

Le billet de A. Bourrillon

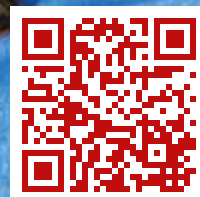
**Les épidémies respiratoires
au cours de la première année de vie**

Thérapie protéique et mucoviscidose

**Retentissement cognitif de l'usage des écrans
chez l'enfant**

Hypersensibilité au blé

Instabilité vésicale : où en est-on ?



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est éditée 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

Mars 2023

n° 265

BILLET DU MOIS

- 3** Reconnaître ses erreurs
A. Bourrillon

REVUES GÉNÉRALES

- 4** Les épidémies respiratoires au cours de la première année de vie
J. Brouard
- 9** Thérapie protéique et mucoviscidose: un formidable espoir pour de nombreux patients
P. Foucaud
- 16** Retentissement cognitif de l'usage des écrans chez l'enfant: existe-t-il vraiment des données objectives?
C. Jousset
- 22** Hypersensibilité au blé: quand l'évoquer et quelle prise en charge?
J. Lemale
- 26** Instabilité vésicale: où en est-on?
H. Dahdouh, C. Dossier

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 34** Caractéristiques des accidents domestiques mortels par empoisonnement chez les nourrissons et les jeunes enfants aux États-Unis

Estimation de la proportion d'enfants et adolescents présentant un trouble du comportement alimentaire
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 15.

Image de couverture
© Volodymyr TVERDOKHLIB@shutterstock.com



Billet du mois

Reconnaître ses erreurs



A. BOURRILLON

Un médecin généraliste de campagne à la retraite m'avait confié avec humilité, que le moment était venu pour lui d'analyser les erreurs de diagnostics cliniques pédiatriques qu'il avait pu commettre au cours de sa carrière.

Je lui ai répondu, face à cet aveu dont il éprouvait de la culpabilité, que l'apprentissage par les erreurs faisait preuve de son efficacité pédagogique. De nombreux enseignants et experts en formation médicale ont pu y recourir, l'essentiel étant de faire comprendre les causes de leurs erreurs aux participants jusqu'à les conduire, dans les meilleurs des cas, à ce qu'ils puissent les corriger eux-mêmes.

Les réponses que ce médecin attendait de moi s'étaient inscrites dans un climat de confiance qui nous avait permis d'admettre que nos erreurs passées avaient été d'une grande utilité pour la construction de nos savoirs.

L'expérience n'est-elle pas aussi, selon les bons mots d'Oscar Wilde, le nom que chacun donne à ses propres erreurs ?

Nous étions aussi en accord à propos de l'opinion selon laquelle les capacités d'un bon diagnostic s'expriment encore trop souvent à partir du "déjà vu" alors que l'expérience, au contraire, est la vertu qui, à partir de l'analyse des symptômes et des signes, sait guetter des informations inhabituelles ou discordantes. Elle est la compétence qui refuse de considérer que toutes les anomalies cliniques observées ne doivent pas être considérées dans l'immédiat comme aussi claires que l'on serait tenté de le vouloir. Et c'est faire preuve paradoxalement d'expérience que de s'attarder à en comprendre les raisons.

Nous nous sommes trouvés enfin d'accord pour admettre que, si les connaissances et l'expérience sont les fondements de l'art d'un bon diagnostic clinique, un excès de confiance dans leurs vertus serait au risque de renouveler les mêmes erreurs... avec une confiance accrue.

Ce qui serait une faute !

I Revues générales

Les épidémies respiratoires au cours de la première année de vie

RÉSUMÉ : Les maladies infectieuses respiratoires occupent une grande partie de l'activité pédiatrique. Les investigations microbiologiques sont nécessaires mais il est impossible de corrélérer une expression clinique à un germe. Un germe identique, bactérie ou virus, peut, selon l'hôte, avoir une expression paucisymptomatique, induire une maladie de gravité variable, voire rester asymptomatique. De même, deux germes différents peuvent induire une même sémiologie clinique, radiologique ou biologique.

Les biais épidémiologiques sont nombreux et, en premier lieu, une surreprésentation des études hospitalières au détriment des études en soins primaires qui, quantitativement, prennent en charge la grande majorité des enfants.

L'identification microbienne est essentielle, y compris au plus près du patient en temps réel, orientant les prises en charge en limitant l'utilisation des antibiotiques, donc l'acquisition d'antibiorésistance. Il est nécessaire de soutenir l'application de mesures préventives et, en premier lieu, la vaccination, voire une immunoprophylaxie ciblée.



J. BROUARD

Service de Pédiatrie médicale, CHU de CAEN.
UMR U1311 DYNAMICURE, Normandie université,
CAEN-ROUEN.

Lors d'une infection aiguë des voies respiratoires de l'enfant, la détermination de l'agent causal reste difficile, voire non effectuée, mais la pathophysiologie de l'atteinte diffère selon la nature virale et/ou bactérienne. On distingue classiquement les infections respiratoires en fonction de la localisation anatomique : hautes sus-glottiques (rhinite, angine, otite, sinusite, laryngite) et basses des voies aériennes sous-glottiques (trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumopathie, pleuro-pneumopathie). Ce découpage anatomique peut cependant être discordant avec l'expression multifocale d'une agression microbienne en raison de l'unicité physiopathologique de la muqueuse respiratoire (interface barrière épithéliale et immunitaire identique du cavum aux bronchioles).

Les études publiées sont souvent biaisées par un recrutement hospitalier (sur-représentation des atteintes respi-

ratoires basses et graves), elles restent aussi imprécises quant à la sémiologie clinique et radiologique. De plus, la taille et l'âge de la population étudiée, la durée du recueil des données et les saisons (épidémies), les pays (conditions socio-économiques et politique vaccinale), les moyens techniques développés (exhaustivité respective de la recherche virologique et bactériologique) et surtout la nature des prélèvements analysés (aspiration ou écouvillon nasopharyngé, sécrétion bronchique avec ou sans expectoration induite, lavage broncho-alvéolaire, sanguins, etc.) rendent difficiles la synthèse des résultats publiés et leur généralisation à la population générale.

La pandémie liée au SARS-CoV2 a mis en exergue la nécessité nationale d'une surveillance intégrée des infections respiratoires aiguës, répondant aux recommandations internationales et permettant une vision globale avec des données de qualité et surtout une réac-

tivité opérationnelle, voire prédictive. Cela nécessite un renforcement des liens entre les acteurs de la surveillance, les équipes de recherche, l'intégration de nouvelles approches (réseaux sociaux, relevé d'absentéisme y compris scolaire, réseau national ambulatoire pédiatrique tel PARI, etc.). Schématiquement, les chiffres nationaux sont collectés en soins primaires par le réseau Sentinelles et SOS Médecins, pour les hôpitaux par le réseau OSCOUR (93 % des services d'urgences) et PMSI, ainsi que par la centralisation des données de laboratoires microbiologiques (Centres nationaux de référence des infections respiratoires, réseau des laboratoires hospitaliers RENAL, etc.). Pour le praticien, ces données sont rétroactives, analysées et font l'objet d'une évaluation des tendances dans la perspective de la rédaction du bulletin hebdomadaire de Santé publique France (SpF).

Les infections des voies respiratoires basses (IRB) sont estimées à 30 % de l'ensemble des maladies respiratoires aiguës et les pneumopathies représenteraient 5 % des IRB. En Europe, 3 à 18 % des admissions dans les services hospitaliers sont dues aux IRB ; sur une cohorte de près de 7 000 enfants, la fréquence des infections respiratoires basses se situait globalement à 134/1 000 enfants et à 240/1 000 chez les nourrissons de moins d'1 an [1]. L'incidence annuelle des pneumopathies communautaires oscille entre 36 à 40 épisodes/1 000 enfants avant l'âge de 5 ans [2].

Cas particulier de la période néonatale

La pneumonie néonatale précoce est l'expression d'un sepsis néonatal qui se manifeste à la naissance ou aux premières heures de vie. La pneumonie néonatale de début tardif se développe le plus souvent chez les nourrissons hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux, surtout s'ils nécessitent une intubation endotrachéale prolongée.

Ces pneumopathies sont bactériennes, elles comprennent les cocci à Gram positif (streptocoques des groupes A et B, *Staphylococcus aureus*...) et les bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*...). Au cours de l'accouchement, le nouveau-né peut, lors de sa traversée de la filière génitale maternelle, être exposé au *Chlamydiae trachomatis* puis développer une pneumonie entre 2 et 18 semaines avec, en l'absence d'une antibiothérapie adaptée (macrolides), une grande détresse respiratoire.

Cette période néonatale semble dominée par les infections bactériennes de transmission materno-fœtale ou nosocomiale, donc peu en lien avec les épidémies hivernales communautaires. Il existe cependant une sous-estimation certaine de la morbidité liée aux infections virales à tropisme respiratoire au cours de cette période [3].

Épidémiologie bactérienne chez le nourrisson hors période néonatale

Au niveau mondial, les pneumonies restent la première cause de décès médical chez l'enfant de moins de 5 ans. L'OMS et l'UNICEF estiment que la pneumonie est la maladie la plus meurtrière chez l'enfant, elle fait plus de victimes que le SIDA, le paludisme et la rougeole réunis, majoritairement dans les pays du Sud-Est asiatique et d'Afrique où 80 % de ces décès surviennent chez l'enfant de moins de 2 ans [4].

On estime qu'au moins un tiers des cas de pneumonie pourrait être évité grâce à la vaccination [5]. Avant la disponibilité des vaccins conjugués (polysaccharides capsulaires associés à une protéine de conjugaison), le *Streptococcus pneumoniae* (Sp), première cause des pneumonies bactériennes, représentait entre 27 et 44 % des causes de pneumonies communautaires de l'enfant [6] et l'*Haemophilus influenzae* (Hi) en était

la deuxième cause [7]. Ces atteintes bactériennes suivent les fluctuations épidémiques virales, la sévérité d'une infection à VRS ou à *influenzae* est corrélée à la codétection d'un Hi ou d'un Sp [8].

La fréquence des complications bactériennes a été largement réduite grâce aux vaccins conjugués Hi et Sp et au vaccin anti-grippal [9]. Les données de l'étude "*Etiology of pneumonia in the community study*" estimant le poids des hospitalisations par pneumonies communautaires aux États-Unis a permis d'identifier un agent causal chez 81 % des 2 222 enfants inclus dans l'essai [10]. Le Sp était retrouvé chez les enfants de moins de 5 ans dans 3 % des prélèvements. Une comparaison avec les résultats d'une étude conduite entre 1999 et 2000, et réalisée avant l'ère vaccinale, révèle que le Sp était retrouvé chez 44 % des patients. La vaccination par le PCV7 dès l'année 2000 puis par le PCV13 dès 2010 permet d'expliquer ces résultats et confirme l'impact de ces vaccins. Ces modifications épidémiologiques sont à prendre en compte avant l'initiation d'une antibiothérapie avec un recours aux molécules à action antitoxinique en raison de l'augmentation de la part respective des pleuropneumopathies dues aux *S. aureus* et *S. pyogene*. Une veille microbiologique constante est nécessaire pour évaluer l'implantation de sérotypes Sp non vaccinaux, en vue d'un élargissement des valences vaccinales antipneumococciques. Quelques interrogations se dessinent également avec l'émergence d'Hi non typables.

Un signalement a été émis en automne 2022 d'un nombre anormalement élevé de cas pédiatriques d'infections invasives à streptocoques du groupe A (SGA) dans différentes régions en France. Cette situation fut similaire au Royaume-Uni avec une prédominance du génotype emm1 et une forte proportion de coinfections avec un virus respiratoire, comme en France où l'identification virale anté-

Revue générale

rière est évaluée à 50 %. Cette recrudescence pourrait résulter d'un rebond secondaire à la levée des mesures barrières chez des enfants dont le système immunitaire n'a pas été au contact avec les souches de SGA qui circulent habituellement en collectivité.

Épidémiologie virale lors des infections des voies respiratoires basses du nourrisson

Plus l'enfant est jeune, plus les difficultés diagnostiques sont importantes pour différencier trachéites, bronchites, bronchiolites, pneumopathies. Les techniques conventionnelles virologiques appliquées lors des IRB ont révélé, avant l'âge d'1 an, la prévalence du virus respiratoire syncytial (VRS) puis des virus *influenza*, *parainfluenza* (VPI), adénovirus [11].

Les études épidémiologiques des bronchiolites du nourrisson sont nombreuses et les prévalences virales se sont modifiées au cours du temps avec la généralisation des techniques de biologie moléculaire. L'identification virale est passée de 30 % à 90 % en 20 ans avec la mise en évidence des rhinovirus et de virus émergents tels métapneumovirus (hMPV), coronavirus non-SARS (HCoV), bocavirus. Deux études prospectives françaises ont précisé ces chiffres. L'une est une étude monocentrique portant sur plus de 1 000 enfants de moins de 2 ans présentant une infection respiratoire basse consultant aux urgences qui retrouve plus de 80 % d'identification virale (VRS : 34 %, rhinovirus : 24 %, HCoV non-SARS : 10 %, grippe : 8 %), le VRS restant le pourvoyeur essentiel des hospitalisations [12]. La deuxième étude, multicentrique, portant sur une population de nourrissons de moins d'1 an consultant aux urgences hospitalières pour une première bronchiolite modérée à sévère, retrouve, à partir de l'analyse de plus de 700 prélèvements, 98 % de positivité pour au moins un

virus. Une codétection virale est relevée dans la moitié des prélèvements avec la prédominance VRS/rhinovirus [13].

Avec ces techniques d'amplification génique, d'autres équipes par le monde confirment cette large prépondérance virale, avec cependant une distribution différente microbienne, en partie due à des phénotypes cliniques différents et aux épidémies régionales éventuelles, notamment grippales [14]. Au total, les coupables principaux étaient, avant 2020, le VRS, les rhinovirus auxquels s'est rajouté aux HCoV non-SARS, le SARS-CoV-2. Les virus VPI ciblent surtout les voies respiratoires supérieures dont le VPI3, grand pourvoyeur de laryngites aiguës.

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué la morbidité et mortalité associées au VRS. Il est acquis que 100 % des nourrissons rencontreront avant l'âge de 2 ans ce virus. Ils constitueraient donc une indication potentielle d'une immunoprophylaxie passive et/ou vaccinale. Une analyse systématique de 481 études validées chez les nourrissons âgés de 0 à 6 mois a estimé, pour l'année 2019, le fardeau mondial à : – 6,6 millions épisodes d'infections respiratoires inférieures aiguës associées au

POINTS FORTS

- Les bronchopneumopathies du nourrisson sont essentiellement virales.
- Les infections virales font le lit des infections bactériennes. Vacciner contre certains virus protège de complications microbiennes, vacciner contre certaines bactéries protège le poumon lors d'atteintes virales.
- Les nouvelles techniques moléculaires microbiologiques permettent la mise en évidence d'un pathogène dans 80, voire 90 % des prélèvements respiratoires. Leur impact sur la décision médicale en pratique ambulatoire reste à préciser.
- Au diagnostic positif d'infection aiguë des voies aériennes doit s'associer l'évaluation de sa sévérité.

VRS (intervalle d'incertitude 4,6-9,7 millions);

– 1,4 million d'hospitalisations pour infections respiratoires inférieures aiguës associées au VRS (1-2 millions);
– 13 300 décès à l'hôpital associés à une infection aiguë des voies respiratoires inférieures (6 800-28 100);
– 45 700 décès globaux attribuables au VRS (38 400-55 900) [15]. La part attribuable des décès liés au VRS d'enfants âgés de 28 jours à 6 mois était évaluée à 3,6 % (3-4,4).

Plus de 95 % des épisodes d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures associées au VRS, et plus de 97 % des décès attribuables au VRS dans toutes les tranches d'âge, se sont produits dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Pour la France, l'étude Bronchiopic, à partir des données hospitalières entre 2010 et 2018, a permis de préciser le fardeau VRS avant l'épidémie de COVID-19 [16]. En moyenne, 50 000 hospitalisations associées au VRS ont été rapportées chaque saison, dont 69 % chez des enfants de moins d'1 an qui représentent de 22 à 28 % de toutes les hospitalisations pendant la saison épidémique. Cette étude pointe que 87 % des enfants hospitalisés étaient des bébés nés à terme, par ail-

leurs en bonne santé. *In fine*, la charge hospitalière durant les épidémies hivernales est portée par la population sans facteurs de risque mais, même si ces derniers sont prédictifs de gravité, ils ne concernent que quelques pourcents de la population. Les nouveau-nés de moins de 3 mois nécessitaient plus souvent un passage en réanimation, avec un taux médian d'admission de 7 % des cas. Le mois de naissance influence également le risque d'hospitalisation puisque les enfants nés entre septembre et novembre étaient plus fréquemment hospitalisés.

