h00 – 12h30	➤ Nutrition dans les 1 000 premiers jours : vraies et fausses hypothèses Pr P. TOUNIAN ➤ Importance du dépistage, dans les 1 000 premiers jours, des troubles du développement pulmonaire pour éviter les conséquences à long terme Pr C. DELACOURT
	Pause – 10 h 20-10 h 50
	➤ Le diagnostic au cours des 1 000 premiers jours des troubles de l'attachement pour éviter les impacts à long terme Dr M. TITECA ➤ Rôle des 1 000 premiers jours dans le développement du langage Pr A. BENTOLILA
Pause déjeuner – 12 h 30-14 h 00	
Questions flash	
14h00 – 17h45	➤ Pourquoi dépister précocement les enfants à haut potentiel intellectuel? Dr O. REVOL ➤ Troubles du sommeil et refus scolaire phobique : quels liens? Dr O. REVOL ➤ Dépression du nourrisson : quelles conséquences sur le développement psycho-affectif? Dr M. TITECA ➤ Quel devenir neuropsychique pour les grands prématurés? Dr C. CHOLLAT ➤ Quels sont les signes d'alerte d'un trouble du neuro-développement chez un ancien prématuré? Dr C. CHOLLAT ➤ Peut-on dépister les troubles du spectre autistique au cours des 1000 premiers jours? Pr D. DA FONSECA
	Pause – 16 h 00-16 h 30
	➤ Quels sont les déterminants de l'anxiété de séparation? Pr D. DA FONSECA ➤ Anomalies de la denture temporaire : quelles conséquences pour la denture permanente? Dr A. VANDERZWALM ➤ Caries au cours des premières années de la vie : quel est le rôle du pédiatre? Dr A. VANDERZWALM ➤ Troubles digestifs fonctionnels au cours des 1000 premiers jours : quel devenir à long terme? Dr M. BELLAÏCHE ➤ Prévention des troubles du comportement alimentaire du petit enfant : quelles erreurs faut-il impérativement éviter? Dr M. BELLAÏCHE ➤ Bronchiolite à VRS : réel facteur d'asthme ultérieur? Dr B. DELAISI
Questions aux experts – 17 h 45-18 h 15	
18h15 – 19h00	Messages clés en vaccinologie pédiatrique

Endocrinologie pédiatrique

Présidente : Pr A. LINGLART

Mises au point interactives		
9 h 00 – 12 h 30	➤ Comment faire grandir un enfant sans déficit en hormone de croissance?	Pr A. LINGLART
	➤ Nouveaux traitements du diabète : ce que le pédiatre doit connaître	Dr C. BIBAL
	Pause – 10 h 15-10 h 45	
	➤ Transidentité : dépistage précoce et prise en charge actuelle?	Pr L. MARTINERIE
	➤ Perturbateurs endocriniens : comment distinguer le vrai du faux?	Pr N. CHEVALLIER
Pause déjeuner – 12 h 30-14 h 00		
Questions flash		
14 h 00 – 17 h 30	➤ Poussée mammaire du nourrisson : faut-il explorer?	Dr A.-S. LAMBERT
	➤ Petite taille de la verge : quand s'inquiéter?	Dr A.-S. LAMBERT
	➤ Substitution post-corticothérapie au long cours : mythe ou réalité?	Dr A.-S. LAMBERT
	➤ Pilosité chez la fille prépubère : quand explorer?	Pr T. EDOUARD
	➤ Grande taille : quand faut-il s'inquiéter?	Pr T. EDOUARD
	➤ Suivi des RCIU : quand adresser à l'endocrinologue?	Pr T. EDOUARD
	➤ Comment correctement estimer la taille à l'âge adulte?	Pr A. LINGLART
	Pause – 15 h 45-16 h 15	
	➤ Comment prendre en charge une hypersensibilité à la vitamine D?	Pr A. LINGLART
	➤ Retard statural : quelles explorations faire et ne pas faire?	Dr C. AMOUROUX
	➤ Faut-il traiter les pubertés précoces?	Dr C. AMOUROUX
	➤ Quand suspecter un trouble du métabolisme osseux devant une fracture du nourrisson?	Dr C. AMOUROUX
	➤ Le méthylphénidate peut-il entraîner un retard de croissance?	Pr L. MARTINERIE
Questions aux experts – 17 h 30-18 h 15		



Réalités Pédiatriques, en partenariat avec le **Laboratoire Gallia**,
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**,
la retransmission de la webconférence

L'ALIMENTATION DE L'ENFANT DE 0 À 3 ANS: LES DÉRIVES ACTUELLES

Modérateur : Pr Patrick Tounian

**Évolution des comportements alimentaires :
doit-on s'inquiéter ?**

Pascale Hébel — Paris

**Carence en fer et en lipides :
un véritable problème de santé publique**

Pr Patrick Tounian — Paris

Illustrations par des cas cliniques pratiques

Dr Karine Garcette — Paris

Cette retransmission est accessible sur le site :

<https://gallia1.realites-pediatriques.com>

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



Billet du mois

Peut-on encore sourire ?

À Albert Faye

Le recueil *“Paroles d’étudiants en médecine de l’Université Paris Cité”** ayant vécu à l’hôpital la pandémie 2020, témoigne de ce que fut pour eux la réalité du sens du mot parfois moqué de vocation, reliant celle-ci à un imaginaire altruiste plus ou moins précis.



A. BOURRILLON

J’ai extrait de cet ouvrage certains témoignages à propos du sens des attentes habituellement invoquées parmi les motivations des étudiants en médecine.

Sauver des Vies: *“Plus que s’accorder un pouvoir, c’est vaincre ses propres peurs face à des cauchemars nés d’impuissances à soigner et traiter.”*

Soulager des souffrances: *“C’est découvrir, comprendre et vivre le mystère de ces mots qui ont pu être à l’origine de notre choix. Vivre un trop plein d’émotions. Et ne pas toujours savoir s’en protéger. Atteindre parfois dans l’épuisement une joie intérieure qui n’enlève rien à la souffrance mais lui donne un sens.”*

Solitudes: *“Je n’avais que ma voix à offrir. Ma main à donner. Et pas de mouchoirs pour essuyer leurs larmes.”*

Solidarité: *“Le moi s’effaçait et laissait place au nous. La hiérarchie s’horizontalisait et devenait reconnaissance respectueuse de capacités insoupçonnées.”*

“Merci d’être là, m’a dit une soignante. Mais ma présence, même dans l’incompétence, n’était-elle pas évidence ?”

Face aux vagues de submersion, nous étions ensemble, à en oublier nos propres peurs, pour maintenir la tête hors de l’eau, animés par une sorte de transcendance qui nous permettait de pratiquer des actes que nous n’aurions pu imaginer être capables d’accomplir.

Au chef de service, qui interrogeait régulièrement son équipe à propos de son niveau de résistance à l’épuisement, la réponse de celle-ci demeurait immuable: *“Ne vous inquiétez pas. On est là.”*

Aux explications de celui-ci, données à une petite patiente pour laquelle on devait pratiquer un scanner pour faire une photo de ses poumons, la fillette a répondu: *“Alors, il faudra sourire ?”*

“C’est aussi pour le recueil de ces sourires au sein de ces turbulences, m’a-t-il confié, que tous ensemble, nous sommes là.”

* 2020, La Pandémie. *Paroles d’étudiants en médecine de l’Université Paris Cité*. 2022; Initiation et coordination, par le Pr Sandrine Passemard.

Remerciements et reconnaissance à l’ensemble des étudiants des UFR de médecine ayant vécu les pandémies auprès de leurs patients et des équipes soignantes.

I Revues générales

Impact des écrans sur la qualité du sommeil chez l'enfant de 4 à 6 ans

RÉSUMÉ : Le sommeil est un besoin vital de l'homme. Chez l'enfant, il participe pleinement à son développement psychophysiologique et affectif. L'ère du numérique nous a poussés à nous intéresser aux effets des écrans sur la qualité du sommeil des enfants de 4 à 6 ans, tranche d'âge moins explorée. Cette étude est une enquête prospective qui a démontré une corrélation entre une exposition importante aux écrans et une mauvaise qualité de sommeil. Elle souligne l'importance de la place des professionnels de la petite enfance dans la prévention, la détection, l'orientation et la prise en charge des troubles du sommeil chez l'enfant.



J. GAVAND

Service de Médecine polyvalente,
Clinique Bonnefon, ALÈS.

S'intéresser à la question du sommeil chez l'enfant de 4 à 6 ans s'impose dans la mesure où il constitue un élément fondamental de son développement psychophysiologique [1].

Les troubles du sommeil, bien que beaucoup plus décrits chez l'adulte que chez l'enfant, peuvent se décliner en quatre groupes : les insomnies, la somnolence ou trouble de l'éveil, les troubles du rythme circadien, les parasomnies. Selon les chiffres, les troubles du sommeil concerneraient 25 à 50 % des enfants.

L'essor du numérique a produit une "nouvelle civilisation" comme l'indique Vitali Rosati (philosophe du virtuel).

Les écrans sont partout et leur utilisation concerne les enfants de plus en plus jeunes. Or, nous savons aujourd'hui que la lumière bleue supprime ou décale la sécrétion de mélatonine.

En conséquence, l'objectif de notre étude a été d'évaluer si le temps passé devant les écrans pouvait entraîner des perturbations du sommeil chez l'enfant de 4 à 6 ans.

■ Méthodes

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si la surexposition aux écrans entraînait une perturbation de la qualité du sommeil.

La qualité du sommeil avait été définie par les critères suivants :

- plus de deux réveils par nuit ;
- temps d'endormissement supérieur à trente minutes ;
- temps de sommeil inférieur à neuf heures par nuit.

Si au moins une de ces trois conditions était vérifiée, la qualité du sommeil était jugée mauvaise.

Le critère de jugement principal était la présence d'une mauvaise qualité de sommeil chez un enfant exposé aux écrans.

L'étude réalisée était une enquête prospective de type transversale descriptive, quantitative, unicentrique.

L'étude se basait sur un questionnaire distribué aux parents des enfants de 4 à 6 ans se présentant en consultation de médecine générale libérale du Gard, de janvier à février 2020.

En ce qui concerne le plan d'analyse statistique, un tableau descriptif de l'ensemble des données avait été présenté. Les résultats exprimés étaient de la forme "effectif (pourcentage)" pour les variables qualitatives et de la forme "médiane (écart interquartile)" pour l'âge qui restait notre seule variable quantitative.

Les résultats étaient présentés sous la forme "effectif (pourcentage)" et les p-values étaient obtenues par un test exact de Fischer (le test du Chi 2 ne pouvant être utilisé en raison d'effectifs trop petits). La significativité était fixée au seuil $\alpha = 5\%$ soit pour un $p < 0,05$. La création d'un modèle multiplicité a été envisagée pour expliquer la qualité de sommeil, en fonction des autres variables potentiellement explicatives présentes dans la base de données.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.2 (2019-12-12) [2].

Résultats

Le questionnaire avait été rempli par 45 parents, deux avaient été exclus car l'âge des enfants ne correspondait pas à la population étudiée.

D'après les tableaux croisés, notre étude avait mis en évidence que le temps passé devant les écrans n'apparaissait pas comme influant sur le temps de sommeil car p n'était pas significatif. Cependant la valeur de p , tendant vers 0,05, pouvait laisser penser qu'avec un nombre de sujets plus important, il aurait pu le devenir.

Le lien statistique entre le temps de sommeil par nuit le week-end et le temps passé devant les écrans n'avait pas été mis en évidence ($p = 0,027$). Il n'y avait pas non plus de lien statistique entre le nombre de réveils et le temps passé devant les écrans, ni le week-end, ni la semaine.

Il apparaissait que l'avis des parents sur l'influence des écrans jouait sur le temps passé devant les écrans de manière significative, que ce soit la semaine ($p = 0,013$), ou le week-end ($p = 0,011$).

D'après le modèle univarié, il avait été mis en évidence que le sexe de l'enfant n'avait pas d'impact sur la qualité de son sommeil. Le temps passé sur les écrans en semaine devenait un facteur explicatif de la mauvaise qualité de sommeil à partir de 1h/j ($p = 0,035$), et le week-end à partir de 2h/jour ($p = 0,04$) (fig. 1).

Discussion

La question des conséquences de l'exposition aux écrans des enfants de 4 à 6 ans sur leur sommeil avait permis de formuler une hypothèse : le temps passé devant les écrans entraînerait des perturbations du sommeil chez les enfants de 4 à 6 ans. Pour cette étude, un critère parmi trois avait été retenu pour définir la qualité du sommeil. Ces critères étaient : plus de deux réveils nocturnes, un temps de sommeil inférieur à neuf heures ou un temps d'endormissement

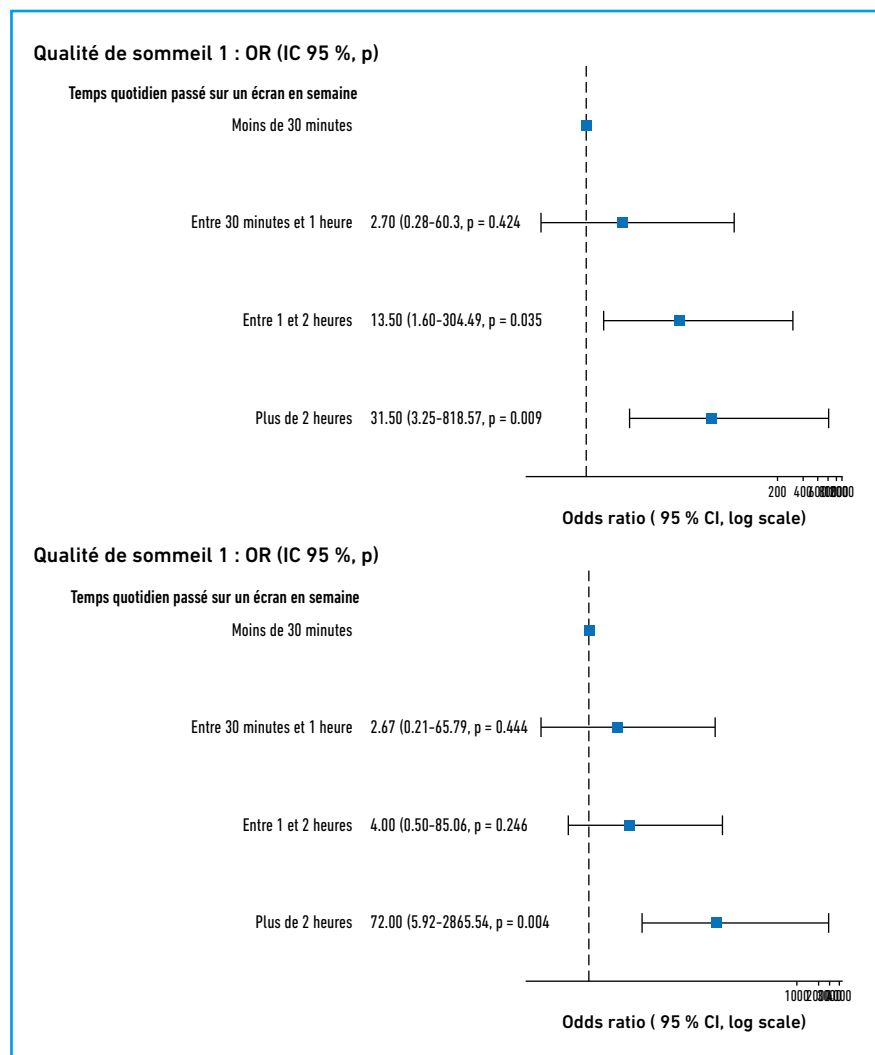


Fig. 1 : Représentation des deux variables significatives. Sur le graphique pour la semaine, on voit bien "l'effet dose" de l'exposition aux écrans. Plus l'exposition aux écrans est grande, plus l'OR (Odd Ratio), et donc le risque de mauvaise qualité de sommeil, augmente. Sur le graphique du week-end, seule l'exposition de plus de 2 h est significative.