Une analyse systématique de 14 études vs placebo vient d'être publiée portant sur la prévention des atteintes dues au VRS par l'utilisation des anticorps monoclonaux [17]. Avec 18 042 inclusions et un âge médian de 3,99 mois à l'entrée dans l'étude (interquartile 3,25-6,58 mois), le nirsevimab, le palivizumab et le motavizumab ont été associés à une réduction significative des infections liées au VRS pour 1 000 sujets respectivement pour le nirsevimab : -123 (IC95 % : -138 à -100), le palivizumab : -108 (IC95 % : -127 à -82) et le motavizumab : -136 (IC95 % : -146 à -125). Pour les hospitalisations liées au VRS, il existe, pour 1 000 sujets, une réduction significative respectivement avec le nirsevimab : -54 (IC95 % : -64 à -38), le palivizumab : -39 (IC95 % : -48 à -28) et le motavizumab : -48 (IC95 % : -58 à -33).

La forte morbi-mortalité de la grippe est reconnue chez les seniors mais la prise de conscience d'un lourd fardeau chez l'enfant est faible. Pourtant, les données hebdomadaires déclinées en fonction de l'âge de SpF sont éloquentes. La vaccination antigrippale est possible dès l'âge de 6 mois et prise en charge par l'Assurance-Maladie pour ceux à risque d'une forme sévère. En 2023, l'HAS a fort opportunément publié une mise à jour des connaissances aboutissant à la recommandation de vacciner tous les enfants de plus de 2 ans à l'ins-

tar de nombreux pays européens ou américains, y compris sans facteur de risque [18].

Une surreprésentation des enfants existe lors de consultations de ville liées à la grippe (9 % vs 2 % sur l'ensemble de la population française), de recours aux urgences (14 % vs 2 %), d'hospitalisations (16 % vs 2 %). Par ailleurs, il existe une sous-évaluation de ces chiffres par les prises en charge extra-sanitaires non traçables et les formes non respiratoires à cet âge (convulsions, otite moyenne aiguë...). Cette vaccination permet de limiter le risque de transmission de la grippe d'un enfant à son entourage familial [19]. Rappelons la recommandation de la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes qui, non seulement les protège des formes graves de grippe, mais permet grâce à la transmission transplacentaire des anticorps une protection des nourrissons durant leurs premiers mois.

Les nourrissons sont très sensibles à tous les virus ARN ayant un tropisme respiratoire. L'irruption du SARS-CoV-2 début 2020 ne semblait pas le confirmer, puis une nouvelle entité inflammatoire systémique (PIMS) fut signalée chez certains enfants ayant contracté auparavant une infection à SARS-CoV-2. Par la suite, les variants de la souche originelle sont apparus, devenant à tour à tour prédominants et aboutissant début 2022 à l'ère Omicron. SpF a régulièrement tracé l'évolution de ces vagues épidémiques objectivant une modification de l'épidémiologie avec une explosion des cas pédiatriques, dont des bronchiolites. 2/3 des enfants hospitalisés n'avaient aucune condition médicale sous-jacente, ceux âgés de moins de 6 mois représentaient 44 % des hospitalisations avec une gravité de l'atteinte respiratoire lors de codétection d'un rhinovirus [20]. Les nourrissons ayant des facteurs de risque, les mêmes que ceux de la grippe par ailleurs, doivent bénéficier du vaccin anti-COVID, ils sont éligibles dès l'âge de 6 mois.

Que nous a appris la pandémie liée au SARS-CoV-2 ?

La pandémie de SARS-CoV-2 a conduit l'application d'interventions non pharmacologiques (NPI : lavage des mains, distanciation/confinement, masque, aération...). Trois constatations sont à retenir :

1. Leur stricte application est efficace en lien avec la transmission commune à tous les virus à tropisme respiratoire [21], confirmée par l'absence de l'épidémie hivernale 2020-2021 à VRS et *influenzae* même si les rhinovirus et adénovirus, virus non enveloppés, ont été peu sensibles à ces mesures [22].

2. Les infections invasives à méningocoques et à pneumocoques ont parallèlement diminué alors que la couverture vaccinale pédiatrique n'était pas optimale. Deux études éclairent ce paradoxe en soulignant les interactions virus-bactéries et la diminution des infections invasives pneumococciques ne sont pas secondaires à l'efficacité des NPI sur la diffusion bactérienne mais le résultat de la diminution des infections à VRS et *influenza*. En effet, les données épidémiologiques sur le portage nasopharyngé de Sp et la diversité de leurs sérotypes n'ont pas ou peu varié [23-24].

3. Lors de la levée des NPI ont émergé le concept de dette immunitaire (*immunity debt*) et la notion de lacune immunitaire (*immunity gap*) [25]. La très forte triple épidémie virale pédiatrique 2022-2023 serait la conséquence des infections microbiennes qui ne seraient pas survenues en 2020-2021, d'où l'hypothèse d'un système immunitaire inné et adaptatif pas assez sollicité durant une année. Mais, pour les nourrissons, il est inexact de considérer l'année 2021 comme "blanche" vis-à-vis du VRS ; ce fût une année certes, particulière, avec trois pics consécutifs, chacun moins intense et survenant à des périodes "anormales" (printemps, été, décembre-janvier), mais elles furent probablement cumulative-

Revue générale

ment comparables à certaines années prépandémiques. Il manque encore des preuves scientifiques sur les anomalies de l'immunité innée et adaptative, conséquence d'une absence de stimulation permanente à certains pathogènes environnementaux, même si les théories hygiénistes sont en faveur.

Conclusion

Nous n'avons pas abordé la notion du microbiome respiratoire, cependant le dogme de stérilité des voies respiratoires basses a vécu. Mais évaluer le poids des stimulations microbiennes minimales, nécessaires pour un bon développement immunitaire reste, pour l'instant, impossible à quantifier, l'amélioration de nos modes de vie ne s'est pas accompagnée d'une explosion de maladies infectieuses. Au total, il ne faudrait en rien réduire nos efforts, afin de limiter la diffusion et la transmission virale, en empêchant l'application de mesures NPI de bon sens lors des épidémies hivernales et la prévention immunitaire.

BIBLIOGRAPHIE

- GLEZEN PW, DENNY FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med*, 1973;288:498-504.
- MURPHY TF, HENDERSON FW, CLYDE WA Jr *et al*. Pneumonia : an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol*, 1981;113:12-21.
- ZACHARIE S, VABRET A, GUILLOIS B *et al*. Rhinovirus : des pathogènes sous-estimés chez les patients en période néonatale. *Arch Pédiatr*, 2017;24:825-832.
- World Health Organization. La pneumonie de l'enfant : un fléau oublié. Accès <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789280>.
- WALKER CLF, RUDAN I, LIU L *et al*. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*, 2013;381:1405-1416.
- RANGANATHAN SC, SONNAPPA S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin North Am*, 2009;56:135-156.
- PELTOLA H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century : Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol. Rev*, 2000;13:302-317.
- DIAZ-DIAZ A, BUNSOW E, GARCIA-MAURINO C *et al*. Nasopharyngeal codetection of haemophilus influenzae and streptococcus pneumoniae shapes respiratory syncytial virus disease outcomes in children. *J Infect Dis*, 2022;225:912-923.
- GRIJALVA CG, ZHU Y, WILLIAMS DJ *et al*. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA*, 2015;314: 1488-1497.
- JAIN S, WILLIAMS DJ, ARNOLD SR *et al*. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*, 2015;372: 835-845.
- FREYMUTH F, VABRET A, DINA J *et al*. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pédiatr*, 2010;17:1192-1201.
- LAURENT C, DUGUÉ AE, BROUARD J *et al*. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31:827-831.
- PETAT H, GAJDOS V, ANGOULVANT F *et al*. High frequency of viral co-detections in acute bronchiolitis. *Viruses*, 2021;13:990.
- HENRICKSON KJ, HOOVER S, KEHL KS *et al*. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23:S11-18.
- LI Y, WANG X, BLAU DM *et al*. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022;399:2047-2064.
- DEMONT C, PETRICA N, BARDOULAT I *et al*. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*, 2021;21:730.
- SUN M, LAI H, NA F *et al*. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2023;6:e230023.
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/revision_de_la_strategie_de_vaccination_contre_la_grippe_saisonniere_vaccination_chez_les_enfants_sans_comorbidite_argumenta.pdf
- GOLDMANN DA. Transmission of viral respiratory infections in the home. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:S97-102.
- MARKS KJ, WHITAKER M, AGATHIS NT *et al*. Hospitalization of infants and children aged 0-4 years with laboratory-confirmed COVID-19. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022;71:429-436.
- GOLDMANN DA. Transmission of viral respiratory infections in the home. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:S97-102.
- RANKIN DA, SPIEKER AJ, PEREZ A *et al*. Circulation of rhinoviruses and/or enteroviruses in pediatric patients with acute respiratory illness before and during the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*, 2023;6:e2254909.
- RYBAK A, LEVY C, ANGOULVANT F *et al*. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open*, 2022;5:e2218959.
- DANINO D, BENSHIMOL S, VAN DER BEEK BA *et al*. Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*, 2022;75:e1154-e1164.
- COHEN R, ASHMAN M, TAHA MK *et al*. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*, 2021;51:418-423.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : ALK (board, congrès, essai clinique), AstraZeneca (orateur, essai clinique), GSK (orateur, congrès), MSD (réunion experts, orateur, congrès, essai clinique), Novartis (board, orateur, congrès), Sanofi (orateur, essai clinique).

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

■ Revues générales

Thérapie protéique et mucoviscidose : un formidable espoir pour de nombreux patients

RÉSUMÉ : La mucoviscidose est une maladie génétique incurable et mortelle affectant en France 7 500 patients. Les mutations du gène *CFTR* conduisent à la production d'un mucus déshydraté et visqueux qui altère les fonctions respiratoire et digestive. Le dépistage néonatal, les traitements symptomatiques, jusqu'à la greffe pulmonaire, ont permis d'en améliorer peu à peu le pronostic. Depuis une douzaine d'années ont été développés des modulateurs du canal *CFTR*. En 2021, l'association de deux correcteurs et d'un potentiateur (Kaftrio) a été commercialisée en France. Elle permet, avec un bon profil de sécurité, d'améliorer spectaculairement fonction respiratoire et qualité de vie chez les patients porteurs d'une ou deux mutations *F508del* (83 % en France), dès l'âge de 6 ans. Leur impact sur l'espérance de vie suscite beaucoup d'espoir. Malheureusement, tous les patients ne sont pas éligibles à cette médecine de précision.



P. FOUCAUD
Vice-président de l'association Vaincre la Mucoviscidose

Bien que rare, la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies monogéniques graves de l'enfant dans les populations indo-européennes. Elle affecte en France un individu pour 4 400 naissances. La gravité de la maladie tient en quelques chiffres clés, tirés du registre national de la mucoviscidose : l'âge médian des 7 500 patients est de 23 ans, 62 % sont âgés de plus de 18 ans, et 960 d'entre eux ont bénéficié d'une greffe bipulmonaire, parfois combinée à une greffe du foie, des reins, ou des îlots pancréatiques [1].

Sa transmission est autosomique récessive, due à des mutations sur le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), localisé sur le bras long du chromosome 7. Il code pour une protéine éponyme, située au pôle apical des cellules épithéliales de l'organisme (poumons, sinus, intestin, pancréas exocrine, voies biliaires, trac-

tus génital, glandes sudorales). Il s'agit d'un canal ionique transmembranaire qui permet une sortie active des ions chlorures et bicarbonates de la cellule vers la lumière. Dans les voies aériennes, elle régule également le canal sodium apical ENaC qui provoque une entrée active de Na⁺. Celle-ci est corrélée à une entrée d'eau dans la cellule, assurant une hydratation correcte de la phase sol périliculaire du mucus. Les altérations de la protéine *CFTR* conduisent à la production d'un mucus déshydraté et visqueux, affectant tous les organes dont l'épithélium est concerné. La mucoviscidose constitue, à ce titre, un modèle d'exocrinopathie, avec une atteinte prépondérante des poumons et du pancréas [2].

Le dépistage néonatal généralisé, mis en place en 2002, a constitué une étape décisive. Afin de garantir fiabilité du diagnostic et optimisation de la prise en charge pour tout nouveau-né dépisté, les centres

I Revues générales

de soins spécialisés ont été labélisés par le ministère de la Santé. C'est ainsi qu'ont été créés les Centres de ressources et de compétence pour la mucoviscidose, centres experts pluriprofessionnels au nombre de 47 (pédiatriques, mixtes et adultes), aujourd'hui coordonnés par le Centre national de référence et par la filière muco-CFTR, dans le cadre du plan national Maladies Rares.

Une maladie complexe, dont le pronostic est essentiellement lié à l'atteinte pulmonaire

Les manifestations bronchopulmonaires impactent lourdement la morbi-mortalité de la maladie. Obstruction, inflammation et infection sont à l'origine de la détérioration progressive du tissu pulmonaire. Certaines interactions micro-organismes/hôte conduisent à des infections chroniques, comme avec *Pseudomonas aeruginosa* qui finit par s'organiser en biofilm le long des parois bronchiques. Le déclin inexorable de la fonction respiratoire, mesuré par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), est d'environ 1 à 2 % par an. Des exacerbations respiratoires, le plus souvent d'origine infectieuse, viennent émailler l'évolution.

Les traitements à visée respiratoire, essentiellement symptomatiques jusqu'à l'avènement des modulateurs de CFTR, associent mesures barrières, vaccination antigrippale, kinésithérapie respiratoire, anti-inflammatoire, recours répétés à l'antibiothérapie orale et nébulisée, cures antibiotiques intra-veineuses séquentielles, nébulisations de fluidifiants bronchiques. Ils sont particulièrement contraignants, surtout lorsqu'ils doivent évoluer vers les supports nutritionnels sur gastrostomie, l'insulinothérapie, l'oxygénothérapie.

La greffe bipulmonaire s'adresse aux insuffisants respiratoires sévères en impasse thérapeutique. La procédure de super-urgence et la réhabilitation *ex vivo*

des greffons ont très sensiblement réduit les délais d'attente. À 1 an post-opératoire, la fonction respiratoire est restaurée pour de nombreux patients. Mais les manifestations de rejet chronique (des retransplantations sont possibles) et le surrisque de cancer constituent une menace à moyen ou long terme.

Globalement, la structuration organisationnelle du parcours de soins et les progrès du traitement symptomatique ont permis une amélioration du pronostic. L'âge médian au décès est passé de 28 à 33 ans entre 2010 et 2020. Mais les retombées psychologiques d'une maladie lourde, grave et complexe, le temps consacré quotidiennement aux soins (les patients voient leurs journées rythmées par la prise d'une vingtaine de médicaments) affectent la qualité de vie et dégradent souvent l'observance.

De la découverte du gène à la thérapie protéique

L'identification du gène *CFTR* et de sa mutation la plus fréquente F508del date de 1989 [3]. Plus de 2 100 variants du gène ont été caractérisés depuis, à l'origine d'un défaut quantitatif et/ou fonctionnel de la protéine. Ces mutations sont classées en six classes selon leur mécanisme moléculaire [4] :

- les mutations non-sens et certaines mutations d'épissage sont responsables d'une absence totale de protéine CFTR (classe I) ;
- les mutations faux-sens, comme la mutation majoritaire F508del (83 % des patients français sont homozygotes ou hétérozygotes composites), conduisent à la production d'une protéine mal conformée qui est détruite par le protéasome cellulaire et au mieux très faiblement exprimée au pôle apical de la cellule épithéliale (classe II).
- enfin, les mutations des classes III à VI produisent une protéine CFTR qui peut atteindre la surface apicale de la cellule épithéliale mais est peu fonctionnelle par divers mécanismes :

- diminution de la probabilité d'ouverture du canal (mutations dites *gating*, de classe III, dont la mutation *G551D*) ;
- diminution de la conductance ionique (classe IV) ;
- diminution de la densité des canaux CFTR (classe V) ;
- diminution du temps de résidence apicale des canaux CFTR (classe VI).

Les mutations de classes IV, V et VI sont généralement responsables de formes plus modérées de la maladie.

En pratique clinique, on regroupe ces six classes de défauts génétiques en quatre catégories :

- les mutations sans activité CFTR ;
- les mutations à activité CFTR minimales ;
- les mutations *gating* ;
- et les mutations résiduelles.

Les corrélations entre génotype et phénotype cliniques sont suffisamment dispersées pour ne pouvoir supporter un pronostic individuel.

D'autres facteurs interviennent : environnement (tabac, pollution...), gènes dits "modificateurs" notamment impliqués dans la réponse inflammatoire ou anti-infectieuse, observance du traitement, déterminants sociaux.

La découverte du gène et de son produit, à la fin des années 80, a permis un recentrage des travaux de recherche.

Dans un premier temps, il s'est agi de comprendre le rôle de la protéine CFTR, jusque-là inconnue. Très vite, la thérapie génique est apparue comme une hypothèse thérapeutique crédible. Sur lignées cellulaires respiratoires exprimant diverses mutations CFTR, la transfection par un vecteur adénoviral de la copie saine du gène codant a fait la preuve d'une restauration significative de la fonction CFTR. Le passage à l'étape clinique s'est fait sur des patients volontaires, le gène sain, toujours véhiculé par un adénovirus recombinant, étant administré par voie d'aérosol.