I Revues générales

supérieur à trente minutes. Les résultats obtenus ont prouvé qu'il existait une corrélation entre le temps d'exposition aux écrans et la mauvaise qualité de sommeil, selon notre définition. Le temps passé sur les écrans en semaine devenait un facteur explicatif de la mauvaise qualité de sommeil à partir d'une heure par jour ($p = 0,035$) avec un risque 13,5 fois plus élevé d'avoir une mauvaise qualité de sommeil qu'un enfant de la catégorie de référence (à savoir inférieur à trente minutes). Pour une exposition aux écrans supérieure à deux heures en semaine, il existait un risque 31,5 fois plus important d'avoir une mauvaise qualité de sommeil qu'un enfant de la catégorie de référence. Le temps passé sur les écrans le weekend devenait, lui, un facteur explicatif de la mauvaise qualité de sommeil, à partir de plus de deux heures par jour ($p = 0,004$).

D'après notre étude, et cette définition de la qualité du sommeil, il existerait donc une corrélation entre le temps passé sur les écrans et la mauvaise qualité de sommeil, constituant un problème de santé important chez les enfants.

>>> Une étude publiée en décembre 2017 met en évidence le lien entre sommeil court et obésité [3]. L'OMS signale que chez les enfants, l'obésité concerne 16 % des garçons et 18 % des filles. Ce qui constitue une préoccupation de santé majeure. Par ailleurs, une étude menée par Jean M. Twenge et W. Keith Campbell en 2018 aux États-Unis, a révélé que plus d'une heure d'écran par jour réduit les capacités attentionnelles et la stabilité émotionnelle des enfants de 2 à 17 ans [4].

>>> Dans une autre étude de 2019 menée à Rennes, il a été mis en évidence que les enfants exposés aux écrans le matin ont un risque six fois plus élevé de présenter un trouble du langage primaire [5].

>>> La Société canadienne de pédiatrie, au travers d'un document de principe, souligne les effets des médias sur le déve-

loppement des enfants, notamment des troubles cognitifs et du langage et des perturbations de la maturité scolaire [6]. Les données laissent penser à une association entre une forte exposition à la télévision à l'âge de deux ans et l'isolement social, l'agressivité et les comportements antisociaux pendant la période de l'enfance [7].

La multiplicité et la diversité de ces études prouvent l'enjeu majeur que constitue l'impact de ces outils numériques dans notre société.

>>> Dans notre étude, il a par ailleurs été mis en évidence une corrélation entre le temps passé devant les écrans et l'avis des parents sur l'influence des écrans.

Les enfants des parents ayant répondu "pas du tout" à la question passaient, pour 46,2 % d'entre eux, entre une à deux heures par jour en semaine devant les écrans, et 30,8 % plus de deux heures. Alors que les enfants des parents ayant répondu "beaucoup" passaient pour 50 % moins de trente minutes par jour en semaine et pour 37,5 % entre trente minutes et une heure.

Des études montrent une association entre le temps passé par les parents devant les écrans et celui des enfants [8]. L'éducation, l'accompagnement et l'information aux parents restent donc les

POINTS FORTS

- Une bonne qualité de sommeil contribue au développement psychophysiologique des enfants.
- Un temps d'écran trop important nuit à la qualité de sommeil des enfants.
- L'encadrement par un adulte de la pratique des écrans est indispensable à l'heure du numérique.
- Le dépistage des troubles du sommeil par les professionnels de l'enfance est à développer.

pilliers principaux de la bonne utilisation des écrans.

>>> Les résultats de notre recherche étaient tout de même à nuancer car les intervalles de confiance étaient très importants en raison d'un manque de puissance de l'étude. Par ailleurs, son caractère unicentrique constituait un biais de sélection. De plus, le seul critère retenu pour définir la mauvaise qualité de sommeil était arbitraire et ne répondait donc pas à une définition normée. Quant à la proposition d'un questionnaire adressé aux parents, il ne permettait pas d'évaluer objectivement les réponses, celles-ci étant, bien entendu, subjectives. Certaines données auraient pu être explorées telles que le niveau socioculturel des parents. Mais aussi les moments de la journée où l'enfant était devant un écran. Il a été prouvé dans des études qu'une exposition le soir diminue la sécrétion de mélatonine [9]. Le contenu des programmes est également un facteur influençant la fonction exécutive des enfants [10].

>>> Bien que les recherches et les médias soulignent les effets négatifs de l'utilisation des écrans chez les enfants, on peut aussi en repérer certains bienfaits, soumis grandement à la qualité des programmes proposés.

Ces contenus pédagogiques adaptés peuvent permettre le développement

Réalités Pédiatriques, en partenariat avec
le laboratoire Gallia et Nutricia Allergie, vous invite
à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la retransmission de la webconférence :

RÉGURGITATIONS DU NOURRISSON : À CHAQUE BÉBÉ SA PRISE EN SOINS



- **Un même symptôme, des profils différents ?**
Dr Marc Bellaïche, Paris
- **Mieux vaut prévenir... bébé qui pleure, une fatalité ?**
Pr Tu-Anh Tran, Nîmes
- **Quand rien ne marche, quelles solutions ?**
Dr Anaïs Lemoine, Paris

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://gallia-nutricia.realites-pediatriques.com>

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



I Revues générales

de certaines capacités telles que la créativité, mais aussi l'acquisition de compétences comme l'empathie, la tolérance, le respect, comme l'indique une étude américaine de 2006 [11].

Un autre bienfait, relevé dans deux études américaines, l'une en 2010 [12] et l'autre en 2016 publiée par l'Académie américaine de pédiatrie [13], prouvent l'amélioration des aptitudes linguistiques, sociales et une meilleure alphabétisation des enfants.

>>> Cela conduit à affirmer qu'un encadrement de l'utilisation des écrans par les adultes accompagnant l'enfant est indispensable. L'encadrement assure un choix de contenu éducatif et adapté à l'âge de l'enfant. Il pose aussi les limites d'une durée d'utilisation, d'une heure et d'un moment. Ce rôle d'accompagnant permet à l'enfant de faire le lien entre contenu et réalité et de rendre cette utilisation interactive, ce qui favorise le développement de la pensée, de la mémoire, du jeu et de la réflexion.

Cette notion d'encadrement abordée et les effets négatifs d'une mauvaise utilisation des écrans sur la santé des enfants ont poussé les différents acteurs à mener des campagnes de prévention.

C'est ainsi que le Conseil supérieur de l'audiovisuel, depuis 2008, a formulé plusieurs conseils à partir d'une campagne intitulée "*Les enfants et les écrans*" et d'un guide "*Utiliser les écrans, ça s'apprend*" [14].

Au travers de sa campagne "*Ensemble, gardons le contrôle*", l'Institut d'éducation médicale et de prévention propose un site internet interactif "*Le bon usage des écrans*" [15] qui s'adresse aux parents et professionnels de santé. Il permet à chacun de tester ses connaissances, de s'informer et de poser des questions sur le sujet. Il participe ainsi à la prévention liée à une mauvaise utilisation des écrans et sert de relais pour d'éventuelles prises en charge.

>>> À ce moment de la discussion, il paraît important d'aborder la place et le rôle du médecin généraliste dans la prévention et la prise en charge des risques liés à l'exposition aux écrans, et aux troubles du sommeil qui peuvent en découler, comme le met en évidence notre étude. Dire que le sommeil devrait être la préoccupation majeure du médecin généraliste, rencontrant un enfant et ses parents en consultation, est sûrement excessif, mais il convient de reconnaître que la question pourrait être soulevée de manière plus fréquente, et notamment au travers de la question de l'utilisation des écrans. Bien que les consultations de médecine générale soient déjà denses et courtes, la question de l'utilisation des écrans pourrait constituer une sorte de "fil rouge" pour aborder la santé globale de l'enfant, et plus particulièrement le sommeil.

■ Conclusion

Au travers de notre étude menée sur 43 enfants, il a été mis en évidence une corrélation entre une exposition importante aux écrans et une mauvaise qualité de sommeil chez les 4-6 ans.

À l'heure du "tout numérique", et malgré les différentes études mettant en évidence les effets néfastes de l'exposition aux écrans, il semblerait que les efforts faits en matière de prévention soient à poursuivre afin d'accompagner au mieux les pratiques. Les différentes recommandations comme limiter le temps d'écran, encadrer pour réduire les risques associés aux écrans, et donner l'exemple aux enfants sont déjà fortement véhiculées. Depuis peu, un nouveau message, non plus d'interdiction, mais d'encadrement voit le jour. Certains bienfaits ont même pu être mis en évidence, sous réserve d'un encadrement parental, responsable et bienveillant.

Cependant, cette étude nous laisse à penser qu'il existe encore des recherches à poursuivre sur la population des 4-6 ans.

Cette dernière reste, à ce jour, moins explorée que celle des moins de 3 ans et des plus de 6 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. WALSH JJ, BARNES JD, CAMERON JD *et al.* Associations between 24 hour movement behaviours and global cognition in US children: a cross-sectional observational study. *The Lancet. Child Adolesc Health*, 2018;2:783-791.
2. CORE R *et al.* R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (2019). URL <https://www.R-project.org/>.
3. TOUCHETTE, DION. "*Les liens entre une courte durée de sommeil et l'obésité chez les enfants*".
4. TWENGE JM, CAMPBELL WK. Associations between screen time and lower psychological well-being among children and adolescents: evidence from a population-based study. *Prev Med Rep*, 2018;12:271-283.
5. COLLET M, GAGNIERE B, ROUSSEAU C *et al.* Case-control study found that primary language disorders were associated with screen exposure. *Acta Paediatr*, 2019;108:1103-1109.
6. RIBNER A, FITZPATRICK C, BLAIR C. Family socioeconomic status moderates associations between television viewing and school readiness skills. *J Dev Behav Pediatr*, 2017;38:233-239.
7. PAGANI LS, LÉVESQUE-SECK F, FITZPATRICK C. Prospective associations between television viewing at toddlerhood and later self-reported social impairment at middle school in a Canadian longitudinal cohort born in 1997/1998. *Psychol Med*, 2016;46:3329-3337.
8. LAURICELLA AR, WARTELLA EA, RIDEOUT VJ. Young children's screen time: the complex role of parent and child factors. *J Appl Develop Psychol*, 2015;36:11-17.
9. BARR R. Transfer of learning between 2D and 3D sources during infancy: informing theory and practice. *Dev Rev*, 2010;30:128-154.
10. DUCH H, FISHER EM, ENSARI I *et al.* Screen time use in children under 3 years old: a systematic review of correlates. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2013;10:102.

11. THAKKAR, RUPIN R T, MICHELLE M *et al.* A systematic review for the effects of television viewing by infants and preschoolers. *Pediatrics*, 2006;118: 2025-2031.
12. LINEBARGER, DEBORAH L, SARAH E *et al.* Screen media and language development in infants and toddlers: an ecological perspective. *Developmental Review*, 2010;30:176-202.
13. American Academy of Pediatrics, Council on Communications and Media. Media and young minds. *Pediatrics*, 2016;138:e20162591.
14. La campagne “Enfants et écrans” – CSA – Conseil supérieur de l’audio-visuel. <https://www.csa.fr/Proteger/Protection-de-la-jeunesse-et-des-mineurs/La-protection-des-tout-petits/La-campagne-Enfants-et-ecrans>.
15. Le bon usage des écrans – Ensemble, gardons le contrôle. <https://lebonusagedesecrans.fr/>.

L’auteure a déclaré ne pas avoir de liens d’intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Remboursement de Rotarix

Le rotavirus, hautement résistant aux mesures d’hygiène habituelles et très contagieux, est responsable de la majorité des gastro-entérites aiguës (GEA) d’origine virale chez les nourrissons âgés de 6 mois à 2 ans. Il représente la 1^{re} cause de diarrhée sévère avec déshydratation chez les enfants âgés de moins de 5 ans et le premier agent d’infection nosocomiale en pédiatrie. Avant l’âge de 5 ans, pratiquement tous les enfants auront été infectés au moins une fois par un rotavirus.

En juin 2022, la HAS a émis une recommandation favorable à la vaccination de tous les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois. À cette nouvelle recommandation s’ajoute un arrêté, paru au Journal Officiel le 22 novembre dernier, qui indique que le vaccin Rotarix est pris en charge pour l’immunisation active des nourrissons, de l’âge de 6 semaines à 24 semaines, pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. Rotarix est remboursé à 65 %.

Rotarix, vaccin à rotavirus (vivant), en suspension buvable (1,5 mL en tube souple) et prêt à l’emploi, doit être co-administré avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson, y compris avec le vaccin contre les infections invasives à méningocoque B, ce qui facilite son insertion dans le calendrier vaccinal. De plus, des données suggèrent que l’administration des vaccins contre le rotavirus au préalable des vaccins injectables, pourrait réduire la douleur liée aux injections, et semble aussi efficace que de l’eau sucrée.

Selon les recommandations, Rotarix doit être administré à 2 et 3 mois de vie. Le strict respect de ce calendrier vaccinal est primordial afin d’assurer la complétude du schéma vaccinal avant l’âge limite de 6 mois. Il est également recommandé de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin.

J.N.

D’après un communiqué de presse de GSK

I Revues générales

Les encéphalites chez l'enfant : pas toujours d'origine infectieuse

RÉSUMÉ : Les encéphalites sont des tableaux graves avec souvent des séquelles au long cours qui peuvent être importantes, à la fois sur le plan cognitif et moteur. Les étiologies sont dominées par les causes infectieuses en particulier par l'herpès virus mais les pathologies auto-immunes et inflammatoires représentent une deuxième partie importante. Ces dernières années, de nombreux nouveaux anticorps ont été mis en évidence et il est indispensable de les reconnaître afin de pouvoir proposer une prise en charge adéquate et rapide.



K. DEIVA

AP-HP, Hôpitaux Universitaires PARIS-SACLAY, Hôpital Bicêtre, Centre de référence maladies rares, maladies inflammatoires et auto-immunes rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM), Service de Neurologie Pédiatrique, LE KREMLIN BICÊTRE.

Les encéphalites sont des urgences neurologiques avec des risques de séquelles au long cours. Bien que la majorité des encéphalites soit d'origine infectieuse, il ne faut pas négliger les autres causes, dominées par les étiologies inflammatoires ou auto-immunes [1, 2]. Leur part est en constante augmentation ces dernières années au vu de la découverte régulière de nouveaux anticorps. Nous détaillerons ici les causes d'encéphalites auto-immunes et inflammatoires afin de mieux les reconnaître et proposer un traitement approprié rapidement.

■ Diagnostic d'encéphalite

Le terme d'encéphalite définit l'inflammation du système nerveux central. C'est une maladie rare qui touche 10 enfants sur 100 000 dans les pays occidentaux. Des critères ont été définis pour les identifier, bien qu'ils ne soient pas parfaits (**fig. 1**) [3]. Le critère majeur est la survenue d'une altération de l'état mental au-delà de 24 h, sans que l'on ait pu identifier de facteurs favorisants. L'association de ce critère majeur à deux critères mineurs permet de porter le diagnostic d'encéphalite possible et si

Critères majeurs :

- Altération de l'état mental : trouble de la conscience, léthargie ou modification du comportement
- > 24 h sans autre cause identifiée (traumatisme...)

Critères mineurs :

- Fièvre < 38 °C dans les 72 h précédant ou suivant le tableau clinique
- Crises convulsives non attribuées à une épilepsie pré-existante
- Déficit neurologique focal
- Pléiocytose > 5 éléments/mm³
- IRM anormale
- EEG anormal avec tracé compatible et une encéphalite sans autre cause associée

Critère majeur + 2 critères mineurs :
encéphalite possible

Critère majeur + ≥ 3 critères mineurs :
encéphalite probable ou confirmée

Fig. 1 : Critères diagnostiques d'encéphalite selon l'*International encephalitis consortium* [3].

trois critères mineurs sont identifiés, une encéphalite probable ou confirmée sera évoquée (**fig. 1**). La majorité des encéphalites est d'origine infectieuse (52 %) et particulièrement virale (69 %) dans les pays occidentaux. En France, on retrouve surtout l'herpès et le VZV [4]. Environ 25 % à 30 % des autres tableaux d'encéphalite sont d'origine auto-immune ou inflammatoire et nous les détaillerons ci-dessous.