UN

DEUX

FINI !

Protégez les nourrissons tôt dans la vie
contre la gastro-entérite à rotavirus,
avec seulement 2 doses orales¹

Rotarix

Vaccin à rotavirus (vivant)

Suspension buvable en tube souple
(1,5 ml par dose)

+ de 390 millions de bébés
protégés dans le monde^{*}

+ de 18 ans d'expérience
dans + de 130 pays ayant une AMM^{*}

Immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. L'utilisation de Rotarix doit se baser sur les recommandations officielles.¹ **La vaccination par Rotarix est recommandée selon un schéma vaccinal à 2 doses (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. La HAS recommande que l'information sur le risque d'invaginations intestinales aiguës soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants à vacciner.² Remb. Séc. Soc. 65%. Agréé Collect. Liste I. Prix public : 58,45€ (hors honoraires de dispensation)

Avant de prescrire, veuillez consulter les recommandations vaccinales disponibles sur www.has-sante.fr.

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



Pour plus d'informations sur les invaginations intestinales aiguës, veuillez flasher ce QR code :



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

1. RCP Rotarix. 2. HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus - Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix et RotaTeq. 23 juin 2022. * Données internes, avril 2022.

Revue générale

Mais les difficultés sont vite apparues : les taux de transduction, dans diverses études, se sont avérés faibles, et la nécessaire montée en concentration des vecteurs adénoviraux s'est soldée par d'importantes réactions inflammatoires pulmonaires. Plus tard, le passage aux vecteurs inertes, liposomes essentiellement, toujours par aérosols, n'a pas permis des niveaux de transfection suffisants, malgré des effets secondaires beaucoup moins marqués.

Cette désillusion allait conduire, au début des années 2000, à un changement radical de paradigme. Faute de pouvoir corriger *in vivo* les défauts génétiques, la réparation de la protéine, dont les relations structure-fonctions avaient été clarifiées [5], allait devenir le nouveau défi. Ce nouveau chantier va s'avérer une voie particulièrement prometteuse.

Les modulateurs pharmacologiques du canal CFTR, une révolution thérapeutique

Dans un premier temps, des études de criblage moléculaire à grande échelle ont permis d'identifier quelques composés capables de corriger partiellement la fonction CFTR [6]. Le laboratoire américain *Vertex Pharmaceuticals*, à l'origine start up soutenue par la *Cystic Fibrosis Foundation*, s'impose rapidement. Tous les modulateurs CFTR aujourd'hui commercialisés, administrés par voie orale, sont issus de leurs travaux, largement inspirés par la recherche fondamentale internationale. Ils vont vite développer deux principaux groupes de molécules : les potentiateurs, qui activent la fonction du canal à la surface cellulaire et les correcteurs qui libèrent ou facilitent le trafic intracytoplasmique de la protéine vers la surface cellulaire. La découverte de leur action possiblement synergique allait être déterminante.

Le premier modulateur testé a été un potentiateur de la fonction CFTR rési-

duelle : l'ivacaftor (Kalydeco) pour la mutation *G551D*, puis d'autres mutations de classe III dites *gating*. En 2011, le premier essai clinique randomisé contre placebo montrait, chez des patients de plus de 12 ans porteurs de la mutation *G551D*, que la prise orale de 150 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures durant près d'1 an améliorait significativement leur état de santé : progression de 10 points du VEMS, réduction de 55 % des surinfections pulmonaires, gain pondéral de 3 kg, amélioration très nette du score de qualité de vie [7].

Le médicament est commercialisé en 2012. Ces données allaient être confortées deux ans plus tard par une étude comparable, qui montrait, pour la première fois, une normalisation de la concentration du chlorure sudoral, témoignant de l'effet systémique du médicament. Les études ultérieures ont permis d'élargir l'indication de ce potentiateur à d'autres mutations *gating* et à des enfants de plus en plus jeunes

POINTS FORTS

- Malgré les progrès du traitement symptomatique, jusqu'à la greffe bipulmonaire, l'âge médian au décès des patients atteints de mucoviscidose était de 33 ans en 2020 (registre national).
- Les désillusions de la thérapie génique *in vivo* par aérosols ont conduit à s'orienter peu à peu vers la correction du produit du gène, la protéine CFTR. Ainsi ont été développés les modulateurs CFTR (correcteurs et potentiateurs, administrés par voie orale).
- Les premiers résultats, obtenus en 2012 avec un potentiateur, ont été d'emblée spectaculaires, mais visaient une classe de mutations concernant moins de 3 % des patients.
- Pour cibler la mutation F508del (83 % des patients français), il a fallu concevoir une combinaison de correcteurs et de potentiateurs. Une trithérapie commercialisée en 2021, pouvant désormais être prescrite dès l'âge de 6 ans, s'est avérée très efficace et bien tolérée, laissant espérer un impact fort sur l'espérance de vie.
- Les patients greffés ou porteurs de mutations non-sens ne sont pas concernés par cette trithérapie. De nouvelles recherches s'engagent pour eux.

(avec, pour certains, préservation de la fonction pancréatique), sous couvert d'ajustements galéniques et posologiques. L'ivacaftor peut désormais être administré dès l'âge de 4 mois. Le développement de ce premier modulateur constituait donc un indéniable succès. Les résultats obtenus étaient remarquables, les effets secondaires limités (possible augmentation des transaminases hépatiques). Une seule ombre au tableau : il n'était destiné qu'à un nombre très réduit de patients (2,7 % en France).

Poursuivre sur cette voie allait donc nécessiter de cibler la mutation majoritaire, de classe II (F508del). Corriger le défaut de la protéine canal supposait alors une combinaison de correcteurs et de potentiateurs. Une première bithérapie associant un correcteur et un potentiateur allait être testée chez les patients homozygotes F508del : lumacaftor-ivacaftor (Orkambi). Deux essais cliniques randomisés contre placebo, chez des patients de plus de 12 ans homozygotes



NOUVELLE SAISON

La 1^{re} série de podcasts
d'Actualités Pédiatriques
à destination des professionnels de santé



en partenariat avec
réalités
PÉDIATRIQUES

Après le succès de la 1^{re} saison, le **Laboratoire Gallia**, en partenariat avec **Réalités Pédiatriques**, vous propose une **2^e saison des PODCAP**.

Chaque mois, au travers d'une interview d'une quinzaine de minutes, un expert vous livrera sans tabou sa lecture scientifique et médicale d'un sujet autour de votre pratique quotidienne.

Vous pouvez d'ores et déjà écouter le 1^{er} PODCAP de cette nouvelle saison



APLV: quand et comment réintroduire les protéines du lait de vache ?

Dr Anaïs LEMOINE

Gastroentérologue pédiatre allergologue à l'hôpital Trousseau, Paris.

L'allergie aux protéines du lait de vache, en particulier non IgE-médiée, peut se manifester selon différents tableaux cliniques (reflux sévère persistant, diarrhée, proctologie, retard de croissance...). L'évolution est plus rapidement favorable que pour les APLV IgE-médiées, et la question de la réintroduction des protéines de lait de vache se pose alors au professionnel de santé. Découvrez dans ce podcast quand et comment réintroduire ces protéines, en pratique de ville, chez vos petits patients APLV.

À venir



Dépression du postpartum

C. JOUSSELME

Pédo-psychiatre, Centre Hospitalier des Alpes du Sud, GAP.

Disponible fin avril.



Diversification alimentaire en pratique quotidienne

K. GARCETTE

Gastro-entérologue pédiatrique, Paris.

Disponible fin mai.

Retrouvez ces PODCAP

- ▶ sur le site: www.realites-pediatriques.com
- ▶ sur le site: <https://pro.laboratoire-gallia.com>
- ▶ ou directement en flashant ce QR Code



À écouter où et quand vous voulez !

Réservé aux professionnels de santé

Vous avez aimé ? N'hésitez pas à liker, partager et parler à vos confrères de cette nouvelle série de PODCAP



■ Revues générales

F508del (1 108 au total), vont s'avérer probants, mais avec des résultats respiratoires sensiblement moindres qu'avec le Kalydeco : gain du VEMS de 2,6 à 4 points en chiffre absolu, avec une différence relative de 4,3 à 6,7 %, diminution des exacerbations respiratoires (- 40 %) et du recours à l'antibiothérapie, réduction des hospitalisations [8].

Toutefois, la tolérance de cette combinaison médicamenteuse était relativement médiocre, surtout en vraie vie, avec notamment des troubles digestifs et/ou hépatiques. Sur les 845 premiers patients français traités, 18 % ont dû arrêter définitivement le médicament, malgré une amélioration de l'état général et respiratoire [9]. Une bithérapie de deuxième génération par tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) a été évaluée chez des patients de plus de 12 ans dans deux essais cliniques randomisés contre placebo, le premier chez des patients homozygotes F508del [10], et le deuxième chez des hétérozygotes composites F508del/mutation résiduelle [11]. Pour les patients homozygotes, les résultats étaient à peu près comparables à ceux obtenus avec l'Orkambi, mais avec un meilleur profil de sécurité (seuls 2,9 % des patients arrêtaient le traitement pour effets indésirables). Chez les patients de plus de 12 ans F508del/mutation résiduelle, l'association tezacaftor/ivacaftor améliorait significativement la fonction pulmonaire (gain de VEMS de 6,8 points), la qualité de vie, et était bien tolérée. Ces mêmes résultats étaient ensuite obtenus chez des enfants de 6 à 12 ans. Après plusieurs années de prescriptions dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accessible à une majorité de patients, Orkambi et Symkevi ont été commercialisés respectivement en 2019 et 2022.

Mais c'est une triple association (un potentiateur et deux correcteurs : ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, Kaftrio) qui va s'avérer remarquablement efficace sur la mutation F508del. Chez les

malades de plus de 12 ans, un premier essai contrôlé publié en 2019, mené chez plus de 400 patients F508del/mutation minimale, est d'emblée concluant : le gain de VEMS est de 13,8 points dès 4 semaines de traitement et le taux d'exacerbations pulmonaires réduit de 63 %. L'amélioration de la qualité de vie est très significative et la concentration en chlorure est diminuée de 42 mmol/L dans la sueur [12]. Le deuxième essai cible les homozygotes F508del et compare pour la première fois trithérapie et bithérapie de seconde génération. Le résultat est sans appel : le VEMS est significativement amélioré de dix points, la concentration en chlorure sudoral diminue de 45 mmol/L [13]. Le troisième essai s'adresse aux patients F508del/fonction résiduelle et compare dans une étude contrôlée la trithérapie à l'ivacaftor seul ou au tezacaftor-ivacaftor. La triple association, efficace et bien tolérée, apporte clairement un bénéfice supplémentaire par rapport au traitement de référence, tant sur le VEMS que sur le chlorure sudoral. Des résultats de même nature ont été documentés chez des enfants de 6 à 11 ans, porteurs d'au moins une F508del.

Près de 480 patients sévèrement atteints ont pu accéder en France au Kaftrio, dans le cadre d'une ATU nominative, entre décembre 2019 et juillet 2021 (date de son inscription au remboursement). Le solde en est une réduction spectaculaire du nombre de premières greffes pulmonaires pour mucoviscidose qui est passé, en 2 ans, de 80 à moins de 10 par an [14]. Globalement, les effets secondaires recensés, tant dans les essais de phase III qu'en vraie vie, témoignent d'un bon profil de sécurité. Les interruptions de traitement pour événements indésirables graves sont rares (1 à 2 %), le plus souvent rapportés à une toxicité hépatique ou à des troubles anxio-dépressifs sévères. D'autres effets secondaires sont transitoires ou s'estompent avec un ajustement des posologies : rash cutanés, troubles du sommeil, acné, céphalées, arthralgies, maux de ventre...

■ Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'ivacaftor ou de la combinaison ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor représentent un formidable espoir pour les patients atteints de mucoviscidose concernés [15]. Reste maintenant à s'assurer de l'efficacité à long terme de cette trithérapie sur l'espérance de vie, ainsi que sa tolérance après de longues durées d'exposition, notamment sur le plan hépatique, le traitement devant être pris à vie. L'impact sur la qualité de vie est déjà tangible par la réduction du temps consacré aux soins, les protocoles de traitement et de suivi devant être revisités. L'espoir de voir l'avenir d'une majorité de patients se réenchanter vient soutenir le concept d'une véritable révolution thérapeutique. Mais il ne s'agit pas de médicaments miracles, et les patients concernés ne sont pas guéris. Des complications respiratoires de la maladie peuvent encore survenir (exacerbations infectieuses, hémoptysies...), les symptômes digestifs répondent globalement moins bien au traitement, et la spectaculaire rapidité d'action est corrélée à une réapparition quasi immédiate des symptômes devant toute interruption de traitement.

Aux États-Unis puis en Grande-Bretagne, une extension d'AMM de la trithérapie à des patients non porteurs de la F508del a été autorisée pour 177 mutations rares (en dehors des mutations de classe I) sur des données *in vitro*. En France a été mis en place en mai 2022 un accès compassionnel au Kaftrio pour des patients sévères non F508del, permettant de documenter de nouveaux variants répondant au traitement [16]. Parallèlement, de nouvelles combinaisons de correcteurs/potentiateurs sont en développement.

Mais près de 2 000 patients ne sont pas éligibles aux modulateurs CFTR, contrepartie de cette médecine personnalisée. Il s'agit, d'une part, des patients greffés pulmonaires chez lesquels le traite-

ment n'est pas recommandé (absence de bénéfice respiratoire, antagonisme entre trithérapie et médicaments anti-rejets), d'autre part, de ceux qui ne sont pas génétiquement éligibles, notamment en cas d'absence totale de production de protéine CFTR liée aux mutations de classe I. Leur permettre d'accéder à un traitement efficace constitue un nouveau défi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2021. <https://www.registredelamuco.org> Vaincre la mucoviscidose. Paris, août 2022.
2. SHTEINBERG M, HAQ IJ, POLINENI D *et al.* Cystic fibrosis. *Lancet*, 2021; 397: 2195-2211.
3. ROMMENS JM, IANNUZZI MC, KEREM BS *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989; 245:1059-1065.
4. WELSH MJ, SMITH AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*, 1993;73:1251-1254.
5. FAHY JV, DICKEY DF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*, 2010; 363:2233-2247.
6. BOYLE MP, DE BOECK K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*, 2013;1:158-163.
7. RAMSEY BW, DAVIES J, MC ELVANEY NG *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 2011; 365:1663-1672.
8. WAINWRIGHT CE, ELBORN JS, RAMSEY BW *et al.* for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 2015; 373:220-231.
9. BURGEL PR, MUNCK A, DURIEU I *et al.* For the french cystic fibrosis reference network study group. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 201:188-197.
10. TAYLOR-COUSAR JL, MUNCK A, MCKONE EF *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017;377:2013-2023.
11. ROWE SM, DAINES C, RIGSHAUSEN FC *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 2017;377:2024-2035.
12. MIDDLETON PG, MALL MA, DREVINECK P *et al.* for the VX17-445-102 Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*, 2019; 381:1809-1819.
13. HEIJERMAN HGM, MCKONE EF, DOWNEY DG *et al.* On behalf of the VX-17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2019; 394:1940-1948.
14. MARTIN C, LEGERAI C, REGARD L *et al.* Major decrease in lung transplantation for patients with cystic fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022;205:584-586.
15. MERCIER JC, FOUCAUD P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR: une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Acad Natl Med*, 2022;206:775-786.
16. BURGEL PR, SERMET-GAUDELUS I, DURIEU I *et al.* The french compassionate program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*, 2023;16:2202437.

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

réalités

PÉDIATRIQUES

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

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

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

I Revues générales

Retentissement cognitif de l'usage des écrans chez l'enfant : existe-t-il vraiment des données objectives ?

RÉSUMÉ : Les écrans sont souvent incriminés dans les troubles du développement de l'enfant. Des méta-analyses récentes montrent qu'effectivement leur consommation précoce, dans certains contextes (solitude, "écrans d'arrière-plan"), et avec certains contenus (non destinés aux enfants), reste nocive. Cela renforce l'idée qu'il ne faut pas les diaboliser, mais conseiller aux parents de proposer des interactions variées, utilisant des supports multiples (livres papiers, jeux d'imagination, de construction ou de règles, musique, etc.), au cours desquelles ils partagent vraiment avec leur bébé.



C. JOUSSEMME
Centre Hospitalier des Alpes du Sud, GAP

Entre 1945 et 1952, le nombre de familles américaines possédant une télévision est passé de 1 à 75 %, ce qui représente une accélération incroyable : la radio avait mis 14 ans pour atteindre les mêmes scores, la voiture 52, le téléphone 67 ! [1]. En 2016, le taux est de 99 %, en France comme dans les pays développés [2], et le confinement de 2020 n'a fait qu'empirer les choses (surdimensionnement des écrans de plus en plus inquiétant avec le niveau sonore qui va avec, "addiction" de bien des adultes à l'information avec, depuis 2005, le culte du "direct" sur les chaînes d'information en continu et l'explosion des "bouquets" de chaînes, invitant à un zapping incessant, court-circuitant la pensée, couplés à des abonnements globaux (box, téléphone, etc.) et le développement du vidéo journalisme qui cible les réseaux sociaux (création de Konbini en 2008) [3].