Diagnostic des encéphalites auto-immunes

Les présentations cliniques des encéphalites, qu'elles soient infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires, peuvent être souvent similaires. Des critères ont été établis afin de les différencier [5]. On suspecte un tableau d'encéphalite auto-immune devant l'apparition chez les enfants auparavant en bonne santé, de troubles neurologiques et/ou psychiatriques aigus ou subaigus (moins de 3 mois) (**fig. 2**). Parmi les troubles neurologiques, on distingue des troubles des fonctions supérieures tels que :

- des troubles du comportement ;
- une régression cognitive ou du développement ;
- des troubles mnésiques ;
- des troubles de la vigilance allant de l'obnubilation, la confusion et le coma ;
- toutes autres manifestations psychiatriques en dehors des tics ;

- Épilepsies lésionnelles (temporale)
- Maladies métaboliques :
 - mitochondriopathies, adrénoleucodystrophie liée à l'X, Nieman Pick type C...
- Maladies inflammatoires génétiques :
 - syndrome d'Aicardi-Gouttières, RANBP2...
- Lymphome
- Psychose
- Prise de toxiques

Tableau 1 : Diagnostics différentiels des encéphalites.

- des troubles moteurs focaux ou généralisés ;
- des crises comitiales focales ou généralisées non expliquées par les antécédents ;
- une pathologie épileptique.

Pour retenir le diagnostic d'une encéphalite auto-immune, il faudrait au moins deux de ces symptômes neurologiques, au moins une preuve paraclinique (LCR inflammatoire ($>5^{\circ}/\text{mm}^3$ et/ou IRM cérébrale compatible avec une encéphalite et/ou biopsie cérébrale montrant un infiltrat lymphocytaire et excluant tout autre diagnostic différentiel). Elle est certaine si un auto-anticorps bien caractérisé est mis en évidence dans le sérum et/ou LCR. Pour certains de ces anticorps (NMDAR par exemple), leur positivité seule dans le LCR peut être suffisante et aucun autre argument paraclinique n'est alors nécessaire. L'encéphalite est probable s'il existe au moins deux symptômes cliniques, au

moins une preuve paraclinique et que la recherche des anticorps est négative. L'encéphalite est possible si nous avons uniquement deux éléments cliniques et que les preuves paracliniques et anticorps sont négatives. La recherche des diagnostics différentiels (**tableau 1**) est absolument indispensable afin de retenir une encéphalite auto-immune en particulier lorsqu'elle est possible.

1. Les encéphalites associées aux anticorps anti-MOG

Ces dernières années, plusieurs types de tableaux neurologiques ont été décrits avec la présence d'anticorps dirigés contre la myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG). Ils sont communément appelés "maladies associées aux anticorps anti-MOG" ou "*MOG antibodies associated diseases (MOGAD)*" [6]. Les présentations cliniques sont variables et certaines, particulièrement chez l'enfant, se présentent avec des tableaux d'encéphalite que nous allons détailler ci-dessous.

>>> L'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)

Il s'agit d'une des encéphalites les plus fréquentes de l'enfant, avec un sexe ratio en faveur des garçons et un âge médian de 6 ans (7 mois -16 ans) [7]. Dans les pays occidentaux, l'EMAD survient surtout durant la période hivernale et le printemps. 51 % des enfants atteints ont présenté un épisode infectieux en moyenne deux semaines avant la maladie.

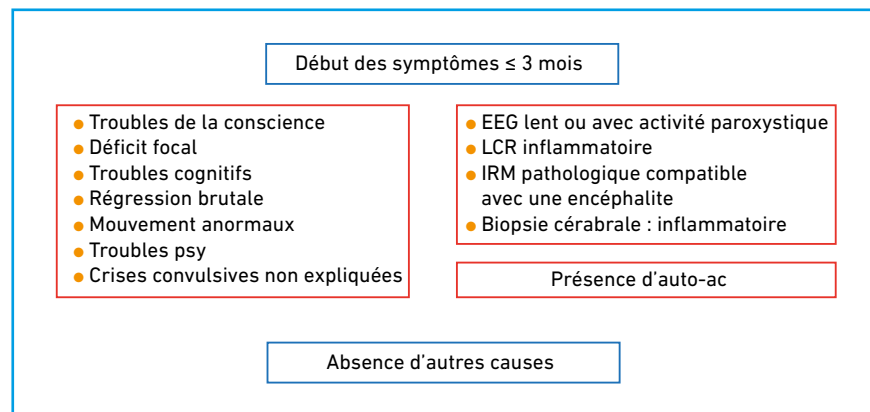


Fig. 2 : Critères cliniques et radiologiques d'une encéphalite auto-immune, adaptés de Celluci *et al.* [5].

Revue générale

Le diagnostic d'EMAD est clinico-radiologique : il faut l'association d'une altération de la conscience et une atteinte de la substance blanche à l'imagerie cérébrale [8]. Les symptômes neurologiques sont souvent polyfocaux regroupant des signes moteurs déficitaires, une atteinte des paires crâniennes, des convulsions. Deux situations vont nécessiter une prise en charge en réanimation : d'une part, les signes d'atteinte du tronc cérébral ou rhombencéphalite (bradycardie, troubles de la régulation tensionnelle, atteinte d'une ou plusieurs paires crâniennes) et, d'autre part, les troubles de la conscience, parfois difficiles à évaluer chez l'enfant, pouvant aller d'une simple irritabilité à un coma.

Dans notre série française, 88 % des patients avaient des anomalies du LCR avec une cellularité > 10 cellules/mm³ et/ou une hyperprotéinorachie $> 0,5$ g/L. La présence des bandes oligoclonales est rare dans ce contexte.

La présentation radiologique de l'EMAD est polymorphe. En IRM, les lésions cérébrales les plus caractéristiques sont une atteinte étendue de la substance blanche sus-tentorielle se traduisant par des hypersignaux T2 bilatéraux souvent asymétriques, en plage, à contours flous (fig. 3). Les séquences avec injection de gadolinium montrent une prise de contraste inconstante, voire rare. Dans environ 50 % des cas, des hypersignaux T2 sont retrouvés au niveau des noyaux gris centraux. Des lésions sont également possibles au niveau de la fosse postérieure avec une atteinte du cervelet et/ou du tronc cérébral, associée à une atteinte sus-tentorielle. Bien que l'atteinte prédomine au niveau de la substance blanche, des anomalies cortico-sous-corticales (plages atteignant à la fois le cortex et la substance blanche) peuvent coexister.

Ces dernières années, des anticorps dirigés contre la protéine MOG (Ac anti-MOG) ont été retrouvés dans 40 à 60 % des ADEM de l'enfant [6]. Les EMAD associées à des anticorps anti-MOG pré-

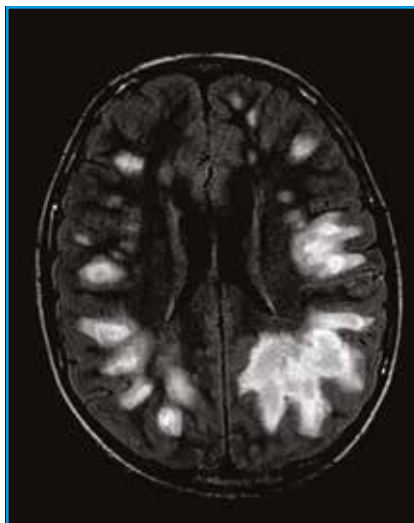


Fig. 3 : Coupe axiale FLAIR d'un garçon de 8 ans présentant depuis 48 h, des troubles de la conscience, une hémiplégie droite montrant des lésions en hypersignal, en plages mal limitées juxta corticales permettant le diagnostic d'EMAD. Des anticorps anti-MOG ont été retrouvés dans le sérum.

sentent un profil clinico-radiologique particulier, différent de celui des sujets séronégatifs [9]. Elles sont associées à un risque plus élevé d'évolution, vers une maladie à rechute avec des risques de séquelles cognitives (les séquelles motrices sont rares). Sur le plan de l'imagerie, les EMAD à anti-MOG sont plus fréquemment associées à une atteinte médullaire étendue et à des lésions encéphaliques aux contours plutôt mal limités et, surtout, qui disparaissent dans le suivi évolutif. Il semble qu'il existe deux profils évolutifs d'EMAD à anti-MOG. On peut distinguer les EMAD associées à une expression transitoire des anticorps : dans ce cas, le tableau est monophasique et les ADEM avec une expression persistante des anti-MOG, associées à un risque de rechute. Cette rechute pourra être un nouvel épisode d'EMAD (EMAD multiphasique) ou des récurrences de névrite optique retrobulbaire (EMAD-NO) [6].

>>> Autres tableaux d'encéphalites

Des encéphalites corticales à anticorps anti-MOG avec crises d'épilepsie (*FLAMES FLAIR-hyperintense lesions*

in anti-MOG associated encephalitis with seizures) ont été récemment décrites [10].

Elles se manifestent par des crises d'épilepsie, souvent précédées par des céphalées, des troubles du comportement ou pseudo-psychiatriques, des troubles de la vigilance, parfois de la fièvre et des symptômes corticaux variables selon la région impliquée, survenant d'emblée ou en contexte post-critique. Les symptômes sont polymorphes et le tableau est unilatéral dans la majorité des cas avec une évolution clinique très favorable.

Enfin, il convient de noter que dans certains cas rares, les encéphalites à Ac anti-MOG se révèlent par des encéphalopathies aiguës sévères avec atteinte diffuse de la substance blanche pouvant évoquer à tort, une leucodystrophie ou une SEP atypique (fig. 4).

Le diagnostic est confirmé par le dosage des anticorps anti-MOG dans le sérum, par un test cellulaire appelé *cell-based assay*, réalisé sur cellules vivantes (*live CBA*). Ce test est proposé dans les deux centres de référence français (Kremlin Bicêtre et Lyon). Des tests CBA sur cel-

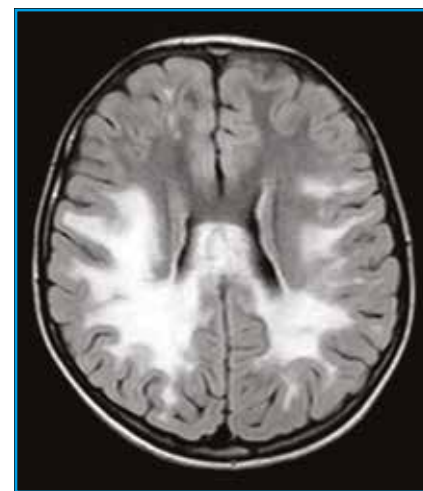


Fig. 4 : Coupe axiale Flair d'un enfant de 7 ans 1/2 présentant une encéphalite sévère à Ac anti-MOG révélée par un tableau initial de cérébellite post-infectieuse montrant des anomalies diffuses et étendues de la substance blanche. Évolution clinique défavorable avec déficience intellectuelle, troubles du comportement et épilepsie.

lules fixées, proposés en kit commercial, sont une alternative au test de référence mais leur sensibilité plus faible peut entraîner, en cas de doute, une confirmation par le test de référence [11].

>>> Traitement

Compte tenu de la grande corticosensibilité, les poussées sont traitées par des corticoïdes intraveineux à haute dose comme par exemple, de la méthylprednisolone (Solumédrol) à 30 mg/kg/j allant jusqu'à 1 g/j pendant 3 à 5 jours. Dans les formes sévères agressives ou ne répondant pas rapidement aux stéroïdes, des séances de plasmaphérèse peuvent être proposées (cinq séances de plasmaphérèse sur une période courte de cinq à dix jours avec voie d'abord centrale en milieu réanimatoire), complétées par une injection intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg au total réparties en 2 jours à 1 g/kg/j ou en 5 jours à 400 mg/kg/j, selon la tolérance). La question du traitement de fond reste très discutée. Il a été proposé au cours d'un consensus européen sur les pathologies liées aux anticorps anti-MOG d'attendre la survenue d'un deuxième épisode avant d'envisager un traitement au long cours. En France, un traitement par un immunosuppresseur oral (azathioprine et micophenolate mofétil) sera proposé initialement puis

le rituximab en cas d'inefficacité. Il a été montré que les traitements immunomodulateurs utilisés dans la SEP (interféron, glatiramer acétate, natalizumab...) ne semblent pas être efficaces dans les encéphalites à anticorps anti MOG [12].

2. Les encéphalites dans le spectre des neuromyéélites optiques à anticorps anti-AQP4

La neuromyéélite optique (NMO) a longtemps été considérée comme une forme particulière de sclérose en plaques (SEP) avec un tropisme spécifique pour la moelle et le nerf optique, excluant le cerveau. Cependant, depuis la découverte de l'anticorps anti-NMO dirigé contre l'aquaporine 4 (AQP4), le spectre de la maladie s'est élargi et de nombreux arguments plaident désormais en faveur d'une pathologie différente de la SEP. Ces récents éléments ont conduit à l'établissement de nouveaux critères diagnostiques permettant d'intégrer ces différents tableaux cliniques dans le spectre de la NMO ou *neuro-myelitis-optica spectrum disorders* (NMOSD) [13]. La forme typique associe une névrite optique rétrobulbaire (NORB) ou une myélite aiguë transverse (lésion étendue sur au moins trois segments vertébraux) ou une atteinte du tronc cérébral (*area postrema*) avec présence d'AC anti-AQP4 dans le sérum ou le LCR.

Dans une étude pédiatrique collaborative européenne et brésilienne, parmi 22 % des enfants atteints d'une NMOSD AQP4+, l'atteinte initiale n'est pas optico-médullaire. Le tableau clinico-radiologique mime des tableaux encéphalitiques qui peuvent être un syndrome de l'*area postrema* se traduisant par des vomissements et des hoquets incoercibles (16 %), un EMAD (9 %), une atteinte poly focale (7, 5 %) ou une rhombencéphalite (4, 5 %) ou une atteinte diencéphalique (1, 5 %) [14].

72 % des patients présentent une IRM encéphalique anormale. Les lésions se localisent principalement dans les régions à forte expression d'AQP4 (**fig. 5**) : région périventriculaire dans 60 à 88 % et région péri-aqueducale/autour du 3^e ou 4^e ventricule dans 60 à 89 % des cas. Au niveau cérébral, les lésions touchent surtout le tronc cérébral et cervelet dans 66 à 89 % des cas, la substance blanche profonde ou en juxta corticale dans 29 à 55 %, la région diencéphalique, hypothalamus et *area postrema* dans 42 à 50 %. Les lésions de la moelle sont centrales et extensives, étendues sur au moins trois vertèbres. Les lésions du nerf optique concernent l'ensemble du trajet du nerf optique au chiasma dans 88, 9 % des cas, avec une prise de contraste dans plus d'1/3 des cas.

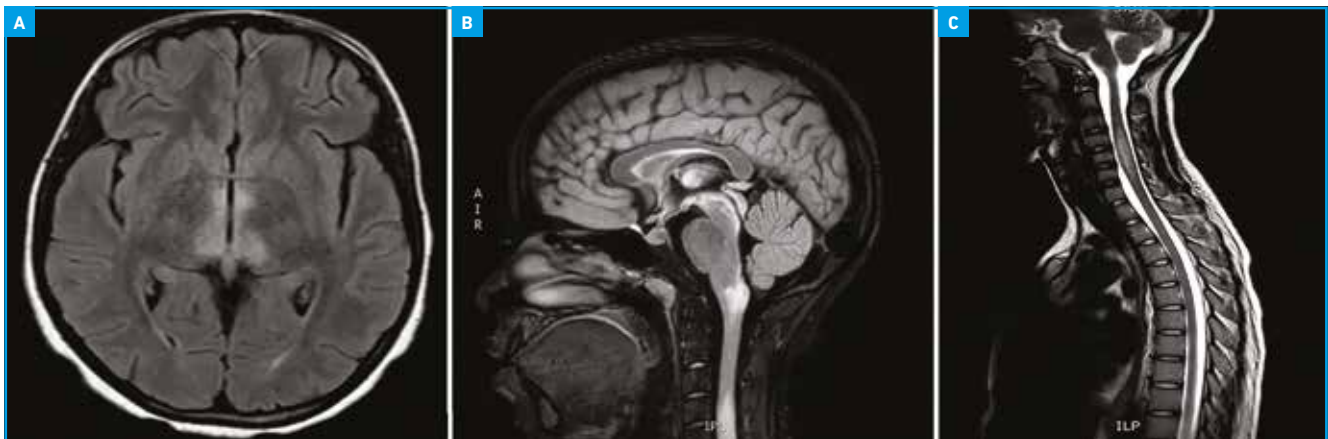


Fig. 5 : Imagerie d'une jeune fille de 12 ans présentant un tableau de vomissements et hoquets incoercibles (syndrome de l'*area postrema*) montrant sur la coupe axiale flair (A) des lésions autour du 3^e ventricule; sur la coupe sagittale flair (B), une lésion au niveau de l'*area postrema* et sur la coupe sagittale T2 de l'imagerie médullaire une lésion extensive à plus de trois vertèbres évocatrices d'une NMOSD-AQP4+.