Ces chiffres font peur mais on sait aujourd'hui que les types d'écrans se sont multipliés aussi (ordinateur fixe ou mobile, tablette, smartphone). On peut donc s'inquiéter que, dès son plus jeune âge, l'enfant consomme passivement davantage d'écrans qu'il y a 50 ans

(écrans "d'arrière-plan"), et que, très rapidement, il soit amené à les consommer de façon active (écrans interactifs).

Le livre "TV Lobotomie" de Michel Desmurget, directeur de recherche à l'Inserm en sciences cognitives, paru en 2016 [2], alertait déjà les parents sur "l'impact négatif de la télévision sur l'attention, les facultés d'apprentissage et la réussite scolaire à long terme. [...] Pouvons-nous rester impassibles lorsqu'une armée de cupides charognards mobilisent tous les outils de la recherche moderne afin d'offrir à Coca-Cola "du temps de cerveau humain disponible?" [4] Pouvons-nous accepter qu'un "troisième parent cathodique" pénètre subrepticement l'intimité psychique de nos enfants afin de susciter chez eux des comportements de dépendance ou d'achat, aux effets sanitaires dévastateurs?" (Surconsommation de tabac, d'alcool, de drogue, pratique d'une sexualité non protégée, etc.). "43 % de risques supplémentaires de quitter l'école sans diplôme et 25 % de probabilité additionnelle de ne jamais s'asseoir sur les bancs de la fac pour chaque heure de télévision consommée quotidiennement durant les années d'école primaire,

avouons que ces chiffres ne manquent pas de cachet !”.

D'autres auteurs martèlent le même discours, affirmant, études à l'appui, que la télévision et les autres médias électroniques “*influencent négativement le bien-être mental et physique des enfants*” [5], avec davantage de risques d'obésité [6], de troubles attentionnels, d'hétéro-agressivité. On sait aussi que leur visionnage régulier (aussi bien la télévision que les écrans interactifs) diminue la qualité et la quantité du sommeil chez les petits [7, 8].

■ Du côté des bébés

La consommation très précoce d'écran est souvent restée passive (écrans “d'arrière-plan”). Gassama *et al.* récemment [9] montrent que 68 % des enfants de 2 ans sont soumis à la télévision tous les jours et 94 % au moins une fois par semaine. Et pourtant, on ne peut oublier certaines études qui alertent sur les conséquences d'une telle exposition : Zimmerman *et al.* [10, 11] montrent qu'entre 8 et 16 mois, chaque heure quotidienne d'écran proposant pourtant des contenus éducatifs, aboutit à un appauvrissement lexical de 10 %. Naigles et Mayeux [12], montrent que plus les enfants de moins de 3 ans regardent la télévision seuls, plus leur niveau de syntaxe est mauvais, mais que même lorsqu'ils jouent avec leur mère, celle-ci dit utiliser moins de vocabulaire, quand elle joue avec son petit de 13 mois devant une télévision allumée [13]. Chonchaiya et Pruksananonda [14] montrent que l'exposition des enfants avant 1 an à deux heures de télévision “tous publics” par jour (arrière-plan) multiplie par 6 le risque de retard de développement du langage (par 3, pour les enfants entre 15 et 48 mois), alors que Barr *et al.* [15] montrent que, dans un groupe d'enfants âgés de 6 à 18 mois, ce sont les plus jeunes qui regardent le plus d'émissions pour adultes. Quand on sait que les performances cognitives et le

niveau de langage des enfants de 6 mois, placés tous les jours deux heures devant la télévision, sont plus faibles que ceux des enfants qui ne le sont pas, et que cette différence persiste à 14 mois, alors que le nombre de mots entendus par l'enfant avant 3 ans semble un bon indice de prédiction de son niveau futur à la fois verbal et cognitif, on doit se poser des questions sur les conseils à donner aux parents [16, 17] !

De plus, ce visionnage “distracteur” est vraiment pernicieux, car, même si l'enfant joue seul, devant un écran allumé qu'il semble négliger (il le regarde effectivement moins de 5 % du temps), ce dernier impacte pourtant profondément sa qualité et sa quantité de jeux : car ces brèves coupures attentionnelles, particulièrement claires quand des publicités passent à l'écran (son augmenté, images attrayantes en couleurs, en vitesse de passation, thèmes attractifs, etc.), déconcentrent l'enfant qui doit alors mobiliser beaucoup plus de capacités cognitives pour poursuivre de façon cohérente et pérenne ses stratégies ludiques et créatives (lego, etc.). Ce mécanisme l'épuise assez vite, et du coup, raccourcit, appauvrit et simplifie ses jeux (multiples études, [18]).

Par ailleurs, on assiste actuellement à la multiplication des supports et de contenus destinés aux tout-petits. Par exemple, Chen et Adler [19] montrent que la télévision propose davantage d'émissions pour les tout-petits depuis trente ans, malgré les recommandations de nombreux experts (“*pas de télé pour les bébés*”, recommandations de l'académie américaine de pédiatrie de 1999, 2011, 2016). Il en découle une exposition plus précoce (l'âge moyen de la première exposition à la télévision est de 4 mois) [20] et plus longue (le temps a doublé pour les enfants entre 0 et 2 ans). Cristia et Seidl [21] alertent sur le fait que 30 % des bébés de 5 mois utilisent régulièrement des écrans tactiles (90 % des petits de 2 ans), et que 21 % des bébés entre 5 et 24 mois utilisent ces écrans

quotidiennement, alors que 32 % jouent avec une fois dans la semaine, et 48 %, une fois par mois. Il est clair que ce qui se joue sur le plan développemental, dans le traitement des informations liées à une interaction, est sûrement très différent chez les enfants du dernier groupe (plus d'interrelations) et chez ceux du premier (beaucoup d'interactions avec un écran et pas avec une personne). Et malheureusement, certains facteurs se cumulent. Par exemple, Kabali *et al.* [22] montrent que le niveau de consommation d'écrans tactiles chez les bébés entre 12 et 36 mois est influencé par le niveau de revenus des parents : plus celui-ci est bas, plus le pourcentage de bébés consommateurs est grand (75 % des bébés, quand les parents ont de faibles revenus).

Sont en cause, à la fois le contenu visualisé, mais aussi le temps passé en solitude. **En effet, face à un écran, les interactions avec les parents se réduisent et s'appauvrissent, voire sont totalement absentes.** Le bébé reste fasciné et absorbé par les images, sans nouer de relations sociales, ni développer une motricité adaptée aux qualités d'échanges réels. Or, pour que le bébé puisse articuler les informations sensorielles qui lui arrivent, et qu'il en fasse quelque chose de pensable, et de mobilisable ensuite dans sa mémoire à long terme, ce qui lui permet de développer ses capacités d'analyse, de catégorisation, mais aussi de canaliser ses émotions, de les utiliser pour développer son imaginaire et sa créativité propre, **il lui faut échanger avec un autre être humain.** C'est dans cet échange avec un adulte de référence, en sécurité, qu'il peut construire sa propre subjectivité, devenir “lui”, dans un monde social qui l'intéresse, sans lui faire peur. Alors quand les parents sont épuisés, déprimés, ou absents, l'écran semble prendre leur place, **mais il ne joue pas dans la même catégorie** [23]. Quand entre 20 % et 30 % des parents de tout-petits pensent que les écrans peuvent être une “nounou”, ou qu'ils peuvent être divertissants, ou bien encore qu'ils

I Revues générales

représentent des outils importants des apprentissages ou de l'apaisement en cas de détresse de leur bébé, on peut tout de même être inquiet. Car, comme le rappelle Piaget [24], dans l'accès à la pensée symbolique (nécessaire à bien des apprentissages, dont celui d'un langage investi et créatif), **la représentation mentale naît d'une imitation intériorisée, facilitée par les échanges réels avec les parents.**

Regarder ou jouer à quoi, avec quoi, quand et comment ?

Il paraît évident que des parents "suffisamment bons", quel que soit leur niveau d'éducation, connaissent leur enfant et le revendiquent : ils peuvent décrire son caractère, ses besoins, ses jeux, ses envies, peuvent aussi parler de ses amis, de sa maîtresse. Pourtant, en termes de consommation d'écran, ce n'est pas la même chose : plus le niveau d'éducation des parents est bas, moins ils savent ce que leurs enfants consomment [25], ce qui montre bien la solitude de ces enfants face à ce qu'ils ont à regarder. Et comme plus les années passent, moins les modalités de consommation d'écran et les contenus proposés tiennent compte des âges (on vient d'échapper de justesse à une application Instagram pour les petits!), plus nous devons rester vigilants.

En effet, chez le jeune enfant, la violence des contenus, ou leur contenu sexuel, peuvent participer à des difficultés majeures d'intégration des émotions, avec pour certaines images, une réelle valence traumatique. On se souvient des "trauma par procuration" vécus par les enfants en 2001, lors du passage en boucle à la télévision des images de corps tombant des tours du *Wall Trade Center*. Il est vrai qu'aujourd'hui, la crise du Covid a refermé bien des espaces sociaux, ce qui a plongé certaines familles dans une sorte de recentrage sur le foyer. Avec malheureusement, pour certaines d'entre-elles, une surconsommation de médias, de peur de ne pas

POINTS FORTS

- Le visionnage trop précoce d'écrans, seul, de programmes non destinés aux petits, et en "arrière-plan" (autre activité en même temps) reste systématiquement nocif.
- Une telle consommation produit des difficultés dans la préparation à l'école, les fonctions exécutives, la maîtrise de soi à 4 ans, l'attention, l'hyperactivité, les compétences cognitives dans leur ensemble.
- Privilégier des interactions parents-enfants au tout écran, sans les diaboliser non plus (ce qui provoque des mécanismes d'envie peu productifs), semble la meilleure prévention des troubles des secteurs du développement de l'enfant, quels qu'ils soient.
- Sur le plan de la lecture interactive de livres, celle de livres "papiers" semble encore aujourd'hui la plus appropriée.
- Les enfants exposés tôt à des programmes inadaptés à leur âge, dans la solitude et sans soutien de leurs parents, se développent moins bien que ceux qui consomment des écrans d'une autre façon.

"savoir à temps", de rater une information, alors que d'autres, au contraire, ont définitivement fermé leur poste, prises de "fatigue informationnelle" [26]. La guerre en Ukraine a encore amplifié le phénomène : aujourd'hui, un groupe de parents surconsomme des médias favorisant le "scoop", fondé sur un captage émotionnel (violence, peur, risque), et oublie le plus souvent que leurs enfants consomment ces images passivement, à côté d'eux, et sont déstabilisés par leurs commentaires peu sécurisants ; alors que les enfants qui consomment les écrans moins que les autres du fait des choix familiaux, entendent ce que leurs copains leur racontent du monde, mais sont capables de prendre de la distance.

Regarder avec qui et comment ?

Une méta-analyse très récente de Guellai *et al.* [18] concerne le contexte de l'exposition aux écrans, chez les moins de 3 ans. Il faut noter qu'elle exclut les

articles traitant des effets de la violence des médias ou des jeux vidéo, sur les émotions de l'enfant.

Elle nous apprend que les bébés ne semblent pas considérer la vidéo comme pertinente pour la vie réelle (effet de déficit vidéo) : par exemple, à l'âge d'1 an, il faut deux fois plus de démonstrations et de temps d'exposition pour que les bébés imitent les actions montrées sur un écran (2D), par rapport à celles montrées en vrai (3D). Les auteurs soulignent que "*l'interaction avec les autres reste une source privilégiée d'apprentissage et d'information*" et que l'apprentissage de mots demeure complètement lié à ces échanges (les bébés n'apprennent aucun mot à partir d'une vidéo, même si les parents la considèrent comme "très éducative"). En revanche, il est important de remarquer que, si les parents, pendant une vidéo adaptée à l'âge de l'enfant (solicitations sensorielles adaptées), racontent, expliquent, interagissent avec leur bébé et le soutiennent, les apprentissages de mots et l'imitation émergent de



réalités
PÉDIATRIQUES

LABORATOIRES
Guigoz

et



Nutrition



vous invitent à voir ou revoir
EN DIFFÉRÉ la retransmission
du symposium
organisé dans le cadre
des **24^{es} JIRP**

Microbiote & HMO: quelles influences sur l'immunité pour bien démarrer dans la vie?

Dr Hugues PILOQUET (Nantes) et Dr Alexis MOSCA (Paris)

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

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



■ Revues générales

nouveau. Cela vaut pour le bilinguisme comme pour le stock de vocabulaire dans la langue de base.

Il semble que sur le plan attentionnel, par exemple, après le réajustement des variables mesurées en 2004, Zimmerman *et al.* [11] montrent en 2007 que c'est le nombre d'heures passé devant des programmes pour adultes entre 1 et 3 ans qui double la probabilité de troubles attentionnels à 7 ans, ou l'hyperactivité, alors que le visionnage de programmes éducatifs pour petits, semble bénéfique ou neutre, selon les programmes et la façon dont les parents les accompagnent.

■ Attention...

Effectivement, le type de programmes (les programmes pour adultes, en plus d'être désadaptés aux capacités cérébrales du petit, minimisent les interactions parents-enfants), son contenu (sont négatifs : les récits peu précis, sans réelle narration, sans pause pour que l'enfant participe, avec une stimulation continue, des images très rapides) et le type d'accompagnement (être là, nommer, commenter, etc.) sont fondamentaux pour déterminer l'impact possible du visionnage d'écran sur le développement. Mais il faut bien noter que peu d'études comparent l'absence totale de visionnage d'écran chez les petits, avec des interactions positives parents-enfant situées dans d'autres modalités (jeux moteur, imaginaires, de règle, etc.), et la consommation "adaptée" d'écrans, chez les petits. Celles qui sont les plus souvent comparées, sont les conséquences développementales d'un visionnage inadapté ou adapté : on peut citer l'étude de Chonchaiya et Pruksananonda [14] qui montre qu'entre 15 et 48 mois, consommer de la télévision "adulte" multiplie par trois la probabilité de troubles d'acquisition du langage, par rapport à une consommation de programmes pour petits ; ou d'autres cités par Guellai *et al.* [18] à propos de l'attention ou du langage.

Certaines données sont sûrement à creuser (le niveau d'éducation des parents, par exemple), en ce qui concerne l'utilisation de vocabulaire plus riche pendant et après le visionnage, avec les bébés, de vidéos adaptées [27].

Enfin, si les écrans tactiles semblent meilleurs compagnons pour le développement que les autres (télévision), là encore, il faut se poser la question de leur utilité. **Car ils réduisent de façon drastique les interactions parents-enfants [6], elles-mêmes fondamentales pour le développement cognitif et langagier de l'enfant, surtout celui du tout-petit [10, 11].** Pour eux, je pense qu'il faut être particulièrement vigilants à "l'effet vidéo" que des études récentes soulignent : un bébé qui joue avec un écran tactile ne peut exporter son savoir à la réalité ; il ne peut que le reproduire sur un écran [28], même si cet effet semble minimisé par une bonne interaction avec un adulte qui s'adresse au bébé à partir d'un écran [29], ou plus encore avec un adulte réel interagissant avec lui pendant qu'il utilise l'écran tactile [30]. Ce dernier type de fonctionnement lui permet aussi de développer son vocabulaire, quand il utilise une application "apprentissage de mots" [31].

Actuellement, on remarque aussi que l'âge d'utilisation est crucial, puisque certaines méta-analyses montrent que, plus les enfants d'âge scolaire sont âgés, plus ils peuvent apprendre, pour certains, mieux qu'en classe, en maniant des écrans interactifs [32]. Il faut cependant bien relativiser ces résultats, car les contenus (sciences, vocabulaire, etc.) et les modes de comparaison (groupes contrôles d'enfants regardant des écrans non interactifs, ou manipulant des objets du réels) changent les résultats.

Enfin, les études actuelles sont encore très contradictoires quant à l'utilisation par les parents des livres électroniques avec leurs enfants [29], et très peu d'études portent sur les moins de 2 ans.

■ Conclusion

La causalité est bien compliquée à établir en science, on parle souvent davantage de "co-occurrence" de variables. Actuellement, en ce qui concerne le visionnage d'écran chez les moins de trois ans, **la prudence me semble devoir rester de mise**, car les données de la littérature sont encore insuffisantes dans certains domaines. Notamment chez les tout-petits, il n'apparaît pas judicieux de penser que **consommer des écrans "adaptés"** (interactifs, avec des programmes "pour enfants", avec un adulte interagissant dans l'écran, et des adultes "réels" interagissant positivement avec le bébé pour soutenir son intérêt et son attention) soit le meilleur moyen de développer les capacités cognitives de son enfant, **plutôt que de lui offrir des interactions** chaleureuses, bienveillantes et adaptées, à partir de supports variés (livres papiers, jouets, jeux de règles, d'imagination, ou de construction, éléments naturels, musique, spectacles de théâtre, etc.), produites par des parents heureux d'échanger avec leur bébé, soucieux de l'aider à développer sa propre créativité et l'intégration de ses émotions, en devenant un sujet singulier, porteur de sa propre histoire avec eux [33].