Revue générale

L'évolution est surtout marquée par des récurrences fréquentes (86,6 %) et le pronostic est principalement visuel (48 % dont 62 % ayant une atteinte sévère de la vision). Des difficultés motrices ont été notées chez 21 % des cas, dont 36 % nécessitant un fauteuil roulant. 25 % des enfants présentaient des difficultés scolaires traduisant indirectement des troubles cognitifs.

Les poussées sont traitées en urgence par des bolus intraveineux de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses (30 mg/kg maximum 1 g/j) pendant cinq jours, suivis de séances de plasmaphèreses en cas d'échec ou d'inefficacité des traitements. Dès la confirmation du diagnostic, un traitement immunosuppresseur au long cours est proposé par voie intraveineuse par des anti-CD20 (rituximab) [18] et des nouvelles biothérapies par anti-IL6 ou anti-complément ont montré leur efficacité dans de récents essais cliniques chez l'adulte.

3. Les encéphalites à anticorps anti-GFAP

Les encéphalites à Ac anti-GFAP (*protéine acide fibrillaire gliale*) sont des maladies auto-immunes du SNC à type d'astrocytopathie, décrites pour la première fois en 2016 [15]. Le diagnostic est posé devant un tableau d'encéphalite avec présence d'Ac anti-GFAP dans le LCR et/ou dans le sérum. L'origine peut être post-infectieuse, ou encore paraneoplasique (25 %) ou associée à des Ac anti-NMDA (surtout dans le cadre du tétatome ovarien).

Cliniquement, un syndrome pseudo-grippal inaugural est retrouvé chez 40 à 60 % des patients, un tableau de méningo-encéphalite chez 55 % des cas, de méningo-encéphalo-myélite chez 40 % des cas et de myélite isolée chez 5 % des cas [16].

L'IRM cérébrale est anormale dans 50 % des cas pédiatriques avec des hypersignaux linéaires de la substance blanche périvasculaire, une extension perpendiculaire aux

ventricules et une prise de contraste dans 53 % des cas. Une atteinte médullaire est retrouvée dans 30 % des cas.

En fonction de l'évolution clinique, sont prescrits les bolus de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses pendant 3 à 5 jours, les injections intraveineuses d'immunoglobulines (2 g/kg répartis sur 2 jours ou 5 jours), les séances de plasmaphèreses ou les injections intraveineuses de rituximab en fonction de la réponse clinique [17].

Le pronostic varie selon les études avec une majorité de présentations monophasiques d'évolution favorable [17]. Les rechutes surviennent chez un patient sur cinq. Certaines formes sont associées à des séquelles sévères.

4. L'encéphalite d'Hashimoto

L'encéphalite d'Hashimoto ou encéphalite associée à une thyroïdite auto-immune (*steroid responsive encephalopathy with auto-immune thyroiditis*, SREAT) est une pathologie rare mais bien connue chez les adultes. Dans la littérature, elle est définie par :

- un tableau d'encéphalite avec troubles cognitifs, troubles du comportement, signes neuropsychiatriques (paranoïa, hallucinations, psychose), crises convulsives partielles ou généralisées, déficit neurologique focal, troubles de conscience, dystonies ;
- la présence d'un taux sérique d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) élevé ;
- l'exclusion de toute autre cause infectieuse, toxique, métabolique, auto-immune ou néoplasique ;
- une réponse efficace à la corticothérapie partielle ou complète. Sa prévalence est estimée à 2/100 000 [18]. Des formes chroniques à type de syndrome cérébelleux ont été aussi décrites, de même que des myélopathies. Les patients concernés sont souvent hospitalisés pour des crises convulsives itératives chez lesquelles les antiépileptiques ne sont pas efficaces ou pour des troubles du com-

portement et mouvements anormaux sans cause identifiée. Chez ces enfants, l'étude du LCR montre une hyperprotéinorachie dans la majorité des cas. Le tracé EEG est toujours anormal montrant un ralentissement global du tracé de fond ou des signes de focalisation [19]. Dans 50 % des cas, l'imagerie cérébrale peut montrer des anomalies non spécifiques avec atteinte de la substance blanche et grise. Concernant le statut thyroïdien biologique, les enfants sont souvent euthyroïdiens, d'où la nécessité d'un dosage systématique des anticorps anti-TPO chez les enfants présentant une encéphalopathie inexpliquée, telle que décrite ci-dessus. Le taux moyen d'anticorps anti-TPO est très élevé ($4\,043 \pm 2\,970$ UI/mL dans notre série française de huit enfants) et significativement plus haut que dans la thyroïdite d'Hashimoto de l'enfant ($1980,6 \pm 922$ IU/mL, $p = 0,03$). La physiopathologie de cette maladie est encore inconnue et certaines pistes ont été avancées, telles qu'une vascularite intracérébrale avec ou sans dépôts de complexes immuns, entraînant une rupture de la barrière hémato-encéphalique et une pénétration de ces anticorps. Des études chez l'adulte ont montré une fixation spécifique des anticorps anti-TPO sur les astrocytes cérébelleux de primates, suggérant un mimétisme moléculaire entre les antigènes thyroïdiens et cérébelleux. Cependant, bien que la majorité des enfants (67 %) ayant une encéphalopathie anti-TPO évolue vers une thyroïdite d'Hashimoto dans notre série, l'inverse est extrêmement rare (1 enfant parmi 14 ayant une thyroïdite d'Hashimoto a évolué vers une encéphalopathie) [19]. Ceci suggère le rôle d'un autre auto-anticorps probablement associé qui serait directement responsable de l'atteinte neurologique. Le traitement est constitué par des bolus de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses pendant trois à cinq jours, surtout dans la phase aiguë de la maladie. La réponse à la corticothérapie est parfois spectaculaire, parfois de type on/off. Les bolus peuvent être suivis d'une

corticothérapie par voie orale pendant une quinzaine de jours en fonction de la clinique. Des récurrences sont possibles, deux rechutes en moyenne dans notre série française. Un traitement immunosuppresseur oral par cyclophosphamide ou azathioprine peut être discuté en fonction de l'évolution clinique, plus particulièrement si une cortico-dépendance est notée. L'évolution clinique est satisfaisante dans plus de la moitié des cas. Des séquelles invalidantes dans la vie quotidienne sont rapportées dans 25 % des cas.

5. Les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA

Ces dernières années, un intérêt croissant a été porté sur les encéphalites avec anticorps anti-récepteur NMDA, particulièrement chez l'enfant, qui est l'une des encéphalites non infectieuses les plus fréquentes après les EMAD. Les caractéristiques cliniques de cette entité sont bien définies actuellement. Dans une étude rétrospective française reprenant 36 enfants, l'âge médian de cette maladie est de 10, 1 ans et l'enfant le plus jeune avait 12 mois [20]. Des prodromes non spécifiques ont été notés chez 48 % des patients, principalement à type de céphalée ou fièvre liée à une infection des voies respiratoires supérieures [21]. Les signes cliniques à l'acmé de la maladie se traduisent le plus souvent par des troubles psychiatriques, des mouvements anormaux de type choréo-athétosique et plus spécifiquement des dyskinésies buccales. Des crises convulsives partielles ou généralisées sont retrouvées dans 86 % des cas, parfois difficiles à différencier des mouvements anormaux. Souvent, des troubles psychotiques et/ou du comportement inauguraux (31 %) peuvent motiver une hospitalisation en psychiatrie ou en pédopsychiatrie entraînant un retard diagnostique chez ces enfants. Des troubles dysautonomiques ont été décrits, mais moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte, pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation. Des troubles

du sommeil et une incontinence urinaire ont aussi été décrits. L'étude du LCR montre une pléiocytose chez 91 % des cas. L'EEG est anormal dans presque tous les cas, mais les anomalies épileptiques électriques ne sont rapportées que chez 28 % des enfants. L'imagerie cérébrale n'est pathologique que dans 31 % des cas avec des lésions touchant essentiellement le cortex cérébral ou cérébelleux ainsi que les régions temporomésiales. Le diagnostic est posé par la mise en évidence des Ac anti-récepteurs NMDA dans le LCR. *In vitro*, il a été démontré que ces anticorps entraînent une internalisation rapide et réversible des sous unités NR1 du récepteur NMDA. Cette internalisation réduirait l'excitabilité des neurones en question mais sans altérer la survie, le nombre de synapses, les autres récepteurs glutamergiques ou protéines synaptiques et serait ainsi responsable des symptômes cliniques de ces patients [22]. La mise en évidence des Ac anti-récepteurs NMDA est souvent associée à la présence d'une tumeur chez l'adulte alors que chez l'enfant, elle est rarement retrouvée (12 % dans la cohorte pédiatrique vs 58 % chez les adultes, particulièrement chez les femmes) [23]. Le tératome de l'ovaire est la tumeur la plus fréquente. Cependant, si la maladie est résistante au cours d'un traitement bien conduit, il convient de chercher activement une tumeur chez l'enfant.

Le traitement consiste à la résection de la tumeur quand elle est présente. Dans la période aiguë, il n'y a pas de stratégie thérapeutique particulière et il est suggéré de mettre en place un traitement par bolus de méthylprednisolone à haute dose ou des injections intraveineuses d'immunoglobulines. Ces dernières peuvent être précédées par des séances de plasmaphèreses. Dans notre expérience, une réponse rapide et efficace a été observée au cours d'un traitement intraveineux par Rituximab (375 mg/m²), avec deux injections à une semaine d'intervalle.

Une récurrence est possible dans 8-12 % des cas et des études récentes suggèrent

que le risque de récurrence est plus faible si les patients sont traités plus tôt par des immunosuppresseurs [24].

Récemment, au décours de plusieurs encéphalites infectieuses, des tableaux de récurrence mimant fortement une encéphalite anti-NMDAR ont été observés et confirmés par la positivité des anticorps dans le LCR. Cela est particulièrement fréquent dans les encéphalites herpétiques (27 %) mais d'autres agents infectieux ont été aussi incriminés (rougeole, borréliose, dengue...) [25].

Dans l'étude française, à 24 mois, 83 % des patients (30 sur 36) présentaient une évolution favorable avec un mRS ≤ 2 et 56 % (20 sur 36) étaient en rémission complète (mRS = 0). Un âge de début > 12 ans était associé à une évolution favorable et un mRS initial ≤ 3 était associé à une rémission complète. Cependant, dans une étude récente, nous avons observé que 45 % des enfants présentaient des difficultés cognitives nécessitant une prise en charge multidisciplinaire [26].

Les encéphalites inflammatoires

Certaines maladies auto-inflammatoires systémiques peuvent présenter une atteinte neurologique avec des tableaux encéphaliques. Parmi elles, il est important de citer le neurobehçet et le neurolyupus.

1. Le neurobehçet

La maladie de Behçet est une pathologie caractérisée par des poussées récurrentes d'aphtes buccaux et/ou génitaux, associées à des lésions cutanées (pseudo-folliculites), oculaires (iridocyclites), musculo-squelettiques (arthralgies), gastro-intestinales (douleurs abdominales, mucite) ou du système nerveux central (SNC). Cette dernière représente environ 20-30 % des cas [27, 28] et peut être particulièrement fréquente chez les garçons [29].

Revue générale

Dans 10-30 % des cas, les atteintes neurologiques peuvent être inaugurales mais en général, elles surviennent en moyenne deux à cinq ans après le début de la maladie. Les manifestations ne sont pas spécifiques et se caractérisent surtout par des céphalées (92 %), des atteintes des nerfs paires crâniennes (38 %), un syndrome cérébelleux ou méningé. Il a été aussi décrit des tableaux de myélite transverse ainsi que des crises convulsives ou des tableaux d'hypertension intracrânienne [29]. L'étude du liquide céphalorachidien montre souvent une méningite aseptique. Contrairement aux adultes, l'imagerie cérébrale révèle fréquemment une thrombophlébite cérébrale (89 %) [29] alors que les atteintes parenchymateuses sont rares et touchent particulièrement le tronc cérébral, le diencéphale (**fig. 5**). Les séquelles neurologiques sont graves avec 80 % des enfants ayant des troubles cognitifs et 50 % des enfants ne pouvant pas suivre un cursus scolaire [28]. Le traitement comprend surtout des corticoïdes à haute dose en IV, plus ou moins associés au cyclophosphamide, selon la sévérité de la maladie [30].

2. Le neurolupus

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune et inflammatoire pouvant toucher de multiples organes. Sa physiopathologie est complexe et 15 à 20 % des patients développent la maladie avant l'âge de 16 ans [31-32]. L'incidence et la prévalence de l'atteinte neurologique dans LED de l'enfant (22-95 %) semblent être plus élevées que chez l'adulte (14-80 %) [33]. Il existe une prédominance féminine avec un âge médian au diagnostic de 12 ans. Dans une étude britannique récente, 49 % des enfants atteints présentaient des symptômes dès le début de la maladie [34]. Les céphalées restent l'un des symptômes les plus fréquents (79 %), suivies de troubles psychiatriques comme des troubles de l'humeur (49 %), des troubles cognitifs (42 %), une psychose (9 %) et un état confusionnel (7 %). Des crises convul-

- POINTS FORTS
- Les encéphalites sont des pathologies rares mais graves.
 - Les encéphalites auto-immunes ou inflammatoires sont les causes les plus fréquentes après les encéphalites infectieuses.
 - Les anticorps anti-myéline oligodendrocytes glycoprotéines (MOG) sont fréquemment retrouvés chez les enfants.
 - Les tableaux d'encéphalomyélites aiguës disséminées (EMAD) sont souvent positifs aux anticorps anti-MOG.
 - Bien que de bon pronostic sur le plan moteur, les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA (NMDAR) laissent des séquelles cognitives.

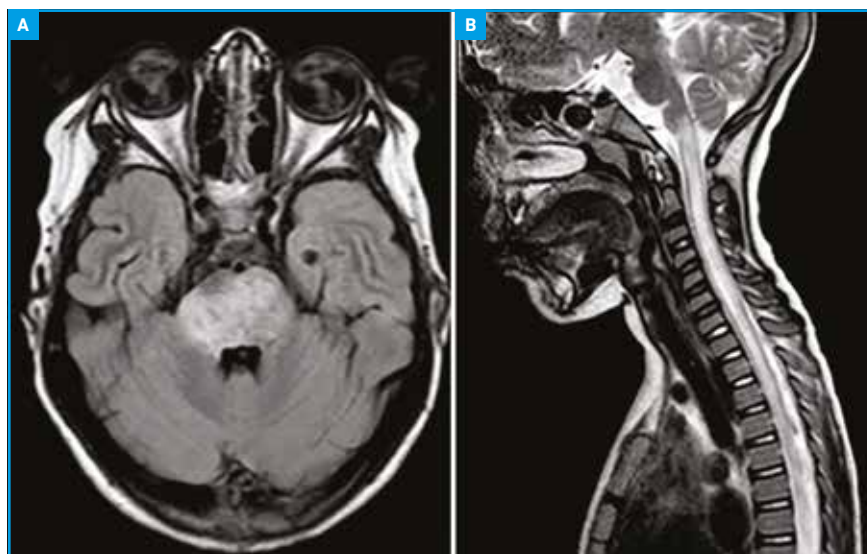


Fig. 6 : IRM cérébrale d'une petite fille de 8 ans avec un neuro-Behçet révélé par un tableau clinique associant des troubles de la conscience et une tétra parésie. Image T2 flair axiale montrant une lésion du tronc cérébral (A) et sagittale T2 montrant une myélite extensive (B).

sives (20 %), des mouvements anormaux (18 %) et des troubles cérébrovasculaires (15 %) ont aussi été décrits [34]. L'imagerie cérébrale peut être souvent normale (59 %) sans lésions caractéristiques [35] (**fig. 6**). L'étude du LCR est souvent normale. Bien que la mortalité soit faible comparativement aux adultes, les séquelles cognitives peuvent atteindre 25 % des patients [36, 37]. Le traitement des formes neurologiques est représenté par une association de corticoïdes et de cyclophosphamides [38].

3. La lymphohistiocytose hémophagocytaire

La lymphohistiocytose hémophagocytaire ou le syndrome d'activation du macrophage (SAM) est une pathologie dysimmunitaire se traduisant par une anomalie de la fonction cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK. Dans la majorité des cas, une infection virale révèle la maladie en entraînant une activation incontrôlable des cellules TCD8 qui vont sécréter abondamment des cytokines/

chimiokines, ainsi que des médiateurs inflammatoires responsables de la symptomatologie clinique. Le SAM peut être, soit primaire d'origine génétique tel que la lymphohistiocytose familiale (FHL), le syndrome de Griscelli (GS), le syndrome de Chédiak Higashi (CHS), le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X; soit secondaire à une infection virale telle que le virus d'Epstein-Barr (EBV), (le plus souvent impliqué), ou à une maladie inflammatoire systémique telle que l'arthrite juvénile idiopathique, le lupus. Une atteinte du SNC a été observée dans la majorité des lymphohistiocytoses familiales en l'absence de traitement et chez tous les enfants ayant un Chédiak-Higashi malgré le traitement. Parfois l'atteinte neurologique peut précéder les signes généraux et un retard diagnostique peut-être néfaste pour l'enfant, d'où l'intérêt de reconnaître cette maladie rapidement [39]. Dans une étude observationnelle, chez 46 enfants ayant une forme génétique de SAM, 29 (63 %) ont présenté une atteinte neurologique, en plus des signes cliniques généraux. Chez trois enfants (7 %), l'atteinte neurologique était isolée [40]. Parmi les signes neurologiques les plus fréquemment retrouvés, les crises convulsives (35 %) et les troubles de la conscience (31 %) sont les symptômes pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation. L'étude du LCR est anormale (pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie et/ou hémophagocytose) chez la moitié des enfants atteints; elle est significativement plus fréquente chez les enfants ayant une atteinte neurologique. 55 % des enfants ayant des signes cliniques neurologiques avaient une IRM cérébrale initiale (dans les six premiers mois) normale, suggérant que la physiopathologie de l'atteinte neurologique s'expliquerait essentiellement par le passage et l'action des cytokines ou chimiokines qui précèderaient l'infiltration des cellules inflammatoires dans le SNC. Lorsque l'IRM initiale de ces enfants est anormale, elle a des caractéristiques particulières et différentes de celle des enfants ayant d'autres maladies neuro-inflammatoires,

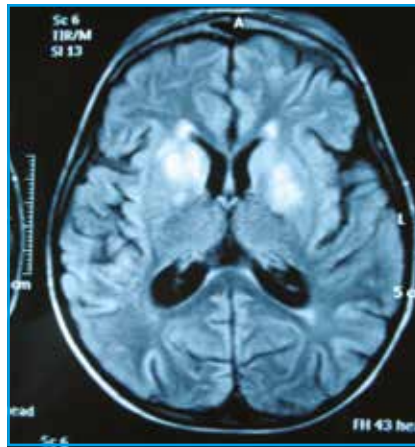


Fig. 7 : Coupe axiale FLAIR d'un enfant de 5 ans présentant une épilepsie réfractaire avec des troubles du comportement au décours d'une infection à EBV. L'imagerie a révélé un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X montrant des lésions en hypersignal touchant les noyaux caudés et lenticulaires.

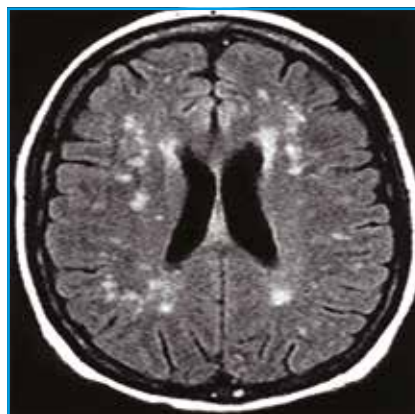


Fig. 8 : Coupe axiale Flair d'une jeune fille de 14 ans présentant des troubles psychotiques. La présence d'un rash malaire ainsi qu'une lymphopénie et des anti-DNA natifs ont permis le diagnostic de neuro-lupus.

plus particulièrement une ADEM. Les lésions en hypersignal T2 sont plus fréquemment bilatérales (67 %), symétriques (53 %), périventriculaires (80 %). Le cervelet est souvent atteint (60 %). Les noyaux gris centraux (20 %) (**fig. 7**) et le tronc cérébral (13 %) sont rarement touchés. Les lésions radiologiques sont souvent en plages (67 %) mal limitées (93 %) (**fig. 8**). Si l'atteinte neurologique est suspectée ou confirmée, un traitement intrathécal par méthotrexate et dépomédrol doit rapidement être instauré. Mais, le traitement le plus efficace est la greffe de moelle osseuse qui permet

une très bonne récupération, même sur le plan neurologique. Après un suivi de $3,6 \pm 3,6$ ans, 17 des 28 enfants vivants de notre série (61 %) ont un examen neurologique normal, 5 (18 %) ont une atteinte neurologique sévère avec tétraparésie et/ou nécessitant une aide d'une tierce personne et 6 (21 %) des difficultés cognitives modérées, permettant une scolarisation normale. L'évolution neurologique anormale n'est influencée ni par l'âge, ni par le type d'anomalie génétique, mais par la présence d'une atteinte neurologique initiale, de lésions à l'IRM initiales ou d'une étude du LCR anormale.

Conclusion

Plus d'un tiers des encéphalites en pédiatrie sont encore non expliquées à ce jour, et de nouveaux anticorps confirmant la maladie, sont mis à jour régulièrement. L'évolution des encéphalites auto-immunes et inflammatoires est souvent associée à des séquelles motrices ou cognitives, engageant parfois le pronostic vital. Il est indispensable de reconnaître les principales d'entre elles pour pouvoir les traiter rapidement et éviter des explorations inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAILLES A, VAILLANT V, STAHL JP. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med Mal Infect*, 2007;37:95-102.
2. JMOR F, EMSLEY HC, FISCHER M *et al*. The incidence of acute encephalitis syndrome in western industrialised and tropical countries. *Virology*, 2008;5:134.
3. VENKATESAN A, TUNKEL AR, BLOCH KC *et al*. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1114-1128.
4. MAILLES A, STAHL JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*, 2009; 49:1838-1847.

Revue générale

5. CELLUCCI T, VAN MATER H, GRAUS F *et al.* Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020;17:e663.
6. BRUIJSTENS AL, LECHNER C, FLET-BERLIAC L *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:2-13.
7. MIKAELOFF Y, CARIDADE G, HUSSON B *et al.* Neuropediatric KSGotFNS. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007;11:90-95.
8. KRUPP LB, TARDIEU M, AMATO MP *et al.* International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013;19:1261-1267.
9. BAUMANN M, BARTELS F, FINKE C *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: part 2 - Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29: 14-21.
10. DOIG D, MCNAMARA C, MEWASINGH L *et al.* Autoimmune cortical encephalitis in two children with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. *J Neurol*, 2021;268:1096-1101.
11. ARMANGUE T, CAPOBIANCO M, DE CHALUS A *et al.* Paediatric MOG consortium consensus :Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:22-31.
12. BRUIJSTENS AL, WENDEL EM, LECHNER C *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus : Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:41-53.
13. WINGERCHUK DM, BANWELL B, BENNETT JL *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-189.
14. PAOLILLO RB, HACHOEN Y, YAZBECK E *et al.* Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020;7:e837.
15. FANG B, MCKEON A, HINSON SR *et al.* Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*, 2016;73:1297-1307.
16. DUBEY D, HINSON SR, JOLLIFFE EA *et al.* Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol*, 2018;321:157-163.
17. FLANAGAN EP, HINSON SR, LENNON VA *et al.* Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*, 2017;81:298-309.
18. FERRACCI F, BERTIATO G, MORETTO G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*, 2004;217:165-168.
19. MAMOUDJY N, KORFF C, MAUREY H *et al.* Hashimoto's encephalopathy : identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013;17: 280-287.
20. ZEKERIDOU A, KARANTONI E, VIACCOZ A *et al.* Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 2015;262:1859-1866.
21. FLORANCE NR, DAVIS RL, LAM C *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 2009;66:11-18.
22. HUGHES EG, PENG X, GLEICHMAN AJ *et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010;30:5866-5875.
23. DALMAU J, GLEICHMAN AJ, HUGHES EG *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008;7:1091-1098.
24. TITULAER MJ, MCCracken L, GABILONDO I *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013;12:157-165.
25. ARMANGUE T, SPATOLA M, VLAGEA A *et al.* Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2018;17:760-772.
26. FLET BERLIAC L TN, LEPINE A; FLOREA A *et al.* Long-term clinical and cognitive outcome of anti-NMDAR encephalitis in a French pediatric cohort. Submitted 2022.
27. BENAMOUR S, NAJI T, ALAOUI FZ *et al.* [Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature]. *Rev Neurol*, 2006;162:1084-1090.
28. METREAU-VASTEL J, MIKAELOFF Y, TARDIEU M *et al.* Neurological involvement in paediatric Behcet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.
29. ULUDUZ D, KURTUNCU M, YAPICI Z *et al.* Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. *Neurology*, 2011;77:1900-1905.
30. KONE-PAUT I, BARETE S, BODAGHI B *et al.* French recommendations for the management of Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2021;16:352.
31. SMITH EMD, LYTGOE H, MIDGLEY A *et al.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*, 2019;209:108274.
32. CIMAZ R. Paediatric rheumatic disease: phenotype and prognosis of juvenile systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 2016;12:382-383.
33. MUSCAL E, BREY RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*, 2010;28:61-73.
34. GIANI T, SMITH EM, AL-ABADI E *et al.* Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*, 2021;30:1955-1965.
35. AL-OBADI M, SAUNDERS D, BROWN S *et al.* Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2016;35:2449-2456.
36. BENSELER SM, SILVERMAN ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007;16:564-571.
37. LIM LS, LEFEBVRE A, BENSELER S *et al.* Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol*, 2013;40:513-519.
38. GOVONI M, HANLY JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology*, 2020;59:v52-v62.
39. FELDMANN J, MENASCHE G, CALLEBAUT I *et al.* Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood*, 2005;105:2658-2663.
40. DEIVA K, MAHLAOUI N, BEAUDONNET F *et al.* CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology*, 2012;78:1150-1156.

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

■ Revues générales

Troubles des règles : quand explorer et comment traiter ?

RÉSUMÉ : L'adolescence est marquée chez les jeunes filles par la survenue des premières règles vers l'âge de 12,8 ans en France [1]. Les troubles des règles sont fréquents en période péri-pubertaire, caractérisés par la présence de saignement utérin abondant et de dysménorrhée. Bien que souvent fonctionnels en lien avec l'immaturité de l'axe gonadotrope [2], ces troubles ont un impact notable sur la qualité de vie de ces jeunes filles [3] et doivent savoir être explorés et traités de façon adaptée. En cas d'aménorrhée primaire définie par l'absence de règle à l'âge de 15 ans, une démarche diagnostique bien conduite doit être établie, à la recherche d'une pathologie susceptible d'altérer la fertilité ultérieure.



C. GARCZYNSKI

Service d'Endocrinologie pédiatrique,
CHU de TOULOUSE.

■ Aménorrhée primaire

Durant les deux à trois premières années après les premières règles, l'immaturité de l'axe gonadotrope est à l'origine d'une dysfonction ovulatoire expliquant la présence de cycles irréguliers chez environ 50 % des patientes [4], sans indication d'exploration à cette période. Toutefois, l'aménorrhée primaire définie par l'absence de règles après l'âge de 15 ans peut révéler une étiologie sous-jacente, susceptible d'altérer la fertilité ultérieure et doit faire l'objet d'une démarche diagnostique rigoureuse (*fig. 1*).

1. Démarche diagnostique

On précisera à l'interrogatoire et à l'examen clinique l'âge du début de développement pubertaire et le stade pubertaire, sans oublier de demander la présence d'antécédents familiaux de troubles du développement pubertaire, de troubles du cycle ou d'infertilité. L'évaluation de la croissance staturo-pondérale, de l'apport nutritionnel et de la réalisation d'une activité physique est également primordiale ainsi que le contrôle du poids et de la taille à l'examen clinique. La présence de douleurs pelviennes, d'une hyper-

androgénie, d'une galactorrhée et de signes d'hypercorticisme devra également être recherchée. Enfin, on n'omettra pas de rechercher une pathologie systémique dans ce contexte.

Concernant les examens complémentaires, on réalisera sur le plan biologique :

- un bilan gonadotrope : LH FSH estradiol (+/- AMH) afin de préciser le caractère central ou périphérique de cette aménorrhée ;

- le taux de TSH afin d'évaluer la fonction thyroïdienne ;
- le taux de prolactine afin de rechercher une hyperprolactinémie ;
- les androgènes : testostérone, 17OH-Progesterone afin de rechercher une hyperandrogénie d'origine ovarienne ou surrénalienne ;
- un cortisol libre urinaire 24 h ou test au dexaméthasone acétate afin de rechercher un hypercorticisme ;
- un taux de BHCG afin de s'assurer de l'absence de grossesse ;
- NFS plaquettes, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique à la recherche d'une pathologie systémique.

Sur le plan morphologique, la réalisation d'une échographie pelvienne permettra

Revue générale

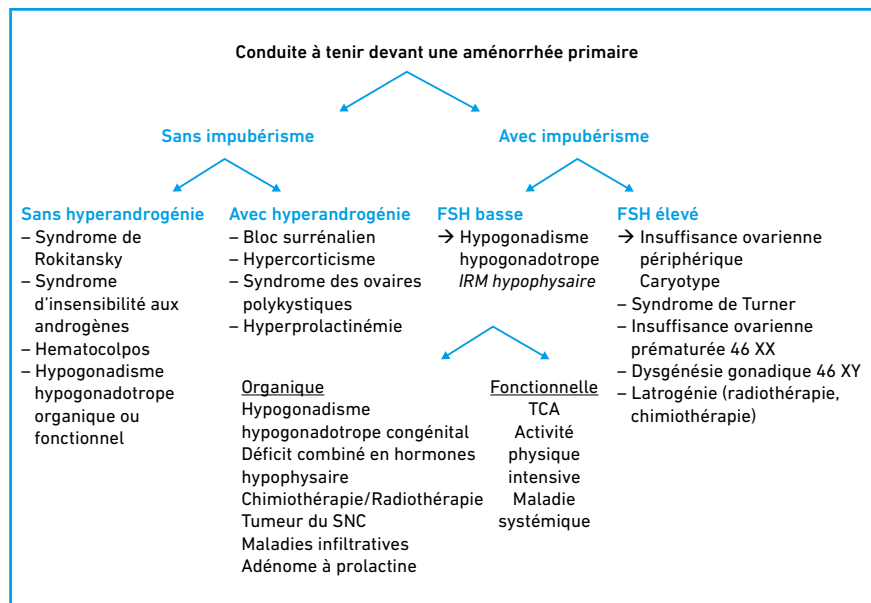


Fig. 1 : Conduite à tenir devant une aménorrhée primaire.

de rechercher la présence d'un utérus, de signes d'imprégnation estrogénique, d'évaluer les dimensions utérines et ovariennes.

2. Étiologies

● Aménorrhée primaire et impubérisme

En l'absence de développement pubertaire, le bilan gonadotrope nous permettra de préciser l'origine centrale ou périphérique de cet hypogonadisme.