Plaidons donc, comme certains enseignants, pour un **"un usage raisonné des écrans"**, partout, à la maison, comme à l'école [34].

Ce qui est certain en revanche, c'est qu'il est bien compliqué aussi de bannir en 2023 tous les écrans de la vie d'un tout-petit, car même si ses parents le font à la maison, d'autres parties de sa vie leur échappent (modalités de garde, espaces familiaux élargis, crèches, écoles, etc.). Il faut donc plutôt prescrire une moins mauvaise utilisation des écrans possible, telle qu'elle a été présentée ici, et réduire leur utilisation en développant toutes les autres.

C'est ce qui fait dire à Esseily *et al.* [35], après leur vaste et rigoureuse revue de

la littérature sur le sujet, que c'est avant tout **le contexte** dans lequel la télévision est regardée (programmes adaptés, interaction avec un adulte) et **l'âge** auquel elle l'est (après 5 ou 6 ans) qui influencent les capacités cognitives des enfants : “*Chez les plus jeunes, il existe un effet délétère de la vidéo qu'explique le fait que les bébés apprennent moins de la télévision que d'un modèle réel et utilisent moins l'écran comme une source d'apprentissage ou d'information*”.

BIBLIOGRAPHIE

1. PUTMAN R. Bowling Alone. Simon et Schuster, New York, 2000.
2. DESMURGET M. TV Lobotomie. La vérité scientifique sur les effets de la télévision. *J'ai Lu*. 2016.
3. GERNER J. La grande accélération. *Le Un*, décembre 2022.
4. LE LAY P. L'affaire Le Lay. *Télérama*, 11-17 septembre 2004.
5. KAPPOS AD. The impact of electronic media on mental and somatic children's health. *Int J Hyg Environ Health*, 2007;210:555-567.
6. RADESKY JS, KISTIN CJ, ZUCKERMAN B *et al*. Patterns of mobile device use by caregivers and children during meals in fast food restaurants. *Pediatrics*, 2014;133:843-849.
7. CHEUNG CHM, BEDFORD R, DE URABAIN IRS *et al*. Daily touchscreen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Sci Rep*, 2017;7:1-7.
8. RIBNER AD, MCHARG GG, TEAM NS – Why won't she sleep? Screen exposure and sleep patterns in young infants. *Infant Behav Dev*, 2019;57:101-134.
9. GASSAMA M, BERNARD J, DARGENT-MOLINA P *et al*. Activités physiques et utilisation des écrans à l'âge de 2 et 3,5 ans chez les enfants de la cohorte Elfe. Rapport à la demande et avec le soutien de la DGS. Paris, DGS, 2018.
10. ZIMMERMAN FJ, CHRISTAKIS DA, MELTZOFF AN. Associations between media viewing and language development in children under age 2 years. *J Pediatr*, 2007a;151:364-368.
11. ZIMMERMAN FJ, CHRISTAKIS DA, MELTZOFF AN. Television and DVD/video viewing in children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007;161:473-479.
12. NAIGLES LR, MAYEUX L. Television as incidental language teacher. In: SINGER DOROTHY G, SINGER JEROME L: *Handbook of Children and the Media*. Thousand Oaks, Californie, 2001.
13. MASUR EF, FLYNN V, OLSON J. Infant's background television exposure during play: negative relations to the quantity and quality of mothers speech and infants vocabulary acquisition. *First Lang*, 2016;109-123.
14. CHONCHAIYA W, PRUDKSANANONDA C. Television viewing associates with delayed language development. *Acta Paediatr*, 2008;97:977-982.
15. BARR R, DANZINGER C, HILLIARD ME *et al*. Amount, content and context of infant media exposure : a parental questionnaire and diary analysis. *Int J Early years Educ*, 2010;18:107-122.
16. TOMOPOULOS S, DREYER BP, BERKULE S *et al*. Infant media exposure and toddler development. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010;164:1105-1111.
17. ZIMMERMAN FJ, GILKERSON J, RICHARDS JA *et al*. Teaching by listening: the importance of adult-child conversations to language development? *Pediatrics*, 2009;124:342-349.
18. GUELLAI B, SOMOGYI E, ESSEILY R *et al*. Effects of screen exposure on young children's cognitive development: a review. HAL open science, Id: hal-03775622; <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03775622>. Submitted on 12 september 2022.
19. CHEN W, ADLER JL. Evaluation of exposure to screen in young children, between 1997 and 2014. *JAMA Pediatrics*, 2019;173:391-393.
20. CHRISTAKIS DA. The effects of infant media usage: what do we know and what do should we learn? *Acta paediatr*, 2009;98:8-16.
21. CRISTIA A, SEIDL A. Parental reports of touch screen use in early childhood. *Plos One*, 2015 10:e0128338.
22. KABALI HK, IRIGOYEN MM, NUNEZ-DAVIS R *et al*. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*, 2015;136:1044-1050.
23. DUFOUR DH. Télévision, socialisation, subjectivation : le rôle du troisième parent. *Le Débat*, 2004,132:195-201.
24. PIAGET J. La formation du symbole chez l'enfant. Delachaux et Niestlé, Coll. Actualités pédagogiques et psychologiques. Lausanne, 1994.
25. ROBERTS DH. Generation M: media in the lives of 8-18 year-olds. The Kaiser Family Foundation. 2005, <http://www.kff.org/entmedia/ipload/Generation-M-Media-in-the-Lives-of-8-18-Years-olds-Report.pdf>
26. MEDIONI D, GAULT G. Entretien : cette fatigue informationnelle comporte un risque démocratique. *Le Un*, décembre 2022.
27. LAVIGNE HJ, HANSON KG, ANDERSON DR. The influence of television coviewing on parent language directed at toddlers. *Journal of Applied psychology*, 2015;36:1-10.
28. ZACK E, BARR R, GERHARDSTEIN P *et al*. Infant imitation from television using novel touch screen technology. *Br J Dev Psychol*, 2009;27:13-26.
29. STROUSE GH, GANEA PH. Toddlers' word learning and transfer from electronic and print books. *J Exp Child Psychol*, 2017;156:129-142.
30. KIRKORIAN HL, PEMPEK T, CHOI K. The role of online processing in young children's learning from interactive and noninteractive digital media. In: BARR R and LINEBARGER DN: *Media exposure during infancy and early childhood: The effects of content and context on learning and development*. Vol. 10, 65-89, Springer International Publishing / Springer Nature. 2017.
31. STROUSE GA, TROSETH GL, O'DOHERTY KD *et al*. Coviewing supports toddlers' word learning from contingent and noncontingent video. *J Exp Child Psychol*, 2018;166:310-326.
32. XIE H, PENG J, QIN M *et al*. Can touchscreen devices be used to facilitate young children's learning? A meta-analysis of touchscreen learning effect. *Front psychol*, 2018;9:2580.
33. JOUSSELME C, DELAHAIE P. Comment aider son enfant à bien grandir ? Milan, Toulouse, 2012.
34. PASQUINELLI E, ZIMMERMANN G, BERNARD-DELORME A *et al*. Les écrans, le cerveau... et l'enfant. Un projet d'éducation à un usage raisonné des écrans pour l'école primaire. “*La main à la pâte*”, Éducation, Le pommier, Paris, 2013.
35. ESSEILY R, GUELLAI B, CHOPIN A *et al*. L'écran est-il bon ou mauvais pour le jeune enfant ? *Spirale*, 2017;83:28-40.

L'auteure déclare ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Revues générales

Hypersensibilité au blé : quand l'évoquer et quelle prise en charge ?

RÉSUMÉ : L'hypersensibilité au blé est une entité clinique induite par l'ingestion de gluten (blé) responsable de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs, améliorés par son élimination et réapparaissant à sa réintroduction. En l'absence de marqueur spécifique pour affirmer le diagnostic, elle ne peut être évoquée qu'après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie IgE médiée au blé. Sous cette appellation, une majorité d'enfants présente un syndrome de l'intestin irritable, alors que d'autres pourraient avoir une allergie non IgE médiée au blé ou encore un effet nocebo du régime. Ainsi, en cas de suspicion d'hypersensibilité au blé, il paraît licite, dans un premier temps, de proposer un régime pauvre en FODMAPs pendant 4 à 6 semaines. En cas d'échec, un régime sans gluten strict peut être mis en place pour une durée de 6 semaines. En cas d'amélioration des symptômes, des petites quantités de gluten doivent être réintroduites, idéalement en aveugle, progressivement jusqu'à une quantité maximale tolérée.



J. LEMALE

Service de Nutrition et Gastroentérologie
pédiatriques
Hôpital Trousseau, PARIS

Le gluten, notamment le blé, est souvent incriminé comme étant responsable d'une symptomatologie digestive. Des pathologies liées au blé peuvent effectivement exister selon trois mécanismes ; un mécanisme auto-immun, responsable chez des enfants génétiquement prédisposés d'une maladie cœliaque, un mécanisme allergique le plus souvent IgE médié responsable d'une allergie au blé. En l'absence d'argument pour l'un des deux mécanismes précédents, on parle alors d'hypersensibilité au gluten (ou au blé) non cœliaque. En effet, depuis le début des années 2010, la mise en place des régimes sans gluten a pris beaucoup d'ampleur dans la population générale. Cette pratique est-elle un phénomène de mode encouragé par une médiatisation excessive ou est-elle en lien avec une réelle entité clinique pathologique ? Même si le blé semble essentiellement responsable de la symptomatologie, les différents articles de la littérature parlent encore d'hypersensibilité au gluten non cœliaque (HSG).

■ Définition d'une HSG

L'HSG a été décrite pour la première fois en 1978 dans le *Lancet* dans un cas clinique rapportant l'amélioration de symptômes digestifs et extradigestifs d'une femme de 43 ans, sans pathologie organique identifiée, après exclusion du gluten de son alimentation et une reprise des symptômes à sa réintroduction [1]. Aucune nouvelle publication n'est observée jusqu'à 2011, date à laquelle l'HSG a été définie au cours de trois conférences de consensus [2, 3]. L'HSG est alors définie comme une entité clinique induite par l'ingestion de gluten responsable de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs, améliorés par son élimination et réapparaissant à sa réintroduction. Pour poser le diagnostic, une allergie au blé IgE médiée et une maladie cœliaque doivent être éliminées avec la réalisation des IgE spécifiques au blé, d'IgA totales, d'IgA anti-transglutaminases, puis d'IgA anti-endomysium sur un second dosage, en cas de positivité

de ces derniers à une valeur supérieure à 10 fois la normale [4].

■ Clinique

Les symptômes digestifs sont non spécifiques. Il s'agit essentiellement de douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, nausées. Les symptômes extra-digestifs rapportés sont également non spécifiques : mal être, fatigue, troubles de l'attention, céphalées, anxiété et plus rarement des douleurs articulaires, des rashes cutanés, une aphthose, etc. Les symptômes, chez le jeune enfant, sont souvent uniquement digestifs, de type ballonnements, diarrhée chronique et douleurs abdominales. Une fatigabilité excessive ou une irritabilité est cependant souvent décrite par les parents. La croissance staturopondérale est normale [5].

■ Examens complémentaires

Sur le plan biologique et radiologique il n'existe aucun marqueur ou signe spécifique pour étayer le diagnostic, et aucun examen n'est recommandé en pratique. Selon la clinique, une pathologie organique doit être éliminée. Plusieurs études ont retrouvé des taux d'IgG anti-gliadine augmentés (30 à 70 %) chez les patients avec une HSG par rapport à la population générale (2-8 %) [5, 6]. La prévalence d'un génotype HLA DQ2 ou DQ8 serait un peu augmentée, retrouvée chez environ 50 % des patients avec une HSG, contre 40 % dans la population générale. La place de l'histologie est actuellement limitée, servant essentiellement à éliminer une maladie cœliaque. Carroccio *et al.* ont défini trois critères histologiques pour aider au diagnostic : une distribution linéaire des lymphocytes T CD3 dans la partie profonde de la *lamina propria*, une disposition pédiculaire par 4 ou 5 de ces mêmes lymphocytes au niveau de l'épithélium superficiel et la présence de plus de cinq éosinophiles par champ

HPF. Ces critères méritent d'être validés dans d'autres études [7].

■ Données épidémiologiques

Chez l'enfant, les études épidémiologiques aux méthodes parfois contestables évaluent la prévalence de l'HSG entre 0,5 et 5 % en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis, soit une prévalence légèrement supérieure aux maladies cœliaques symptomatiques. Il existe une prédominance féminine avec un ratio de 5:1 [8-9]. Une étude italienne plus récente, réalisée chez 555 lycéens d'âge moyen de 17 ans, retrouve une prévalence de 12,2 % mais, pour la majorité des participants, les symptômes pouvaient évoquer, avant tout, un syndrome de l'intestin irritable [10]. Même si la prévalence exacte est difficile à estimer en l'absence d'examens complémentaires, l'HSG semble plus fréquente que la maladie cœliaque.

■ Physiopathologie

La physiopathologie de l'HSG reste imprécise, probablement parce qu'il

existe plusieurs diagnostics différentiels ou sous-entités regroupés sous ce terme (**fig. 1**).

Il est en effet possible que les carbohydrates, les *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols* (FODMAPs), dont le blé fait partie, soient responsables de la symptomatologie, notamment digestive. En effet, il y a plusieurs années, une étude australienne avait mis en évidence que chez des patients adultes présentant un syndrome de l'intestin irritable (définis par les critères de Rome III) et répondant aux critères diagnostiques d'une HSG, les symptômes n'étaient pas dus à l'ingestion de gluten mais à la consommation de quantités importantes de FODMAPs [11]. En effet, chez ces patients, la mise en place d'un régime pauvre en FODMAPs améliorait les symptômes digestifs. L'introduction en double aveugle de 2 g, 16 g de gluten ou d'un placebo pendant une semaine, avec réalisation d'une étude en *cross-over*, ne permettait pas de mettre en évidence de différences significatives en termes de symptômes digestifs dans les trois groupes. Ainsi, pour les auteurs, ces patients présentaient avant tout un syndrome de l'intestin irritable.

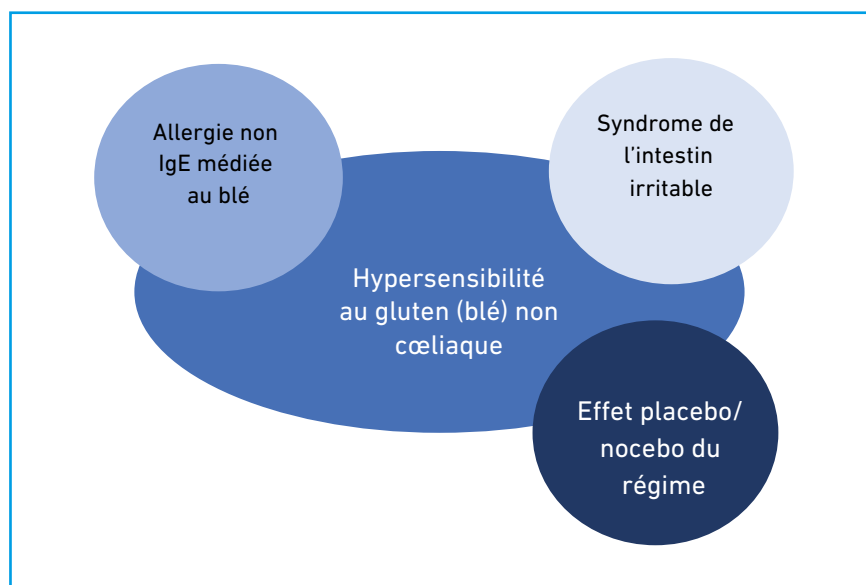


Fig. 1 : L'hypersensibilité au gluten (blé) non cœliaque, une entité difficile à individualiser.

Revue générale

La présence d'un taux important de FODMAPs dans les céréales, dont le blé, était responsable des troubles digestifs présentés. Les critères de sélection des patients de cette étude étaient cependant discutables (exclusion des patients avec une histologie retrouvant une lymphocytose intra-épithéliale) et les FODMAPs ne pouvaient expliquer les troubles extra-digestifs décrits dans certains cas d'HSG.

Au sein des FODMAPs, les fructanes, principalement contenus dans le blé, le seigle et l'orge mais aussi dans certains légumes comme les artichauts, les oignons et certains fruits comme la pastèque, pourraient être responsables des symptômes d'HSG. Skodje *et al.* ont randomisé en double aveugle 59 adultes présentant une HSG pour recevoir en *cross-over* par période d'une semaine, soit un placebo, soit 5,7 g de gluten ou 2,1 g de fructanes. Les patients étaient majoritairement plus symptomatiques sur les périodes où ils consommaient des fructanes par rapport au placebo et au gluten [12].