>>> En cas de FSH élevée on évoque une insuffisance ovarienne d'origine périphérique. La réalisation d'un caryotype est alors primordiale afin de préciser l'étiologie, parmi laquelle on retrouvera :

- le syndrome de Turner : perte partielle ou totale du chromosome X ;
- les insuffisances ovariennes prématurées 46 XX d'étiologie auto-immune, génétique ou par iatrogénie ;
- les dysgénésies gonadiques 46 XY.

>>> En cas de FSH normale ou basse on parle d'insuffisance gonadotrope d'origine centrale. La réalisation d'une IRM hypophysaire est indiquée en association avec le bilan gonadotrope et permet-

tra de préciser l'étiologie parmi laquelle on retrouvera :

- les hypogonadismes hypogonadotropes d'origine génétique, dont le syndrome de Kallmann ;
- les adénomes à prolactine, les tumeurs hypophysaires ;
- les hypogonadismes hypogonadotropes fonctionnels chez les patientes atteintes d'anorexie ou de maladies chroniques ;
- les hypogonadismes hypogonadotropes iatrogènes (radiothérapie, chimiothérapie).

● Aménorrhée primaire associée à un développement pubertaire normal

>>> Sans hyperandrogénie

Parmi les causes d'aménorrhée primaire associée à un développement pubertaire normal sans hyperandrogénie, on retrouve les anomalies de développement génital parmi lesquelles on distingue :

- le syndrome de Rokitansky (MRKH) caractérisé par une aplasie utéro-vaginale avec la présence d'ovaires fonctionnels ;
- le syndrome d'insensibilité aux androgènes caractérisé par un caryotype XY, l'absence d'utérus et une faible pilosité ;

– l'imperforation hyménéale à l'origine d'anomalies obstructives douloureuses.

Ce tableau d'aménorrhée primaire associée à un développement pubertaire normal peut également être retrouvé en cas d'hypogonadisme central partiel ou acquis.

>>> Avec hyperandrogénie

Chez les patientes présentant une aménorrhée primaire avec hyperandrogénie, il convient de rechercher une étiologie surrénalienne à cette hyperandrogénie à savoir une hyperplasie surrénalienne, une tumeur surrénalienne ou un hypercorticisme. Une hyperprolactinémie, et une dysthyroïdie doivent aussi être recherchées. Le diagnostic d'exclusion étant le syndrome des ovaires polykystiques, très fréquent mais difficile à établir en période pubertaire du fait de la faible valeur prédictive des symptômes à cette période.

3. Prise en charge thérapeutique

>>> En cas d'aménorrhée primaire associée à un impubérisme, une induction pubertaire par 17β-estradiol par voie percutanée sera introduite de façon progressive, associée à un progestatif dans un second temps.

>>> En cas d'aménorrhée primaire associée à une hyperandrogénie, le traitement associera un traitement cosmétique à une pilule estroprogestative de deuxième génération, en l'absence de contre-indication. Des traitements spécifiques par hydrocortisone en cas d'hyperplasie surrénalienne ou par agoniste dopaminergique en cas d'hyperprolactinémie seront proposés, après avis auprès d'un spécialiste.

■ Les dysménorrhées

Les dysménorrhées sont un motif très fréquent de consultation à l'adolescence [3]. Celles-ci peuvent être fonc-

tionnelles en lien avec l'immaturité de l'axe gonadotrope, caractéristique de cette période. En effet, en l'absence d'ovulation efficace, il existe une carence en progestérone à l'origine d'une production de prostaglandines, ayant pour conséquence une hypercontractilité du myomètre et une vasoconstriction artériolaire [5]. Ces dysménorrhées s'améliorent dans la plupart des cas à distance des premières règles. Toutefois les dysménorrhées peuvent également être organiques, caractérisées par la présence d'une étiologie sous-jacente qui doit savoir être recherchée.

1. Démarche diagnostique

On précisera tout d'abord à l'interrogatoire l'âge du début de développement pubertaire et de la ménarche ainsi que la régularité des cycles et l'abondance du saignement. La recherche d'antécédents familiaux, notamment l'âge de la ménarche, la présence de dysménorrhée ou d'endométriose chez la mère est également nécessaire dans ce contexte.

Les caractéristiques de la douleur devront être précisées, à savoir :

- son intensité notée de 0 à 10 sur une échelle numérique ;
- le moment de survenue de la douleur par rapport aux règles, afin de préciser son caractère protoménial et/ou téléménial ;
- son caractère aggravant au fil du temps, cycle après cycle ;
- la présence de signes associés tels que des troubles digestifs, des céphalées ;
- la présence de signes évocateurs d'endométriose : dyspareunies profondes, douleurs pelviennes non cycliques, dyschésie, dysurie ;
- ses répercussions : absentéisme scolaire, troubles du sommeil.

La réalisation d'une échographie pelvienne permettra de rechercher une rétention par malformation utérovaginale, la présence d'un kyste ovarien ou de lésions d'endométriose. En cas de douleur résistante aux traitements mis en place, une IRM pelvienne devra être

réalisée en complément à la recherche de lésions d'endométriose.

2. Étiologies

Les caractéristiques de ces dysménorrhées permettront d'orienter vers une étiologie plutôt fonctionnelle ou organique.

>>> Les dysménorrhées fonctionnelles se caractérisent par des douleurs débutant le jour précédant les règles ou à J1 du cycle, durent environ deux à trois jours, s'améliorent les jours suivants et ne s'aggravent pas au fur et à mesure des cycles. Elles sont souvent accompagnées d'un cortège neurotonique et digestif.

>>> Les dysménorrhées d'origine organique s'aggravent généralement avec le temps. La recherche d'une étiologie sous-jacente, telle qu'une endométriose, un kyste ovarien ou une malformation utérine, est alors nécessaire.

3. Prise en charge thérapeutique

En première intention, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ;

POINTS FORTS

- L'aménorrhée primaire se définit par l'absence de règles à partir de l'âge de 15 ans.
- Les dysménorrhées sont présentes chez environ 71 % des adolescentes à l'origine d'un fort impact sur leur qualité de vie, souvent source d'absentéisme scolaire [3].
- Définition d'un saignement utérin abondant :
 - saignements > 80 mL par cycle ;
 - d'une durée > 7 jours ;
 - cycles rapprochés < 21 jours.

tableau I) sont à débiter précocement en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, rein unique), idéalement un à deux jours avant le début des règles en association avec du paracétamol.

Un traitement par progestatif en deuxième partie de cycle peut y être associé par dydrogestérone (10 mg 2 cp par jour pendant 10 jours) ou médrogestone (5 mg 2 cp par jours pendant 10 jours) permettant de régulariser les cycles, de diminuer l'abondance des règles ainsi que le phénomène inflammatoire à l'origine des dysménorrhées. En cas d'inefficacité ou de besoin contraceptif, la mise en place d'une pilule estroprogestative ou progestative est une alternative thérapeutique efficace sur les dysménorrhées et peut être proposée sur un schéma continu afin de limiter les épisodes de règle.

Saignements utérins abondants

Les saignements utérins abondants sont définis par des règles d'abondance supérieure à 80 mL, d'une durée supérieure

AINS à introduire le jour précédant les règles en l'absence de contre-indication

- Ibuprofène 400 mg : Advil, Nurofen, Brufen × 1 à 3 par jour
- Acide méfénamique 250 mg : Ponstyl 500 mg × 1 à 3 par jour
- Flurbiprofène : Antadys 100 mg × 2 à 3 par jour
- Naproxène 500 mg : Naprosyne 500 × 1 à 3 par jour
- Naproxène sodique 550 mg : Apranax × 1 à 3 par jour

Tableau I : Traitement de 1^{re} intention des dysménorrhées de l'adolescente.

Revue générale

à 7 jours, ou par des cycles d'une durée inférieure à 21 jours [2]. Durant l'adolescence, ces troubles sont le plus souvent fonctionnels [2]. En effet, il existe une carence en progestérone et une sécrétion continue d'estradiol, à l'origine d'une prolifération endométriale inadaptée [2].

Les ménorragies fonctionnelles sont toutefois un diagnostic d'élimination et une étiologie sous-jacente doit savoir être recherchée, notamment la présence de troubles de l'hémostase présents dans 10 à 30 % des cas [2].

1. Démarche diagnostique

À l'interrogatoire, l'évaluation de l'abondance des saignements pendant les règles s'avère souvent difficile à appréhender de par sa subjectivité. Le score de Higham (fig. 2) est un outil utilisé par la patiente permettant ainsi de mieux les quantifier : un score supérieur à 100 correspondant à un saignement > 80 mL soit la définition des ménoménorragies.

On s'attachera à dépister la présence d'antécédents familiaux de troubles de l'hémostase, d'épistaxis, de gingivorragies et de prise médicamenteuse. À l'examen clinique, des signes de mauvaise tolérance hémodynamique doivent impérativement être recherchés. Sur le plan biologique, le bilan comprendra une numération formule sanguine associée à un bilan martial, un taux de BHCG, un bilan d'hémostase de première intention (TCA, TP, fibrinogène) et un bilan hormonal (FSH, LH, estradiol, androgènes, T4L, TSH, prolactine). La recherche d'une maladie de Willebrand et l'étude des fonctions plaquettaires est à discuter en fonction de la présentation clinique. Sur le plan morphologique, une échographie pelvienne doit être réalisée afin de rechercher des signes de rétention intra-utérine, une lésion kystique ou tumorale d'origine ovarienne ou utérine.

2. Prise en charge thérapeutique

>>> En cas de forme grave avec un taux d'hémoglobine < 8 g/dL :

– indication à une hospitalisation avec mise en place d'un traitement antifibrinolytique (acide tranexamique en IV lent sur 1 à 2 h puis *per os* 20 mg/kg/jour) et une estrogénothérapie forte dose à visée hémostatique (pilule à 30 µg d'éthinylestradiol et lévonorgestrel : 2 cp par jour jusqu'à l'arrêt des saignements) ;
– une transfusion sera discutée en cas de taux d'hémoglobine < 6 g/dL ou de mauvaise tolérance initiale ;
– un traitement par pilule estroprogestative ou progestative en continue est ensuite proposé afin de permettre une aménorrhée thérapeutique ;
– une supplémentation martiale.

>>> En cas de formes modérées avec un taux d'hémoglobine > 8 g/dL :

– mise en place d'un traitement antifibrinolytique pendant les saignements (acide tranexamique 20 mg/kg/jour) ;
– à associer à un traitement par progestatif séquentiel 10 à 14 jours par mois (dydrogestérone 10 mg 2 cp, médrogestone 5 mg 2 cp) ou bien une pilule estroprogestative de deuxième génération de façon séquentielle ou continue ;
– une supplémentation martiale.

Je note chaque jour le nombre de changes utilisés dans la ligne correspondant à l'abondance des pertes

À la fin de l'épisode menstruel, j'additionne le nombre de changes utilisés par ligne que je multiplie par le nombre de points affectés à chaque niveau
Exemple :
2^e ligne (abondance normale)
12 changes multiplié par 5 = 60 points

Date :		Jours de règle								Total points
Serviette ou tampon	Nombre de pts/change	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	
1	1				4	3				7
2	5		6	6						60
3	20	5								100
Caillots		X								167
Débordement			X							

Je juge de l'abondance des pertes selon 3 niveaux
1 : pertes peu abondantes
2 : pertes normales
3 : pertes très abondantes

Je note par une croix les débordements (linge taché la nuit)

Je note par une croix la présence de caillots

Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 mL du sang (définition de la ménorrhagie).

Fig. 2 : Score de Higham.

BIBLIOGRAPHIE

- GAUDINEAU A, EHLINGER V, VAYSSIÈRE C *et al.* Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010;38:385-387.
- QUINT EH, SMITH YR. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Midwifery Womens Health*, 2003;48:186-191.
- ARMOUR M, PARRY K, MANOHAR N *et al.* The Prevalence and Academic Impact of Dysmenorrhea in 21,573 Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health*, 2019;28:1161-1171.
- HICKEY M, BALEN A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update*. 2003;9:493-504.
- SULTAN C, GASPARI L, PARIS F. Adolescent dysmenorrhea. *Endocr Dev*. 2012;22: 171-180.

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

■ Revues générales

Maladies héréditaires du métabolisme : les urgences que le pédiatre doit connaître

RÉSUMÉ : Au cours de sa carrière, un médecin urgentiste sera amené à prendre en charge un grand nombre d'enfants. Dans la majorité des cas, il sera confronté à des consultations de suivi ou des pathologies intercurrentes fréquentes, notamment infectieuses ou traumatologiques. Si, derrière un symptôme fréquent, on imagine assez facilement des pathologies graves, il faut savoir évoquer des pathologies plus rares et notamment métaboliques lorsqu'une anomalie clinique ou biologique n'est pas expliquée par le cadre diagnostique envisagé. La grande majorité des praticiens y sera un jour confronté et il faudra savoir les évoquer pour permettre un diagnostic et une prise en charge thérapeutique spécifique, car un grand nombre de ces pathologies sont traitables.



A. WIEDEMANN

Centre de référence des Maladies héréditaires du métabolisme, Service de réanimation pédiatrique spécialisée, INSERM u1256 N-GERE, C.H.R.U Brabois, VANDOEUVRE-LES-NANCY.

Il y a plus de 7 000 maladies rares, les patients sont donc nombreux. Les maladies métaboliques (MM), aussi appelées erreurs innées du métabolisme (IEM), regroupent un large panel de plusieurs centaines de maladies, dont la prévalence peut aller de 1/10 000 à 1/300 000. Ces MM ont le plus souvent un caractère monogénique et une transmission autosomique récessive ou liée à l'X. Schématiquement, une maladie métabolique correspond à une anomalie de fonction d'une enzyme qui normalement permet à l'organisme de transformer un substrat A en un produit B (**fig. 1**). La symptomatologie qui en résulte peut-être due, soit à l'accumulation du substrat A ou de ses dérivées, ou à l'inverse, à un défaut de production du produit B ou de ses dérivées. D'autres MM sont liées à un déficit de transporteur spécifique qui entraîne également une accumulation en amont et un déficit des fonctions en aval de ce transporteur. Ces pathologies peuvent survenir à tout âge de la vie (de la période néonatale à l'âge adulte) en fonction de la sévérité du déficit en cause. Elles peuvent avoir

une expression clinique très diverse et s'exprimer selon un mode aigu ou chronique.

■ Classification

Les MM sont classiquement séparées en trois catégories [1] :

- **Les maladies par intoxication.** Elles sont responsables d'une intoxication endogène, par accumulation d'une molécule, toxique, en raison d'un bloc enzymatique. Elles peuvent être aiguës (ex. hyperammoniémie) ou chroniques (ex. phénylcétonurie). Les formes néonatales sont caractérisées par l'existence d'un intervalle libre sans symptômes durant quelques jours à la naissance.

- **Les maladies par déficits énergétiques.** Elles se caractérisent par un défaut de production, d'utilisation ou de stockage de l'énergie, sont liées à des anomalies du métabolisme des sucres et des lipides et vont s'exprimer essentiellement par des anomalies cliniques touchant les organes

I Revues générales

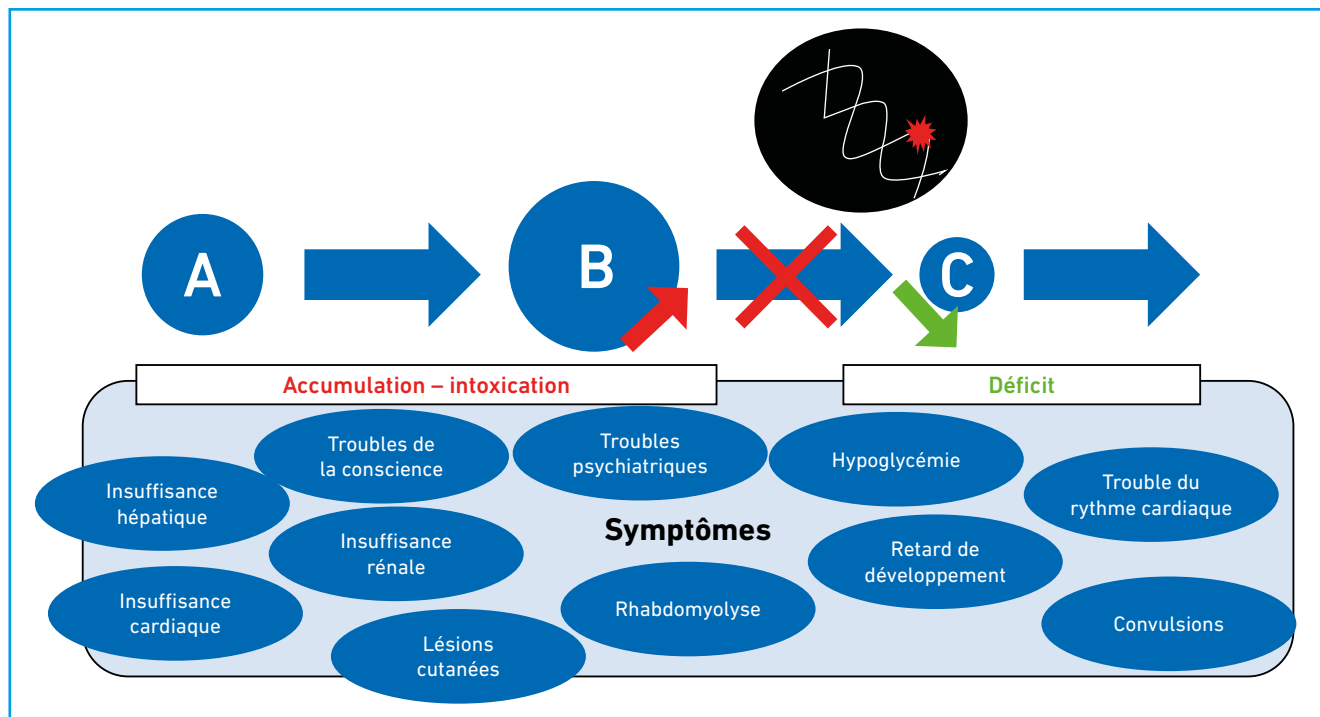


Fig. 1 : Physiopathologie des IEM liées à des déficits enzymatiques. Dans cet exemple, le déficit touche l'enzyme qui transforme le substrat B en produit C. On va trouver une accumulation du substrat B et de ses dérivés, pouvant avoir un effet toxique sur l'organisme ou s'accumuler au sein de différents tissus (maladies de surcharge). En aval du déficit, il y a un défaut de production du produit C et de ses dérivées, responsable d'un déficit pour l'organisme. Selon que le mécanisme soit toxique ou, au contraire, lié à un déficit, de nombreux symptômes peuvent s'observer chez les patients.

qui consomment beaucoup d'énergie (foie, rein, cœur, muscle, cerveau).

● **Les maladies liées aux molécules complexes.** Elles sont dues à une anomalie de synthèse ou de catabolisme des molécules au niveau des organelles cellulaires (péroxyosome, lysosome) ou de trafic cellulaire (réticulum endoplasmique). Les symptômes sont généralement permanents et d'apparition progressive.

Les situations d'urgence dans les MM concernent essentiellement les deux premiers groupes, même si l'évolution chronique des pathologies du 3^e groupe peuvent aboutir à des situations urgentes.

Dans les situations d'urgence comprenant une atypie, il est important de pouvoir évoquer rapidement une MM. En effet, même sans avoir un diagnostic précis, il existe de grands cadres syndromiques avec des prises en charge codifiées. Ceci permet alors une prise en charge avec un

impact important sur le pronostic vital et/ou fonctionnel des patients. L'exemple des hyperammoniémies est ici caricatural, avec un pronostic corrélé au taux maximal atteint et à la durée des symptômes. Même si la pathologie n'est pas curable, elle est traitable [2] !

Il faut donc savoir évoquer ces maladies quand l'ensemble des symptômes présentés par le patient n'est pas expliqué par le diagnostic. Évoquer ces maladies nécessite de faire les bilans métaboliques initiaux et de contacter les différents centres de référence. Nous traiterons ici de ces différentes situations, sans aborder leurs traitements.

Les bilans métaboliques à faire aux urgences.

Il n'est pas possible, ici, de décrire toutes les maladies susceptibles d'être vues aux urgences et tous les bilans spéci-

fiques de chacune d'elles. Cependant, il y a des examens biologiques simples qui peuvent être réalisés facilement, dans un premier temps, dans tous les services d'urgence et qui doivent être faits devant toute suspicion de MM (**tableau I**).

Les examens de second rang doivent être discutés avec un centre de référence métabolique. Néanmoins, ces prélèvements de seconde ligne devraient être réalisés dès la prise en charge initiale, certains marqueurs biologiques se corrigeant rapidement après instauration d'un traitement.

Situations cliniques évocatrices

La plupart des situations cliniques vues aux urgences peuvent (certes rarement) être liées à une MM. Il est donc nécessaire, même devant des situations banales d'urgences pédiatriques, d'y

Examens systématiques	Examens spécialisés
pH (veineux ou artériel) – lactate	Acides aminés plasmatiques
Glycémie – cétonémie	Acides organiques urinaires
ASAT, ALAT, TP	Acylcarnitines plasmatiques
CPK	Carnitine libre et totale
Calcémie	Acétoacétate et Béta hydroxybutyrate
Ammoniémie	Rapport lactate/pyruvate
PL avec dosage de lactatorachie	
Leur interprétation nécessite de connaître l'état nourri ou à jeun du patient.	

penser quand le tableau clinique ou biologique est atypique.

1. Les signes neurologiques

Tout trouble neurologique aigu doit toujours faire rechercher une hypoglycémie qui peut démasquer une pathologie métabolique.

>>> Les troubles de la conscience (tableau II)

L'apparition de troubles de la conscience (de la somnolence au coma) est une expression clinique classique des pathologies par intoxication. Il faudra rechercher un facteur déclenchant, en

Tableau I : Bilan biologique de première et deuxième ligne à réaliser en urgence devant la suspicion de MM.

	Déficits du cycle de l'urée	Leucinose	Aciduries organiques (AP, AMM, AIV)	Déficits de la bêta-oxydation des acides gras	Acidoses lactiques congénitales (PDH, PC) Déficit de la chaîne respiratoire
pH	Alcalose +	Normal	Acidose ++	Acidose +	Acidose +++
Lactate	-	-	+/- Trou anionique ++	+	+++
Cétonémie Acétest (BU)	-	++	++	0	-
Ammoniémie	++++	Nle ou +	+++	+	+/-
Glycémie	-	-	-	Hypoglycémie ++	-
Calcémie	-	-	Hypocalcémie	-	-
Bilan hépatique	+/- Cytolyse/IHC	-	+/- Cytolyse	++ Cytolyse/IHC	+/- Cytolyse/IHC
CPK	-	-	-	+ / +++	+/-
Biologie spécialisée	CAAp Acide orotique (urine)	CAAp	CAAp, CAOu Profil d'acylcarnitines	CAOu Carnitine (plasma) Profil d'acylcarnitines	CAOu Points redox
Biologie moléculaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Note : AP : acidurie propionique, AMM : acidurie méthylmalonique, AIV : acidurie isovalérique, PDH : déficit en pyruvate deshydrogénase, PC : déficit en pyruvate carboxylase, BU : bandelette urinaire, DNPH : test au 2,4-dinitrophénylhydrazine, NFS : numération formule sanguine, CPK : créatine phospho-kinase, IHC : insuffisance hépatocellulaire. - : sans particularité, + : augmenté, +/- : présence ou augmentation possible, 0 : absence inadaptée.

CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatiques, CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires, Points redox : rapport lactate/pyruvate et rapport acétoacétate/3-OH-butyrat

Tableau II : Principales maladies métaboliques responsables des troubles de la conscience et/ou de défaillance multiviscérale.

I Revues générales

particulier toutes les situations de catabolisme (jeune, maladie intercurrente -gastroentérite, fièvre élevée- intervention chirurgicale...) qui sera la cause de la décompensation métabolique.

Les patients vont souvent présenter des troubles digestifs (nausées, vomissements), puis des troubles neurologiques débutant par une somnolence, évoluant vers un coma et qui peut être associé à des convulsions.

Le bilan initial sera très informatif : une alcalose respiratoire pourra orienter vers un déficit du cycle de l'urée [3], tandis qu'une acidose métabolique associée à la présence de corps cétoniques à la bandelette urinaire orienteront vers une acidurie organique (propionique, méthylmalonique ou isovalérique) [4].

Le dosage de l'ammoniémie sera systématique et en cas d'augmentation, ($> 100 \mu\text{mol/L}$ chez l'enfant, $> 150 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né) l'enfant sera immédiatement transféré dans un centre spécialisé pouvant mettre rapidement en œuvre une épuration extra-rénale si nécessaire. La durée des troubles de la conscience ainsi qu'une ammoniémie très augmentée ($> 1000 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né) sont des éléments de mauvais pronostic [3].

Dans la leucinose, le bilan initial est peu perturbé, on note simplement des corps cétoniques dans les urines qui peuvent avoir une odeur de sirop d'érable caractéristique.

Dans tous ces troubles de conscience, le transfert en centre spécialisé est indispensable en urgence, car mieux vaut transférer un enfant pour rien que de prendre du retard dans une prise en charge spécialisée qui risque d'entraîner le décès ou de lourdes séquelles neurologiques.

>>> Les convulsions

Les convulsions accompagnent fréquemment les troubles de la conscience

consécutifs à une hypoglycémie ou une hyperammoniémie. En période néonatale, certains états de maux très précoces doivent être cités parce qu'accessibles à un traitement : les convulsions pyridoxine-dépendantes (vitamine B6), les convulsions pyridoxal dépendantes (phosphate de pyridoxal) et les déficits en biotinidase (vitamine B8) [5].

2. Les troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques peuvent être l'expression de maladies métaboliques évoluant le plus souvent sur un mode chronique. Diverses présentations psychiatriques ont été décrites dans le cadres des MM (troubles du comportement avec auto- et/ou hétéro-agressivité, des hallucinations, voire des tableaux de psychose) [6]. La réalisation d'un bilan de débrouillage permettra de faire le diagnostic et de mettre en place un traitement adapté, comme chez cette jeune fille prise pour une anorexique mentale alors qu'elle était porteuse d'une hyperammoniémie qui entraînait chez elle un dégoût des protéines et donc une alimentation restrictive.

Les porphyries, la maladie de Wilson, des anomalies du métabolisme de la créatinine, des anomalies du métabolisme de la vitamine B12, mais aussi des maladies lysosomales ont été régulièrement rapportées comme associées à des troubles psychiatriques.

3. Les signes cardiaques

L'expression cardiaque des MM se fait sous deux formes principales : des cardiomyopathies entraînant une insuffisance cardiaque et les troubles du rythme (pouvant entraîner des morts subites).

>>> Insuffisance cardiaque

Plusieurs pathologies métaboliques touchant le métabolisme énergétique peuvent être responsables de cardiomyopathie (principalement hypertrophique) responsable d'insuffisance cardiaque.

Nous citerons en premier lieu les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras, en raison de la consommation énergétique importante du muscle cardiaque. Il s'agit d'un groupe de pathologies dû à un déficit d'une des enzymes du transport ou de la dégradation des acides gras. Selon l'enzyme dysfonctionnant, la répercussion cardiaque est sensiblement différente, avec des tableaux de cardiomyopathie dilatée, ou de cardiomyopathie hypertrophique [7]. De manière surajoutée, les déficits de l'oxydation des acides gras se manifestent par des hypoglycémies de jeûne long sans cétose. Un dosage de carnitine libre et total ainsi qu'un profil d'acylcarnitines permettra de diagnostiquer ces MM.

D'autres pathologies liées à l'utilisation du glycogène (réserve en glucose de l'organisme) sont responsables de tableaux d'insuffisance cardiaque. Ces glycogénoses musculaires sont représentées en premier lieu par la glycogénose de type II (ou maladie de Pompe), définie dans sa forme infantile par une cardiomyopathie sévère, avec laquelle le patient présente notamment un tableau neurologique avec une hypotonie axiale [8]. Chez l'enfant plus grand, il convient d'évoquer la glycogénose type III qui peut être responsable d'une fatigabilité à l'effort et associée à une cardiomyopathie [9].

Les pathologies mitochondriales par déficit en pyruvate carboxylase, qui sera toujours associé à une acidose lactique sévère [10], ou par déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale [11], peuvent donner des cardiomyopathies sévères. Il faudra évoquer ces dernières devant des signes cliniques *a priori* sans rapport les uns avec les autres (association illégitime).

>>> Trouble du rythme cardiaque

Les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras sont les principales MM responsables de troubles du rythme, voire de mort subite. Le diagnostic sera fait par l'analyse des acylcarnitines plasmatiques, réalisée de façon systéma-

tique devant tout trouble du rythme de l'enfant, surtout si celui-ci est déclenché par une période de jeûne ou une maladie intercurrente [7]. Les déficits en carnitine peuvent, eux, être responsables d'un syndrome du QT court [12]. Certaines pathologies, comme le déficit en *TANGO2*, un transporteur intracellulaire, peut associer un syndrome de Brugada et un syndrome du QT long [13].

4. Les signes musculaires – rhabdomyolyse

Les étiologies des rhabdomyolyses retrouvent une partie des causes métaboliques des atteintes cardiaques. Les taux de CPK sont supérieurs à 10 000 UI/L, et peuvent atteindre plusieurs centaines de milliers. Les déficits de la bêta-oxydation sont à éliminer systématiquement, surtout si la rhabdomyolyse est associée à une hypoglycémie sans cétose et/ou une atteinte cardiaque.

La mutation sur le gène *LPIN1*, récemment rapportée [14], est responsable de rhabdomyolyse sévère et brutale, mettant en jeu le pronostic vital, notamment du fait de l'hyperkaliémie associée. Une corticothérapie est recommandée dans cette indication. *TANGO2* a également été rapporté comme responsable d'épisodes de rhabdomyolyses [13].

5. Les signes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont à envisager différemment selon l'âge de l'enfant et recouvrent les tableaux d'insuffisances hépatiques, d'hépatomégalie et d'ictère. Certaines pathologies sont accessibles à un traitement simple, voire à un régime d'exclusion.

>>> Nouveau-né/nourrisson

En dehors d'une défaillance multiviscérale, l'insuffisance hépatique néonatale doit faire évoquer plusieurs types de MM (sans oublier l'hépatite à herpès virus). Dans le cadre des MM, la sévérité du

tableau tranche souvent avec la faible élévation des transaminases.

L'hémochromatose néonatale [15] et les cytopathies mitochondriales [11] peuvent être responsables d'insuffisance hépatocellulaire néonatale sévère, au pronostic sombre. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une surcharge en fer dans les tissus (glandes salivaires notamment). Les atteintes de la chaîne respiratoire sont à nouveau fréquemment associées à des défaillances d'organes autre (cœur, rein, cerveau) et la mise en évidence d'acidose lactique, lactatorachie ou lactaturie.

La galactosémie [16], et la tyrosinémie de type I représentent deux pathologies métaboliques responsables d'un tableau d'insuffisance hépatocellulaire sévère et précoce. La galactosémie est due à une anomalie du métabolisme du galactose, apporté par le lactose, devra contraindre l'allaitement maternel et faire mettre en place une alimentation par un lait sans lactose. L'atteinte hépatique dans la tyrosinémie est due à l'accumulation d'un métabolite de la voie de dégradation de la tyrosine. Un traitement par nitisinone, associé à un régime hypoprotidique spécifique, permettra de nor-

POINTS FORTS

- Une pathologie métabolique peut décompenser à tous les âges de la vie, même en l'absence de symptômes préexistants, et peut toucher tous les organes.
- Un examen clinique retrouvant une particularité par rapport aux tableaux cliniques habituels doit faire évoquer la possibilité d'une pathologie rare, notamment métabolique sous-jacente.
- Une anomalie sur un bilan biologique simple, atypique par rapport à une situation fréquente, peut orienter vers une étiologie métabolique. Une acidose inexplicable, une hypoglycémie, la présence de corps cétoniques en l'absence d'hypoglycémie, une rhabdomyolyse sont des anomalies biologiques très évocatrices.
- Beaucoup de pathologies métaboliques sont traitables.
- Les centres de référence sont joignables pour enlever tout doute.

maliser rapidement l'état hépatique [17]. La fructosémie va apparaître plus tardivement, avec l'introduction de saccharose (fructose-glucose) dans l'alimentation. Elle associe une atteinte digestive (douleurs abdominales), hépatique (insuffisance hépatique), rénale (tubulopathie) et neurologique. La mise en place d'une éviction alimentaire du saccharose (les patients ont un dégoût spontané du sucre) permet la correction de l'ensemble des troubles.