D'autres composants comme les Amylase-Trypsin Inhibitors (ATIs), des protéines dérivées des plantes qui ont pour rôle d'inhiber les enzymes des parasites communs du blé, pourraient être responsables de l'HSG. Elles représentent 2 à 4 % des protéines du blé moderne. L'expression de ces protéines est variable selon le type de méthode de culture. Elles induisent une réaction immunitaire innée activant les *Toll-like Réceptors 4*, conduisant aux relargages de cytokines pro-inflammatoires [13]. Sur un terrain génétique prédisposé, la consommation d'ATIs pourrait conduire à un tableau d'HSG. Des études sont nécessaires pour confirmer leur implication éventuelle dans l'HSG.

Par ailleurs, dans la définition de l'HSG, l'exclusion d'une allergie au blé est nécessaire par la réalisation de prick-tests ou d'IgE spécifique au blé. Certains patients avec une HSG pourraient cepen-

dant souffrir d'une allergie au blé non IgE médiée. Carroccio *et al.* ont mis en évidence que les patients adultes qui avaient une HSG avaient significativement plus d'allergies alimentaires dans l'enfance et de maladies atopiques que les patients avec un syndrome de l'intestin irritable ou une maladie cœliaque. De plus, on observait un taux augmenté d'éosinophiles dans la muqueuse duodénale des patients avec une HSG [6]. D'autres investigations sont encore nécessaires sur ce sujet.

Enfin, un effet placebo-nocebo du régime sans gluten n'est pas à exclure. L'effet placebo est fréquent chez les patients présentant des troubles fonctionnels intestinaux. Ces effets, placebo et son *alter ego* néfaste, l'effet nocebo, ont été mis en évidence chez l'adulte dans des essais contrôlés en double aveugle où les patients faisaient leur propre diagnostic d'HSG. Dans ces travaux, jusqu'à 2/3 des patients étaient concernés par ce phénomène [6-11].

POINTS FORTS

- L'HSG répond à une définition précise mais l'absence de marqueur biologique spécifique rend le diagnostic difficile.
- L'HSG semble regrouper plusieurs sous-entités. Dans de nombreux cas, l'effet placebo et nocebo du régime est à prendre en compte, notamment chez l'adolescent.
- Chez certains enfants, la symptomatologie évoque avant tout un syndrome de l'intestin irritable, un régime pauvre en FODMAPs améliore alors les symptômes.
- Le terrain atopique fréquemment retrouvé et la rapidité d'apparition des symptômes après l'ingestion de gluten peut faire également discuter une forme d'allergie au blé non IgE médiée.
- En pratique, l'échec d'un régime pauvre en FODMAPs conduit à la prescription d'un régime sans gluten strict pendant 6 semaines, avant la réintroduction progressive de petites quantités de gluten jusqu'à un seuil de tolérance.
- Idéalement, l'efficacité d'un régime sans gluten devrait être évaluée par un test de réintroduction en double-aveugle, placebo/contrôle, sur une période d'une semaine avec étude en *cross-over*.

Prise en charge

En l'absence de critères diagnostiques bien définis, un enfant présentant des troubles digestifs répondant à la définition d'une HSG doit être considéré comme souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable jusqu'à preuve du contraire. Il paraît donc licite, dans un premier temps, de proposer un régime pauvre en FODMAPs établi par un diététicien pendant 4 à 6 semaines (**tableau I**). En cas d'échec, un régime sans gluten strict peut être mis en place pour une durée de 6 semaines.

Les nouveaux critères de Salerno préconisent, en cas d'efficacité du régime sans gluten, de réaliser à l'issue de ces 6 semaines, une réintroduction en double aveugle, soit d'une capsule contenant du gluten, soit d'une capsule contenant un placebo sur une période d'une semaine, de reprendre un régime sans gluten pendant une semaine puis d'intervertir les capsules sur la semaine

FODMAP	Fructose	Lactose	Oligosaccharides	Polyols
Aliments riches en FODMAPs	- Pomme, poire, pêche, mangue - Miel - Jus de fruit	- Lait - Yaourt - Fromages fondus, Ricotta	- Artichaut, asperge, choux, ail, oignon - Blé et orge - Lentilles, haricots	- Pomme, abricot, litchi, pastèque - Avocat - Sorbitol
Aliments pauvres en FODMAPs	Banane, agrumes, raisin, fraise...	- Lait sans lactose - Camembert, brie	Carotte, céleri, haricots verts	Banane, raisin, agrumes, kiwi

Tableau I : Régime pauvre en FODMAPs.

suivante. L'intensité des symptômes est jugée à partir d'une échelle numérique s'échelonnant de 1 à 10. Un régime sans gluten est jugé efficace s'il permet une diminution de l'intensité des symptômes d'au moins 30 % [14].

En pratique, ce test d'exclusion-réintroduction très informatif est difficile à réaliser. Donc en cas d'amélioration des symptômes sous régime sans gluten, des petites quantités de gluten doivent être réintroduites, idéalement en aveugle, progressivement, jusqu'à une quantité maximale tolérée. Il est nécessaire de réévaluer régulièrement les patients pour éviter un régime contraignant, onéreux et potentiellement inutile de façon prolongée.

Conclusion

En 2023, l'HSB est une entité qui reste floue en l'absence de marqueur biologique spécifique. Après avoir éliminé une maladie cœliaque et une allergie IgE médiée au blé, un certain nombre d'enfants, améliorés par le retrait du gluten de l'alimentation, présentent en fait un syndrome de l'intestin irritable et répondent avant tout à un régime appauvri en FODMAPs, dont le blé fait partie. L'exclusion stricte du gluten ne doit être envisagée qu'en cas d'échec de ce premier régime, sur une période initialement limitée à 6 semaines, au-delà

de laquelle des petites quantités de blé seront réintroduites, jusqu'à une quantité maximale tolérée. Tout régime d'éviction prolongé doit être évité, il est nécessaire de tenter régulièrement la réintroduction de petites quantités de blé.

BIBLIOGRAPHIE

- ELLIS A, LINAKER BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*, 1978;1:1358-1359.
- SAPONE A, BAI JC, BONAZ B *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*, 2012;10:13.
- LUDVIGSSON JF, LEFFLER DA, BAI JC *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013;62:43-52.
- HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
- FRANCAVILLA R, CRISTOFORI CASTELLANETA S *et al.* Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014;164:463-467.
- CARROCCIO A, MANSUETO P, D'ALCAMO A *et al.* Non-coeliac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol*, 2013;108:1845-1852.
- CARROCCIO A, GIANNONE G, MANSUETO P *et al.* Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-coeliac Wheat Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019;17:682-690.
- DIGIACOMO DV, TENNYSON CA, GREEN PH *et al.* Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *Scand J Gastroenterol*, 2013;48:921-925.
- TANPOWONG P, INGHAM TR, LAMPISHIRE PK *et al.* Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*, 2012;97:12-6.
- CARROCCIO A, GIAMBALVO O, BLASCA F *et al.* Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics. *Nutrients*, 2017;9:771.
- BIESIEKIERSKI JR, PETERS SL, NEWNHAM ED *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
- SKODJE GI, SARNA VK, MINELLE IH *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 2018;154:529-539.
- JUNKER Y, ZEISSIG S, KIM SJ *et al.* Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*, 2012;209:2395-2408.
- LEONARD MM, SAPONE A, CATASSI C *et al.* Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*, 2017;318:647-656.

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

I Revues générales

Instabilité vésicale : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Les fuites urinaires constituent un motif de consultation courant en pédiatrie. Une pathologie organique sous-jacente est rarement en cause mais doit être exclue. Une approche clinique rigoureuse permet d'orienter le diagnostic et de poser l'indication d'examen complémentaires nécessaires.

De plus, le retentissement psychosocial peut être majeur : difficultés scolaires, moqueries, mésestime de soi, exclusion, etc. avec un retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de ses parents. Ainsi, une prise en charge à la fois précoce et globale visera à atténuer, voire à faire disparaître, les symptômes.

L'instabilité vésicale de l'enfant se manifeste par des troubles mictionnels plus ou moins invalidants ; l'urgence mictionnelle en est le symptôme cardinal. Il s'agit souvent d'un trouble fonctionnel (instabilité vésicale idiopathique) qui régresse spontanément. Cependant, s'il persiste, il peut se compliquer d'infections urinaires ou de reflux vésico-urétéral, menaçant ainsi le pronostic rénal à long terme. Il est également impératif d'éliminer une étiologie organique de l'instabilité vésicale (malformative, neurologique, etc.). Le traitement de première ligne repose sur une thérapie comportementale et des mesures d'hygiène simples. En cas d'échec, d'autres options thérapeutiques (pharmacologiques ou non) sont disponibles.



H. DAHDOUN, C. DOSSIER
Service de Néphrologie pédiatrique,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

Le cycle vésical normal est composé de deux phases : le remplissage et la miction.

– Le remplissage implique le relâchement du détrusor pour stocker les urines avec une augmentation de la pression de fermeture du col vésical. C'est la continence où intervient le système nerveux sympathique.

– La miction nécessite la coordination parfaite d'une dizaine de muscles (striés et lisses) permettant une contraction vésicale, une ouverture du col et un relâchement du sphincter strié. C'est la vidange des urines qui doit être normalement facile, complète, volontaire et indolore. Il existe une stimulation du système nerveux parasympathique pendant cette phase.

La fonction physiologique de la vessie et des voies urinaires inférieures se déve-

loppe au fur et à mesure que l'enfant grandit. Chez le nourrisson, la miction est un réflexe automatique, sans aucune intervention de la volonté, qui existe déjà pendant la période fœtale. Elle est sous le contrôle du système nerveux médullaire sacré. Le nouveau-né a environ vingt mictions par jour déclenchées par un remplissage vésical faible (stimulus proprioceptif), mais aussi par la stimulation cutanée périnéale (stimulus extéroceptif) [1].

Au cours des deux premières années de vie, il survient une inhibition progressive de ce réflexe aboutissant à un contrôle volontaire de la miction par les centres supérieurs comme chez le grand enfant et l'adulte. Ce contrôle réduit le nombre des mictions à l'âge de 2 ans (six à huit par jour). Cependant, des contractions vésicales involontaires se produisent de temps en temps pendant l'enfance. Vers l'âge de 18 mois, l'enfant se rend compte

de la nécessité d'acquiescer la propreté afin de répondre aux attentes de ses parents. Il apprend à retarder sa miction en contractant son sphincter strié, ce qui inhibe la contraction réflexe vésicale et augmente sa capacité vésicale. En moyenne, la continence diurne est acquise vers l'âge de 2 ans et celle nocturne entre 2 et 5 ans chez 80 % des enfants [2-4]. Parmi les 20 % restants, une guérison spontanée arrive chez 15 % chaque année [5].

La persistance des troubles mictionnels au-delà de 5 ans peut avoir des retentissements majeurs. Ces enfants sont à risque de développer un reflux vésico-urétéral et des infections urinaires à répétition. Ces conditions peuvent être responsables de cicatrices rénales [6] qui, à long terme, peuvent évoluer vers une insuffisance rénale chronique [7-9]. Ces enfants peuvent également souffrir de troubles émotionnels et comportementaux tels que l'anxiété, la dépression, l'agressivité et l'isolement social. Ils sont souvent sujets à la moquerie des autres [6,10]. Cependant, il est difficile de déterminer si ces troubles comportementaux sont la cause ou la conséquence des troubles mictionnels. OZEL *et al.* [11] rapportent que 29,4 % des patients ayant des troubles mictionnels présentent des troubles psychiatriques associés, principalement un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention [11].

Les troubles mictionnels peuvent être associés à d'autres affections, dont la plus fréquente est la constipation. Il a été rapporté que les enfants constipés sont 6,8 fois plus susceptibles de développer un trouble mictionnel [12]. Une explication probable de ce phénomène est que l'intestin et la vessie partagent des nerfs afférents, des centres nerveux similaires et une origine embryologique commune.

L'incontinence est une fuite incontrôlable des urines. Elle est soit permanente, soit intermittente (diurne ou nocturne) [13-15]. Elle survient quand il existe une anomalie au niveau du volume urinaire, de la capacité vésicale

ou du contrôle musculo-nerveux de la miction [16]. L'incontinence permanente oriente vers une malformation des voies urinaires (abouchement ectopique de l'uretère, fistule vésico-vaginale, etc.) ou une vessie neurologique.

Dans cet article, nous développons uniquement l'instabilité vésicale (également dite hyperactivité vésicale).

Instabilité vésicale ou hyperactivité vésicale

1. Définition

L'instabilité vésicale a été définie par l'*International Childrens Continence Society* (ICCS) comme une urgence mictionnelle accompagnée souvent de pollakiurie et parfois de nycturie, avec ou sans incontinence [17]. Selon cette définition, l'instabilité vésicale idiopathique survient en dehors de toute pathologie mimant ces mêmes symptômes (une infection urinaire, une malformation urologique, une anomalie neurologique telle une lésion de la moelle épinière, un dysraphisme rachidien, etc.) [17].

Le symptôme cardinal est l'urgence mictionnelle. Elle est définie par l'*International Continence Society* (ICS) comme le désir impérieux, soudain et irrésistible d'uriner, souvent difficile à différer [18]. L'urgence mictionnelle doit être distinguée du besoin urgent d'uriner qui est une sensation normale ressentie par tout le monde et qui peut être intense quand les urines ont été longtemps retenues dans la vessie. Les symptômes de l'urgence mictionnelle peuvent être légers ou importants. Dans ce dernier cas, l'enfant doit courir aux toilettes, voire se figer sur place et parfois comprimer son urètre avec des manœuvres de rétention afin d'arrêter l'envie impérieuse d'uriner. Les filles vont s'accroupir et s'asseoir sur les talons (*squatting*) et les garçons vont saisir le pénis et serrer le gland. Ces manœuvres induisent une inhibition du réflexe mictionnel.

La définition de la pollakiurie chez l'enfant n'est pas très bien établie. Cependant, on considère qu'un enfant qui a un apport liquidien normal et qui urine plus que sept fois par jour a une pollakiurie.

L'ICS définit la nycturie comme le besoin de se réveiller la nuit pour uriner. Elle est à distinguer de l'énurésie qui est une incontinence intermittente survenant après l'âge de 5-7 ans, exclusivement pendant le sommeil (pas de signe diurne). Elle est dite primitive quand une propreté nocturne de plus de six mois n'a pas eu lieu. Sinon, elle est secondaire, c'est-à-dire qu'elle réapparaît après une période de propreté nocturne de plus de six mois. Elle est familiale dans 30 à 60 % des cas.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que certains enfants auront des épisodes d'incontinence urinaire en fin de journée, en raison de la fatigue et de l'incapacité à se concentrer. Les enfants restent propres le jour (avec comme symptomatologie une urgence mictionnelle et souvent une pollakiurie), mais auront des fuites en soirée.

Des mictions peu fréquentes peuvent également être associées à l'instabilité vésicale. Le report de la miction est parfois obtenu à l'aide de manœuvres de rétention destinées à retarder le besoin d'uriner ou par une restriction majeure des apports hydriques (*fig. 1*).

2. Physiopathologie

L'instabilité vésicale est due à une contraction désinhibée du détrusor (CDD) qui a lieu en dehors des mictions, durant la phase du remplissage. Une contraction volontaire des muscles du plancher pelvien s'oppose à cette CDD afin de retarder la miction. Ceci est donc responsable de la symptomatologie assez typique incluant pollakiurie, dysurie, urgences mictionnelles, fuite urinaire, etc. L'enfant essaye d'atténuer les fuites en adoptant des manœuvres

Revue générale

de rétention présentes dans 73 % des cas [19] : accroupissement, verge pincée, jambes croisées, marche sur la pointe des pieds, etc. (**fig. 2**)

3. Conséquences

Ces mécanismes d'adaptation peuvent aboutir à des changements fonctionnels et morphologiques de la vessie augmentant ainsi le risque de reflux vésico-urétéral et d'infection urinaire. Ils peuvent être également responsables d'un report de la défécation induisant ainsi une constipation et une encoprésie. Près de

50 % des enfants se présentant avec une infection urinaire souffrent également de troubles fonctionnels de la défécation [19].

En plus, la qualité de vie de l'enfant et de ses parents est perturbée. Le retentissement psychosocial secondaire est majeur : difficultés scolaires, exclusion, moqueries, etc. [20]. Ceci peut également nuire à l'estime de soi qui se développe dès l'enfance [21]. Les enfants se retirent progressivement des activités sociales. Des conflits peuvent avoir lieu entre l'enfant, ses parents et ses amis.

4. Étiologies

Chez les enfants, l'instabilité vésicale peut avoir plusieurs étiologies : neurogène, anatomique, inflammatoire, idiopathique, etc.

Les principales étiologies neurogènes comprennent : l'infirmité motrice cérébrale, la lésion médullaire (traumatisme, tumeur, dysraphisme, myéloméningocèle, etc.), et l'agénésie sacrée. 22 % des enfants ayant un myéloméningocèle lombo-sacré ont des CDD [22]. La vessie instable est l'anomalie urologique la plus commune chez les enfants avec infirmité motrice.

Les valves de l'urètre postérieure (VUP) sont l'anomalie anatomique la plus fréquemment associée à l'instabilité vésicale. 24 % des garçons avec cette condition ont une instabilité vésicale [23].

Un processus inflammatoire dans la vessie telle l'infection urinaire et la cristallisation des urines hyperosmolaires (boissons insuffisantes ou hypercalcémie) [24] sont responsables d'une irritation vésicale entraînant des symptômes d'instabilité vésicale.

L'histoire naturelle de l'instabilité vésicale idiopathique chez les enfants n'est pas clairement établie. Certains auteurs pensent qu'elle résulte d'une immaturité vésicale qui se résout avec le temps. La maturation des voies réticulospinales, des centres inhibiteurs du mésencéphale et du cortex cérébral est alors retardée. D'après CURRAN *et al.*, le délai moyen

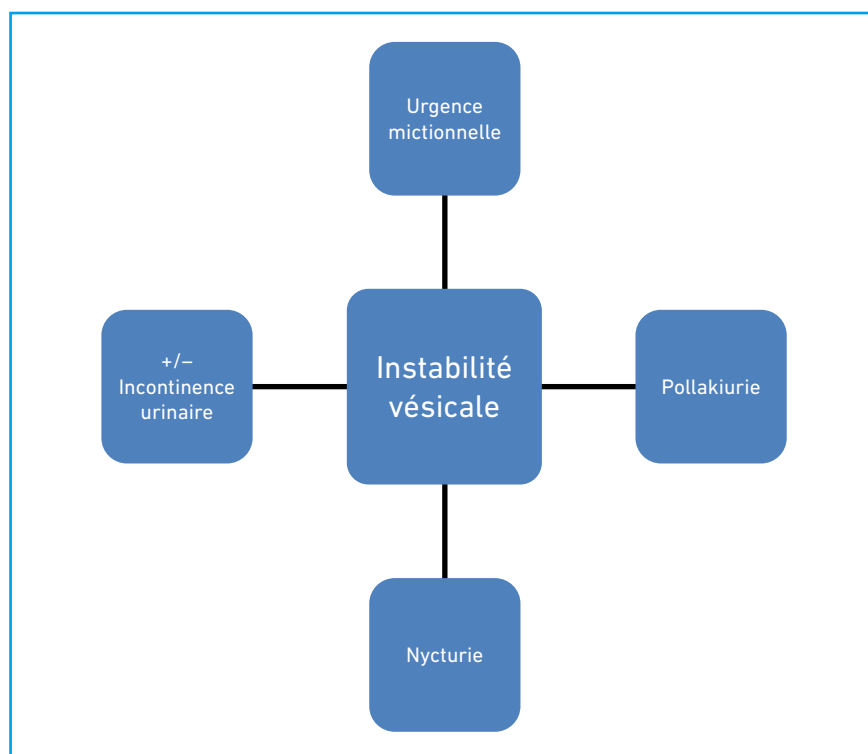


Fig. 1 : Principaux symptômes de l'instabilité vésicale.

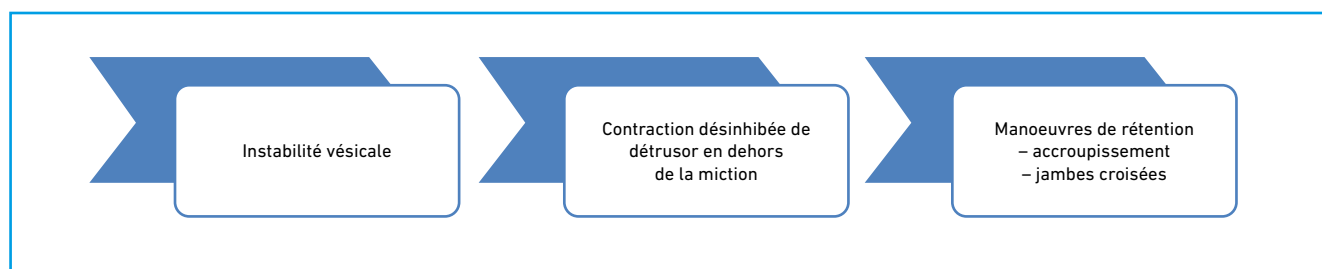


Fig. 2 : Physiopathologie de l'instabilité vésicale.

de résolution des symptômes de l'hyperactivité vésicale chez les enfants est de 2,7 ans [25].

Ils existent d'autres étiologies de l'instabilité vésicale comme :

- l'irritation du siège ou des organes génitaux externes qui réactive le réflexe pudendal (vulvite, balanite, oxyures, excoriation cutanée...);
- la constipation chronique souvent accompagnée d'encoprésie [26] : le rectum rempli de matières fécales provoque des contractions involontaires du détrusor;
- la mauvaise position au cours de la miction (absence d'appui des pieds, cuisses non écartées, siège de toilette inadapté à la taille de l'enfant).

Toutes ces étiologies sont à éliminer prioritairement à travers un interrogatoire minutieux.

5. Démarche diagnostique

Devant tout trouble mictionnel, le diagnostic repose sur un interrogatoire précis et un examen clinique soigneux.

>>> Interrogatoire

Les étiologies organiques de l'instabilité vésicale sont à éliminer en premier lieu. Les signes cliniques de l'instabilité vésicale à rechercher pendant l'interrogatoire sont multiples. Un seul est suffisant pour poser le diagnostic : les mictions peuvent être trop fréquentes (pollakiurie ou plus de huit mictions par jour) ou trop rares (moins de trois par jours), les urgences mictionnelles, les faux besoins, l'effort de poussée abdominale à la miction, le jet urinaire faible irrégulier, la sensation de vidange incomplète avec des gouttes résiduelles, les manœuvres de rétention, etc. Il faut aussi rechercher la rétention stercorale et les infections urinaires à répétition.

L'âge de l'acquisition de la propreté diurne et nocturne est également à déterminer.

Les modalités d'utilisation des toilettes scolaires (propreté, disponibilité), l'importance de la fuite (quelques gouttes ou culotte entièrement mouillée), le retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, le développement statural et psychomoteur et la qualité du sommeil de l'enfant sont à évaluer.

Le calendrier mictionnel est à réaliser. Il permet d'identifier certains troubles urinaires (pollakiurie, polyurie, etc.) et d'évaluer la capacité fonctionnelle de la vessie. Il sert à enregistrer, jour et nuit, le volume et l'heure de chaque miction, la survenue des urgences mictionnelles ou de fuites urinaires involontaires, ainsi que l'apport hydrique (quantité des boissons). Récemment, il a été démontré qu'un calendrier mictionnel réalisé sur 2 jours, pas nécessairement consécutifs, fournit des données similaires à celles obtenues sur une période de 3 jours [27]. L'utilisation de protection, le degré d'urgence mictionnelle, les troubles du transit intestinal (constipation ou encoprésie), la couleur des urines sont à noter systématiquement. Cette dernière permet d'évaluer l'état d'hydratation de l'enfant.

Le développement psychologique de l'enfant est à examiner à la recherche d'événements stressants, une anxiété, une agressivité, une timidité excessive, un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, etc. Si un trouble émotionnel est détecté, l'enfant doit être orienté vers une prise en charge psychologique. Il est par ailleurs nécessaire de savoir si des bilans ont déjà été réalisés ou des traitements (pharmacologiques ou non) ont été essayés ainsi que leur efficacité.

>>> Examen clinique

L'examen clinique orienté comprend [28] :

- une palpation abdominale à la recherche d'un globe vésical ou d'un fécalome;
- Un examen des organes génitaux externes à la recherche d'un phimosis

ou d'une coalescence des petites lèvres ou vulvite;

- un examen neurologique complet afin d'éliminer une étiologie neurologique sous-jacente (motricité des membres inférieurs, sensibilité périnéale, réflexe crémasterien, tonus du sphincter anal);
- un examen orthopédique complet des membres inférieurs et du rachis (pied creux, scoliose, etc.);
- une inspection du sacrum à la recherche d'une fossette sacro coccygienne ou une touffe de poils (dysraphisme occulte, spina bifida);
- une inspection des sous-vêtements à la recherche de stigmates de fuite urinaire et/ou de selles.

L'examen clinique est normal en cas d'instabilité vésicale idiopathique. Certains enfants ont une irritation périnéale.

>>> Les examens complémentaires

Le but des examens complémentaires devant des troubles mictionnels diurnes est d'éliminer certains diagnostics différentiels afin de pouvoir conclure avec certitude qu'il s'agit d'une instabilité vésicale idiopathique. L'ICCS préconise de réaliser dans le cadre d'un trouble mictionnel diurne des examens complémentaires simples [29].

Une bandelette urinaire est effectuée pour éliminer une infection urinaire, rechercher une glycosurie et évaluer la densité urinaire (baisse de la concentration urinaire en cas de diabète insipide). Un dosage du rapport calcium/créatinine urinaire permet de rechercher une hypercalciurie (cause peu fréquente de polyurie).

En cas de doute sur une pathologie rénale, un bilan biologique sera fait pour évaluer la fonction rénale.

Une échographie rénale et des voies urinaires permet de rechercher une uropathie malformative, un éventuel retentissement du trouble vésicosphinctérien

Revue générale

sur le rein et les voies urinaires, d'évaluer l'épaisseur de la paroi vésicale [30, 31] et de mesurer le volume du résidu post-mictionnel. Chez l'enfant, sauf chez le nourrisson, la vessie se vide complètement à chaque miction. Pour obtenir des données fiables, le volume vésical doit être compris entre 50 et 115 % de la capacité vésicale attendue pour l'âge ($30 \times (\text{âge} + 1)$ en mL). De plus, le résidu post-mictionnel doit être mesuré dans les cinq premières minutes après la miction (idéalement dans la première minute). Un volume supérieur à 20 mL à plusieurs reprises est un signe de vidange incomplète [32]. Dans le cas d'une instabilité vésicale secondaire à des valves de l'urètre postérieur, l'échographie retrouve un épaississement diffus de la paroi vésicale. L'épaisseur normale de la paroi vésicale mesurée sur une vessie vide doit être inférieure à 3 mm.

Simple à réaliser, non invasive et rapide, la débimétrie sert à évaluer la qualité du jet urinaire. Celui-ci dépend de la force d'impulsion du muscle vésical et de la perméabilité de l'urètre. L'étude du débit urinaire peut être décrite en termes de débit (mL/sec) et de schéma de débit. Le schéma peut être continu, intermittent (interrompu) ou staccato (le flux ne s'arrête pas complètement mais fluctue en raison d'une relaxation incomplète du sphincter). Elle mesure principalement le volume uriné, le temps de la miction, le débit maximum (Q max), le débit moyen, le temps de débit maximum (T Q max), etc. [33, 34]. Réaliser plusieurs débimétries est essentiel pour obtenir une cohérence. Il est intéressant, lorsque cela est possible, d'observer une miction : la possibilité d'uriner sur commande avec un bon jet permet d'affirmer l'intégrité du contrôle neurologique de la miction et élimine une dysurie [35]. Le modèle de la courbe identifiée à la débimétrie oriente vers l'origine du trouble mictionnel sous-jacent. La morphologie de la courbe physiologique est en cloche. Elle est faite d'une phase ascendante rapide et d'une phase descendante plus lente. Une courbe "explosive" avec un

Q max important et un T Q max bref est fréquemment rencontrée dans la vessie immature de l'enfant, témoignant d'une musculature vésicale particulièrement active.

Des examens de seconde intention sont à réaliser dans le cas où une anomalie clinique (notamment neurologique) et/ou échographique est présente.

Une IRM de la colonne lombo-sacrée doit être envisagée chez les enfants présentant des anomalies neurologiques, une fossette sacrée ou une autre anomalie pré-sacrée.

La cystographie rétrograde est indiquée chez les enfants ayant des antécédents d'infections urinaires fébriles récurrentes à la recherche d'un reflux vésico-urétéral. Elle est également indiquée en cas de jet urinaire anormal afin d'exclure un obstacle (valves de l'urètre postérieur, sténose urétrale, etc.). Elle est alors demandée par voie sus-pubienne.

POINTS FORTS

- La symptomatologie de l'instabilité vésicale associe une urgence mictionnelle accompagnée souvent de pollakiurie, parfois de nycturie, avec ou sans incontinence urinaire.
- Elle est due à une contraction désinhibée du détrusor (CDD) ayant lieu en dehors des mictions.
- Elle est idiopathique dans la plupart des cas. Une pathologie organique sous-jacente doit être éliminée : étiologies neurogènes, uropathie, processus inflammatoire dans la vessie, etc.
- Le diagnostic est essentiellement clinique.
- Des examens complémentaires de première intention sont à réaliser afin d'exclure une cause organique (bandelette urinaire, bilan biologique sanguin et urinaire, échographie rénale, débimétrie).
- La prise en charge initiale implique une approche comportementale et des mesures d'hygiène simples. En cas d'échec, le *biofeedback* et le traitement pharmacologique (anticholinergique, agoniste sélectif des récepteurs bêta-3 adrénergiques) sont les options suivantes de traitement.

Une débimétrie couplée à une électromyographie (EMG) implique la mise en place d'électrodes périnéales (souvent des patches) et la mesure de l'activité sphinctérienne avant, pendant et après la miction. Normalement, l'activité sphinctérienne se produit uniquement pendant le remplissage de la vessie. L'échec de la relaxation ou l'augmentation de l'activité sphinctérienne pendant la miction suggère une anomalie neurologique.

Un bilan urodynamique est un geste invasif, demandé par l'urologue en seconde intention. Il sert à évaluer le fonctionnement du bas appareil urinaire, de préciser le mécanisme physiopathologique des symptômes urinaires et d'identifier un reflux vésico-urétéral [32]. L'hyperactivité du détrusor est une observation urodynamique caractérisée par des contractions involontaires du détrusor pendant la phase de remplissage, qui peuvent être spontanées ou provoquées.

6. Prise en charge de l'instabilité vésicale

La prise en charge initiale de l'instabilité vésicale implique une approche comportementale et cognitive. L'éducation de l'enfant et de ses parents constitue la première étape, en expliquant le fonctionnement vésicosphinctérien normal. La motivation de l'enfant est à la base du succès thérapeutique. Un enfant qui ne voit aucun intérêt à la résolution de son trouble mictionnel n'est pas prêt à commencer et à adhérer à la thérapie appropriée [36]. Un traitement pharmacologique est initié après échec de la thérapie comportementale ou si les symptômes sont sévères.

Le traitement de première ligne repose donc sur une thérapie comportementale et des mesures d'hygiène simples. Elle consiste à entraîner les enfants à uriner toutes les trois heures (y compris à l'école) et à chaque ressenti du besoin mictionnel. Il leur est demandé de contrôler la qualité et la quantité des boissons pendant la journée (50 mL/kg/j à répartir sur douze heures). Il est conseillé de réduire la consommation de liquides acides ou contenant de la caféine irritant la vessie. La miction doit être faite au calme avec un écartement des jambes et un appui bipodal sur une surface plane. Si un résidu post-mictionnel a été identifié, une miction à deux temps doit être mise en place : l'enfant urine puis attend une à deux minutes et essaie d'uriner de nouveau afin d'améliorer la vidange vésicale. Ces mesures sont à poursuivre pendant au moins deux mois avec une réévaluation à la fin de cette période.

Les étiologies de l'instabilité vésicale sont à prendre en charge. Des études montrent que le simple traitement de la constipation réduit les troubles mictionnels et diminue le risque de développer une infection urinaire [37-40].

En cas d'échec de ces mesures, le *biofeedback* et le traitement pharmacologique sont les options suivantes de traitement.

Le *biofeedback* est une technique de rééducation vésicosphinctérienne. Des électrodes détectant l'activité musculaire sont placées sur le périnée, autour du sphincter anal, à l'intérieur du canal anal et sur la paroi abdominale. L'activité physiologique musculaire est alors surveillée, amplifiée et transmise sous forme de signaux visuels ou auditifs. Les enfants apprennent à identifier et à supprimer les contractions involontaires du détrusor, ainsi qu'à identifier et détendre les muscles de leur plancher pelvien lors de la miction [41]. La principale limite du *biofeedback* est la nécessité d'effectuer plusieurs séances.