>>> Enfant – Adolescent

Chez l'enfant, comme à tout âge de la vie, peut se manifester une atteinte hépatique due à une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale ; mais aussi des formes partielles de déficit du cycle de l'urée ou d'anomalie de la bêta-oxydation des acides gras. On parlait auparavant de syndrome de Reye.

Si, chez l'enfant plus grand, on retrouve principalement des atteintes hépatiques liées aux maladies par intoxication, quelques pathologies métaboliques peuvent avoir une révélation tardive, et il faudra systématiquement évoquer la maladie de Wilson devant une atteinte

Revue générale

hépatique aiguë ou chronique chez tout enfant de plus de 2 ans.

6. Les hypoglycémies (tableau III)

Hors période néonatale, l'hypoglycémie est une cause fréquente d'admission aux urgences. On parle d'hypoglycémie lorsque la glycémie veineuse est inférieure à 2,75 mmol/L ou 0,50 g/L chez l'enfant.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique le plus souvent, et le bilan étiologique doit être réalisé de manière concomitante au resucrage pour éviter de négativer les paramètres nécessaires au diagnostic. Le raisonnement diagnostique se fait en premier lieu sur la durée de jeûne précédant l'hypoglycémie. La glycémie est un paramètre très finement régulé par l'organisme. Elle

dépend initialement des ingestats alimentaires, puis, quand le jeûne se poursuit, de la mobilisation des réserves en glycogène hépatique et enfin de la néoglucogénèse à partir des acides aminés (alanine) issus de la protéolyse. Hormis ce cadre, en dehors des causes métaboliques, il convient de rechercher également les causes endocriniennes, ainsi que les causes médicamenteuses, volontaires ou non.

>>> Les hypoglycémies de jeûne court (ou survenant de façon anarchique)

Ces hypoglycémies sont toujours dues à un hyperinsulinisme [18]. Elles sont parfois sévères et ne sont pas accompagnées de cétose. Le diagnostic sera fortement suspecté devant la nécessité d'apport en glucose élevé (> 10-12 mg/kg/min) pour

maintenir une glycémie normale. Il faudra doser l'insuline et le peptide C au moment de l'hypoglycémie pour montrer l'hyperinsulinisme et ne pas passer à côté d'un syndrome de Munchausen par proxy (administration exogène d'insuline).

>>> Les hypoglycémies de jeûne intermédiaire

Ces hypoglycémies surviennent dans un délai de trois heures (période néonatale) à six heures chez le grand enfant. Elles sont liées à l'impossibilité pour l'organisme de garder ses réserves en glycogène hépatique. Les glycogénoses hépatiques doivent être évoquées devant la triade : hypoglycémie – hépatomégalie (foie mou, difficile à palper) – acidose lactique. Dans la glycogénose de type I, le tableau biolo-

	Hyperinsulinisme	Glycogénoses	Déficit de la néoglucogénèse	Déficit de la bêta-oxydation des acides gras	Hypoglycémie cétotique
Horaire de survenue	Postprandial Anarchique	Jeûne intermédiaire	Jeûne prolongé	Jeûne prolongé	Jeûne prolongé
Hépatomégalie	+/-	++++	+	+/-	-
Acidose	-	+/-	++++	+/-	-
Cétose	0	+	+	0	++++
Test au glucagon	+++	-	-	+/-	-
Dosages hormonaux (GH, Cortisol)	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux	Normaux
Signes associés	Macrosomie Apport sucre élevé	Neutropénie (type Ib) Myopathie (type III)	/	Insuffisance cardiaque Trouble du rythme cardiaque	Aucun
Confirmation diagnostique	Insuline/Peptide C	Lactate/acide urique Triglycérides Enzymologie	Biologie moléculaire Enzymologie	Profil d'acylcarnitines Carnitine libre et total CAOu	CAAp : alanine basse + AA ramifiés augmentés
Biologie moléculaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Principe de prise en charge	Diazoxide Somatostatine	Régime Éviction du jeûne	Éviction du jeûne	Régime spécifique Supplémentation en carnitine	Éviction du jeûne long (jusqu'à 5 ans)

Note : - : sans particularité, + : augmenté, +/- : présence ou augmentation possible, 0 : absence inadaptée. CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatiques, CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires.

L'hypoglycémie cétotique n'est pas une MM à proprement parler, mais la conséquence d'une dysrégulation des voies de dégradation des acides gras et des corps cétoniques. Elle est une cause fréquente d'hypoglycémie de jeûne long chez l'enfant, par mauvaise adaptation au jeûne. Elle se corrige généralement avec la croissance. Le bilan métabolique et endocrinien est sans particularité.

Tableau III : Tableaux cliniques associés à une hypoglycémie et bilan biologique étiologique.

gique comprend également une hypertriglycéridémie et une hyperuricémie [19].

>>> Les hypoglycémies de jeûne long

Lors d'un jeûne, la glycémie est maintenue grâce au processus de néoglucogénèse qui est réalisé à partir de substrats issus de la protéolyse pendant que le métabolisme énergétique est assumé grâce aux acides gras et à la cétoxygénèse. Ces processus sont sous la dépendance de stimulations endocriniennes (GH, cortisol, catécholamines).

La cause la plus fréquente dans ce cadre est l'hypoglycémie cétotique qui survient chez un nourrisson qui ne mange plus en raison d'une gastroentérite, par exemple. Cette hypoglycémie est liée à une difficulté d'adaptation au jeûne et non à une MM.

Dans les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras, l'absence de possibilité de synthèse des corps cétoniques est évocatrice du diagnostic. En raison de la dysfonction énergétique associée, le risque de défaillance cardiaque et musculaire, comme expliqué plus haut, peuvent engager le pronostic vital du patient. Le profil d'acylcarnitines sera l'élément clé du diagnostic [7].

Les anomalies de la néoglucogénèse sont des déficits qui rendent impossible la synthèse de glucose à partir de l'alanine issue de la protéolyse. Les patients vont présenter des hypoglycémies profondes associées à une acidose lactique et à une cétose [20]. Un pic de glycéril sur la chromatographie des acides organiques urinaires peut être évocateur.

7. Les autres signes

Il n'est pas possible de décrire toutes les situations cliniques d'origine métabolique, mais retenons que tous les organes peuvent être touchés et que des cheveux anormaux (maladies de Menkes) ou une atteinte vésiculo-bulleuse (porphyrie) peuvent révéler une MM. Il faudra donc

être curieux devant toute atypie clinique ou biologique afin de ne pas passer à côté d'une pathologie que l'on ne connaît pas car, bien évidemment, on ne peut pas toutes les connaître !

■ Conclusion

L'ensemble des organes peut présenter un dysfonctionnement secondaire à une erreur innée du métabolisme. Devant une symptomatologie urgente, il faudra savoir dépister les caractéristiques inhabituelles cliniques et/ou biologiques qui doivent faire évoquer une maladie métabolique. Il faudra savoir prescrire les examens de débrouillage et demander avis aux centres spécialisés dès que ce type de maladie est suspecté. Ces diagnostics sont d'autant plus importants que des traitements spécifiques efficaces existent pour un grand nombre d'entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. DeLONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Classification des maladies héréditaires du métabolisme, in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Éd. Paris : Springer, 2013, p. 1-14.
2. DeLONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Classification des maladies héréditaires du métabolisme, in *Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme*, Éd. Paris : Springer, 2013, p. 35-57.
3. HÄBERLE J, BURLINA A, CHAKRAPANI A *et al.* Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*, 2019;42:1192-1230.
4. BAUMGARTNER MR, HORSTER F, DIONISI-VICI C *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*, 2014;9:130.
5. RAMANTANI G, SCHMITT B, PLECKO B *et al.* Neonatal Seizures-Are We there Yet? *Neuropediatrics*, 2019;50:280-293.
6. BIGOT A, BRUNAULT P, LAVIGNE C *et al.* Psychiatric adult-onset of urea cycle disorders: A case-series. *Mol Genet Metab Rep*, 2017;12:103-109.
7. KNOTTNERUS SJG, BLEEKER JC, WUST RCI *et al.* Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018;19:93-106.
8. KOHLER L, PUERTOLLANO R, RABEN N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*, 2018;15:928-942.
9. KISHNANI PS, AUSTIN SL, ARN P *et al.* Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*, 2010;12:446-463.
10. MARIN-VALENCIA I, ROE CR, PASCUAL JM. Pyruvate carboxylase deficiency: mechanisms, mimics and anaplerosis. *Mol Genet Metab*, 2010;101:9-17.
11. RAHMAN S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*, 2020;287:609-633.
12. J. ROUSSEL, LABARTHE F, THIREAU J *et al.* Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2016;13:165-174.
13. BÉRAT CM *et al.* Clinical and biological characterization of 20 patients with TANGO2 deficiency indicates novel triggers of metabolic crises and no primary energetic defect. *J Inherit Metab Dis*, 2021;44:415-425.
14. MICHOT C *et al.* LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. *Hum Mutat*, 2010;31:e1564-1573.
15. FELDMAN AG, WHITTINGTON PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*, 2013;3:313-320.
16. DEMIRBAS D, COELHO AI, RUBIO-GOZALBO ME *et al.* Hereditary galactosemia. *Metabolism*, 2018;83:188-196.
17. CHINSKY JM, SINGH R, FICICIOGLU C *et al.* Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*, 2017;19.
18. ROSENFELD E, GANGULY A, DE LEON D. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019;181:682-692.
19. KISHNANI PS, AUSTIN JE, ABDENUR P *et al.* Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 2014;16:e1.
20. LEBIGOT E, BRASSIER M, ZATER D *et al.* Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*, 2015;38:881-887.

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

I Analyse bibliographique

Impact des facteurs périnataux et des expositions durant les 1 000 premiers jours sur les structures vasculaires des fœtus, nourrissons, enfants et adolescents

VARLEY B, NASIR RF, SKILTON MR *et al.* Early life determinants of vascular structure in fetuses, infants, children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*, 2023;252:101-110.

Certains facteurs périnataux et expositions durant les 1 000 premiers jours augmenteraient le risque cardiovasculaire (CV) plus tard dans la vie. L'athérosclérose est un processus qui commence dès la période fœtale avec la formation de lésions de l'intima des parois artérielles. La mesure de l'épaisseur de l'intima-média par échographie est un examen non invasif réalisé au niveau de l'artère carotide. Cependant, la mesure de l'épaisseur de l'intima-media de l'aorte abdominale (IMAO) pourrait être un marqueur plus sensible chez l'enfant et l'adolescent car les changements structuraux de l'aorte apparaissent plus précocement que ceux de la carotide.

Le but de ce travail était d'effectuer une revue systématique et une méta-analyse recherchant les facteurs de risque au cours des 1 000 premiers jours de vie associés à une épaisseur de l'IMAO plus importante dans l'enfance et à l'adolescence.

Les articles ont été recherchés à partir de moteurs de recherche (MEDLINE, Embase, AMED, etc.) de la création jusqu'à juillet 2021. Les études éligibles étaient celles relatant la mesure de l'épaisseur de l'IMAO dans un groupe exposé par rapport à un groupe contrôle, réalisées chez des fœtus, enfants ou adolescents de moins de 20 ans. Ces études étaient de type observationnel, suivi de cohorte, cas-contrôle et transversales. L'exposition était limitée de la conception à l'âge de 2 ans. Les données étaient extraites par un *reviewer* et validées par un second.

Au total, 8 657 articles ont été identifiés, 34 étaient éligibles dans la méta-analyse. L'âge des participants lors de la mesure de l'épaisseur de l'IMAO s'échelonnait de 22,9 semaines de gestation à 10,9 ans. Toutes les études étaient réalisées à l'hôpital, les patients contrôles étaient appariés sur l'âge et le sexe. Les facteurs associés à une épaisseur plus importante de l'IMAO dans la méta-analyse étaient : un enfant petit pour l'âge gestationnel dans quatorze études, avec une différence moyenne de 0,082 mm (IC95 % : 0,051-0,112 ; $p < 0,001$), un RCIU dans six études avec une différence moyenne de 0,198 mm (IC95 % : 0,088-0,309 ; $p < 0,001$), une prééclampsie dans deux études avec une différence moyenne de 0,038 mm (IC95 % : 0,024-0,051 ; $p < 0,001$) et un nouveau-né grand pour l'âge avec une différence moyenne de 0,089 (IC95 % : 0,043-0,136 ; $p < 0,001$). Étudiés dans un seul travail, le tabagisme, l'obésité maternelle, une conception par FIV, l'HTA tardive et

un déficit en vitamine D pendant la grossesse était associés à une épaisseur plus importante de l'IMAO. La proportion de masse grasse du nouveau-né et l'existence d'une chorioamnionite n'étaient pas associées à des modifications de la structure artérielle. Dans les modèles de régression, l'âge maternel élevé ($p < 0,001$), un tabagisme important ($p = 0,04$) et un petit poids pour l'âge gestationnel ($p < 0,001$) étaient associés à une plus grande différence de l'épaisseur de l'IMAO chez les prématurés que chez les contrôles.

Cette méta-analyse met en évidence que certains facteurs, comme un enfant petit pour l'âge gestationnel, un retard de croissance intra-utérin, une prééclampsie et un nouveau-né grand pour l'âge gestationnel, sont associés à une augmentation de l'épaisseur IMAO. Ainsi un suivi régulier de ces patients est nécessaire au niveau CV pour mettre en place des mesures préventives.

Traitement des œsophagites à éosinophiles des jeunes adultes et adolescents par dupilumab

DELLON ES, ROTENBERG ME, COLLINS MH *et al.* Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*, 2022;387:2317-2330.

Les œsophagites à éosinophiles sont des pathologies chroniques, impliquant une inflammation de type 2, dont la prévalence et l'incidence augmentent actuellement dans la population pédiatrique et chez l'adulte jeune. Devant une dysphagie, le diagnostic est fait par l'analyse histologique de biopsies de l'œsophage, réalisées lors d'une endoscopie digestive haute, retrouvant plus de quinze éosinophiles par champ à fort grossissement. Les traitements standards sont les inhibiteurs de la pompe à protons, un régime d'éviction d'éventuels aliments en cause et des corticoïdes déglutis ; cependant, la réponse aux traitements est variable et certains patients font des rechutes fréquentes. Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui bloque une partie du récepteur commun de l'IL 4 et IL 13, cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2. Ce traitement est déjà utilisé dans le traitement de la dermatite atopique, l'asthme, les rhinosinusites chroniques avec polypes.

Le but de cet essai de phase 3 était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du dupilumab à la dose de 300 mg hebdomadaire ou toutes les deux semaines par rapport à un placebo chez des patients de plus de 12 ans.

Les patients étaient randomisés selon leur âge, en double aveugle, en deux parties pour recevoir en sous-cutané selon un ratio 1 : 1 du dupilumab toutes les semaines ou un placebo pendant 24 semaines (partie A), soit selon un ratio 1 : 1 : 1 du



BILLET DU MOIS



13 DÉCEMBRE 2022

Et les hivers passeront...

1983. Quarante ans déjà. Premier recueil épidémique des bronchiolites aiguës du nourrisson en région parisienne. Objectifs: faciliter l'organisation et les ressources d'accueil à prévoir pour les enfants atteints... Chacune des années suivantes se dessineront des courbes épidémiques à peu près similaires.



9 NOVEMBRE 2022

La maladie et la personne. Histoire d'une rencontre



4 OCTOBRE 2022

Points de suspension



11 MAI 2022

J'y pense tout le temps



8 AVRIL 2022

À la recherche des enfants perdus - Aux enfants d'Ukraine et à leurs familles



ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

25 JANVIER 2023

Traitement par sémaglutide des adolescents obèses



ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

24 JANVIER 2023

Association entre l'exposition précoce aux écrans et le développement cognitif et