Bien que le traitement pharmacologique soit l'un des piliers du traitement de l'hyperactivité vésicale de l'adulte, son rôle dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant reste moins bien défini. Les anticholinergiques (= anti-muscariniques) sont utilisés chez les enfants atteints d'instabilité vésicale en cas d'échec ou en complément d'une thérapie comportementale [42]. Ils agissent sur les récepteurs vésicaux muscariniques (M3 principalement), dont la stimulation à médiation parasympathique est responsable d'une hyperactivité du détrusor. Ils augmentent la capacité vésicale, améliorent la compliance vésicale et diminuent les CDD. Ils sont à poursuivre pendant au moins trois mois et tant que les symptômes perdurent. Bien qu'ils soient largement utilisés chez les enfants atteints d'instabilité vésicale, peu d'études ont évalué leur innocuité et leur efficacité dans ce contexte. Ils sont parfois interrompus en raison des effets secondaires comme la constipation, la sécheresse buccale, la tachycardie, le flou visuel, l'intolérance à la chaleur et, plus rarement, la confusion mentale [43]. Il est nécessaire de vérifier qu'ils ne favorisent pas une rétention urinaire aiguë par une échographie urinaire réalisée à quelques jours du début du traitement. L'oxybutynine est l'anticholinergique le plus couramment prescrit. La posologie initiale est de 0,2 mg/kg/j en deux à trois prises. Elle peut être augmentée si

besoin, progressivement, jusqu'à 0,5 mg/kg/j (avec une dose maximale de 15 mg/j) et en l'absence de signes d'intolérance atropinique. La solifénacine est un anti-muscarinique de demi-vie longue, couramment utilisé chez l'adulte. Une étude prospective a évalué son efficacité chez des enfants atteints d'instabilité vésicale réfractaire à l'oxybutynine [44]. Des posologies entre 1,25 et 10 mg ont été utilisées. Les CDD ont diminué chez tous les patients [44]. Selon Hoebeke *et al.*, 85 % des 139 enfants traités avec 5 mg de solifénacine pour une vessie hyperactive résistante ont répondu favorablement à ce traitement [45]. Des effets indésirables ont été rapportés dans 6,5 % des cas. Les événements indésirables les plus courants de la solifénacine sont la constipation, l'allongement de l'intervalle QT et la sécheresse buccale [46]. Le mirabégron est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-3 adrénergiques avec un profil pharmacologique et un mécanisme d'action différents de ceux des anti-muscariniques. Il favorise la relaxation de la vessie et augmente sa capacité. La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé son utilisation en mars 2021 en tant que traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène chez les enfants âgés de 3 ans et plus [47]. Le mirabégron s'est avéré être également une alternative sûre et efficace pour les enfants atteints d'une hyperactivité vésicale idiopathique ne s'améliorant pas avec les thérapies comportementales et médicales et/ou qui avaient des effets secondaires importants liés aux anti-muscariniques [48].

Bien que la neuromodulation visant à supprimer l'hyperactivité vésicale soit plus couramment utilisée chez les adultes, cette approche thérapeutique a été utilisée chez les enfants après échec de la thérapie comportementale et pharmacologique. Le mécanisme d'action exact sur l'instabilité vésicale n'est pas entièrement compris. Cependant, les données des nombreuses études indiquent que cette approche fonctionne. La stimulation du nerf sacré peut induire des effets inhibiteurs sur

■ Revues générales

le détrusor. De plus, la stimulation des fibres somatiques des nerfs peut activer les muscles du plancher pelvien, provoquant ainsi une inhibition supplémentaire du détrusor [49]. La stimulation transcutanée a été utilisée chez les enfants. Cela implique le placement d'électrodes de surface pour stimuler la racine sacrée (S3) lié à un appareil TENS (stimulation nerveuse électrique transcutanée). Plusieurs fréquences de stimulation ont été utilisées et une stimulation de 2 Hz semble être suffisante. La durée optimale de chaque stimulation et le nombre de séances restent à déterminer [50]. Selon les études, la résolution complète des symptômes varie entre 47 et 61,9 % [51-53].

■ Conclusion

Les troubles mictionnels par instabilité vésicale sont très fréquents en pédiatrie. L'approche diagnostique nécessite souvent peu d'examen complémentaires (bandelette urinaire, échographie rénale) mais toujours un interrogatoire minutieux et un examen clinique rigoureux. La prise en charge repose essentiellement sur des règles d'hygiène simples. Un traitement pharmacologique et/ou une rééducation sont parfois nécessaires. L'efficacité des anticholinergiques doit être évaluée au bout de quatre semaines. En cas de réponse favorable, ils doivent être poursuivis pendant trois à six mois avant de tenter un éventuel sevrage. En cas de récurrence des symptômes à l'arrêt du traitement, l'enfant doit être remis sous la dose minimale efficace pendant trois à six mois supplémentaires avant une autre tentative de sevrage. Chez les enfants réfractaires à la thérapie comportementale et pharmacologique, une prise en charge spécialisée est indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

- LABAT JJ, BUZELIN JM. Physiologie vésico - sphinctérienne. Pathologie fonctionnelle de la vessie chez l'enfant Montpellier. *Sauramps Médical*, 2000;11-26.
- SURESHKUMAR P, JONES M, CUMMING R *et al.* A population-based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *J Urol*, 2009;181: 808-815.
- VAZ GT, VASCONCELOS MM, OLIVEIRA EA *et al.* Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*, 2012;27:597-603.
- BARROSO U JR, DULTRA A, DE BESSA J JR *et al.* Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalized and non-institutionalized children. *BJU Int*, 2006;97:813-815.
- FORSYTHE WI, REDMOND A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child*, 1974;49: 259-263.
- BULUM B, ÖZÇAKAR Z, KAVAZ A *et al.* Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatr*, 2014;103:e454-458.
- SOYGÜR T, ARIKAN N, YEŞİLLİ C *et al.* Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology*, 1999;54:905-908.
- FARHAT W, BAĞLI DJ, CAPOLICCHIO G *et al.* The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*, 2000;164:1011-1015.
- NASEER SR, STEINHARDT GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol*, 1997;158:566-568.
- CHING CB, LEE H, MASON MD *et al.* Bullying and lower urinary tract symptoms: why the pediatric urologist should care about school bullying. *J Urol*, 2015;193:650-654.
- ÖZEN MA, MUTLUER T, NECEP I *et al.* The overlooked association between lower urinary tract dysfunction and psychiatric disorders: a short screening test for clinical practice. *J Pediatr Urol*, 2019;15:332.e1-332.e5.
- SAMPAIO C, SOUSA AS, FRAGA LG *et al.* Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr*, 2016;4:101.
- BREAUD J *et al.* Troubles mictionnels de l'enfant: de la physiologie à la symptomatologie. *Arch Pediatr*, 2012; 19:1226-1230.
- BREAUD J *et al.* Troubles mictionnels de l'enfant: de la symptomatologie au diagnostic. *Arch Pediatr*, 2012;19: 1231-1238.
- HAAB F, AMARENCO G, COLOBY P *et al.* Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire: adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. *Prog Urol*, 2004;14:1103-1111.
- FAUDEUX C, BERARD E. Troubles mictionnels de l'enfant. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses. 2018;141:1-11.
- AUSTIN PF *et al.* The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Childrens Continence Society. *J.Urol*, 2014;191:1863-1865.e13.
- ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002;21:167-178.
- GONDIM R, AZEVEDO R, BRAGA AA *et al.* Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. *Int Braz J Urol*, 2018;44:378-383.
- SURESHKUMAR P, CRAIG JC, ROY LP *et al.* Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr*, 2000; 137:814-818.
- SAVASER S, KIZILKAYA BEJİ N, ASLAN E *et al.* The prevalence of diurnal urinary incontinence and enuresis and quality of life: sample of school. *Urol J*, 2018;15:173-179.
- DATOR DP, HATCHETT L, DYRO FM *et al.* Urodynamic dysfunction in walking myelodysplastic children. *J Urol*, 1992;148:362-365.
- PETERS CA, BOLKIER M, BAUER SB *et al.* The urodynamic consequences of posterior urethral valves. *J Urol*, 1990; 1:122-126.
- PAREKH DJ, POPE CIV, ADAMS MC *et al.* The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol*, 200;164:1008-1010.
- CURRAN MJ, KAEFER M, PETERS C *et al.* The overactive bladder in childhood: long-term results with conservative management. *J Urol*, 2000;163:574-577.
- O'REGAN S, YAZBECK S, SCHICK E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol*, 1985;23:152-154.
- LOPES I, VEIGA ML, BRAGA AA *et al.* A two-day bladder diary for children: is

- it enough? *J Pediatr Urol*, 2015 ;11:348.e1-4.
28. PALMER LS. Evaluation and targeted therapy of voiding dysfunction in children. *Urology*, 2016;92:87-94.
 29. HOEBEKE P, BOWER W, COMBS A *et al*. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol*, 2010;183:699-703.
 30. CVITKOVIC-KUZMIC A, BRKLJACIC B, IVANKOVIC D *et al*. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. *Eur Urol*, 2002;41:214-218.
 31. MÜLLER L, BERGSTRÖM T, HELLSTRÖM M *et al*. Standardized ultrasound method for assessing detrusor muscle thickness in children. *J Urol*, 2000;164:134-138.
 32. VAN BATAVIA J, COMBS AJ. The role of non-invasive testing in evaluation and diagnosis of pediatric lower urinary tract dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2018;19:34.
 33. FRANCO I, SHEI-DEI YANG S, CHANG SJ *et al*. A quantitative approach to the interpretation of uroflowmetry in children. *Neurourol Urodyn*, 2016;35:836-846.
 34. DAYANC MM, KIBAR Y, IRKILATA HC *et al*. Effect of voided volume on voiding patterns and reliability of uroflowmetry-electromyography results in children with lower urinary tract dysfunction. *Low Urin Tract Symptoms*, 2017;9:46-51.
 35. BUZELIN JM, GLEMAIN, LABAT JJ *et al*. Les méthodes d'exploration fonctionnelle de la voie excrétrice inférieure. In: Physiologie et explorations fonctionnelles de la voie excrétrice urinaire. 1997;60-92.
 36. BUTLER RJ, REDFERN EJ, HOLLAND P. Childrens notions about enuresis and the implications for treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1994;163:39-47.
 37. KIM JH, LEE JH, JUNG AY *et al*. The prevalence and therapeutic effect of constipation in pediatric overactive bladder. *Int Neurol J*, 2011;15:206-210.
 38. LOENING-BAUCKE V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*, 1997;100:228-232.
 39. SANTOS J, VARGHESE A, WILLIAMS K *et al*. Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children. *Pediat Therapeut*, 2014;4:191.
 40. BORCH L, HAGSTROEM S, BOWER WF *et al*. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*, 2013;102:e215-220.
 41. BOWER WF, CHASE JW. Pediatric Incontinence evaluation and clinical management (eds FRANCO I, AUSTIN P, BAUER S, VON GONTARD, A & HOMSY Y) 133137 (Wiley Blackwell, 2015).
 42. MARCELISSEN T, RASHID T, ANTUNES LOPES T *et al*. Oral pharmacologic management of overactive bladder syndrome: where do we stand ? *Eur Urol Focus*, 2019;6:1112-1119.
 43. CHAPPLE CR, CARDOZO L, NITTI VW *et al*. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*, 2014;33:17-30.
 44. BOLDUC S, MOORE K, NADEAU G *et al*. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol*, 2010;184:1668-1673.
 45. HOEBEKE P, DE POOTER J, DE CAESTECKER K *et al*. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder. *J Urol*, 2009;182:2040-2044.
 46. NEWGREEN D, BOSMAN B, HOLLESTEIN-HAVELAAR A *et al*. Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder: results of a phase 3 randomised clinical trial. *Eur Urol*, 2017;71:483-490.
 47. Open-label phase 3 study with mirabegron in children from 3 to less than 18 years of age with neurogenic detrusor overactivity. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02751931>
 48. BLAIS AS, NADEAU G, MOORE K *et al*. Prospective Pilot Study of Mirabegron in Pediatric Patients with Overactive Bladder. *Eur Urol*, 2016;70:9-13.
 49. HOHENFELLNER M, DAHMS SE, MATZEL K *et al*. Sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *BJU Int*, 2000;85:10-9.
 50. PATIDAR N, MITTAL V, KUMAR M *et al*. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in pediatric overactive bladder: a preliminary report. *J Pediatr Urol*, 2015;11:351.e1-6.
 51. HOEBEKE P, RENSON C, PETILLON L *et al*. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *J.Urol*, 2002;168:2605-2607.
 52. BOWER WF, MOORE KH, ADAMS RD. A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urgeincontinence. *J.Urol*, 2001;166:2420-2422.
 53. LORDELO P, TELES A, VEIGA ML *et al*. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol*, 2010;184: 683-689.

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

■ Analyse bibliographique

■ Caractéristiques des accidents domestiques mortels par empoisonnement chez les nourrissons et les jeunes enfants aux États-Unis

GAW CE *et al.* Characteristics of fatal poisonings among infants and young children in the United States. *Pediatrics*, 2023;15: in press.

Les accidents domestiques mortels par empoisonnement touchent surtout les enfants de moins de 5 ans. Ils dépendent du développement cognitif et moteur de l'enfant ainsi que des personnes ayant la garde de l'enfant au moment de l'accident. Ces empoisonnements peuvent être prévenus et le conditionnement des médicaments et produits chimiques toxiques ont permis de limiter le risque d'accident fatal, cependant le nombre de cas reste encore loin d'être négligeable.

Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques démographiques des nourrissons et jeunes enfants décédés d'un empoisonnement et de caractériser les substances en cause.

Il s'agissait d'une étude rétrospective ayant repris, à partir d'un registre national spécifique nord-américain établi dans 40 états, entre janvier 2005 et décembre 2018, les données d'enfants de moins de 5 ans décédés d'un empoisonnement.

Au total, 731 cas d'empoisonnements mortels ont été déclarés chez des enfants de moins de 5 ans sur la période d'étude. L'âge moyen des cas était de 1,3 ans (âge médian 1 an ; 0-2 ans). Les enfants de moins de 1 an étaient concernés dans 42 % des cas (308/731), suivis par les enfants de 1 an dans 23,4 % (171/731) des cas. Les circonstances de l'accident étaient précisées dans 72,6 % des cas. Il s'agissait d'un surdosage médicamenteux accidentel dans 40,7 % (216/531), d'une prise accidentelle spontanée d'une substance par l'enfant dans 17,9 % (95/531) ou d'un effet secondaire d'un traitement médicamenteux dans 41,4 % (220/531). Dans le cas des accidents liés à une prise spontanée par l'enfant, 36,8 % (35/95) et 26,3 % (25/95) survenaient respectivement chez des nourrissons de moins de 1 an ou âgés de 1 an.

Le lieu de l'accident était disponible dans 93,3 % des cas (682/731) et parmi ceux-ci, 65,1 % (444/682) avaient lieu au domicile. Pour les erreurs d'administration avec surdosage, sur les 481 données disponibles, 153 (31,8 %) avaient une histoire préalable de mauvaise administration du traitement. De plus, dans cette population, dans 22,7 % des cas (109/480), il existait une histoire de placement d'un des enfants de la fratrie.

Concernant la supervision de l'enfant, 32,2 % des enfants (203/631) étaient surveillés par quelqu'un d'autre que les parents au moment de l'accident. Dans 60,9 % (142/233) des cas, les substances se trouvaient dans un espace ouvert facile d'accès et dans 28,4 % (104/366) des cas, la substance n'était pas dans son conditionnement initial.

Pour le type de substance, chez les enfants de moins de 1 an, les amphétamines, la cocaïne et les boissons alcoolisées entraînaient la mort respectivement dans 81,3 % (26/32), 84 % (21/25) et 61,5 % (8/13) des cas. Les opioïdes représentaient 24,1 % de la proportion des substances responsables d'un décès en 2005 et 52,2 % (24/46) en 2018.

Cette étude montre que la majorité des empoisonnements mortels accidentels avant l'âge de 5 ans a lieu au domicile de l'enfant avec une surveillance dans un tiers des cas par quelqu'un d'autre que les parents. Les enfants de moins de 1 an sont particulièrement exposés. Les toxiques étaient dans la majorité des cas accessibles facilement et dans un conditionnement inadapté dans un tiers des cas. Les drogues et l'alcool étaient souvent responsables de décès, mais la prise accidentelle d'opioïdes, véritable problème de santé publique aux États-Unis, est devenue la première cause de mort par empoisonnement.

■ Estimation de la proportion d'enfants et adolescents présentant un trouble du comportement alimentaire

LOPEZ-GIL JF *et al.* Global proportion of disordered eating in children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2023: in press

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) comme l'anorexie mentale, la boulimie nerveuse, l'hyperphagie boulimique définis par le DSM-5 sont des affections psychiatriques qui ont augmenté au cours de ces 50 dernières années. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Une perte de 17 361,5 années de vie entre 1990 et 2019 et la mort de 318,3 personnes ont été estimées à travers le monde. La prévalence de ces troubles dans une population de jeunes de 11-19 ans a été rapportée à 1,2 % et 5,7 % respectivement chez les garçons et les filles avec une augmentation de l'incidence ces dernières années mais ces données sont probablement sous-estimées. Le score SCOFF, simple à réaliser en pratique, mis en place depuis 1999, est le plus utilisé pour évaluer ce type de TCA.

Le but de ce travail était de mesurer la proportion de TCA chez des enfants et adolescents à partir du score SCOFF.

Il s'agissait d'une revue systématique avec méta-analyse reprenant toutes les études portant sur des enfants de 6 à 18 ans, évalués par le questionnaire SCOFF. Ce dernier était composé de cinq questions avec réponses dichotomiques :

- 1- Vous êtes-vous déjà fait vomir parce que vous ne vous sentiez pas bien l'estomac plein ?
- 2- Craignez-vous d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?

3- Avez-vous récemment perdu au moins 6 kg en moins de 3 mois ?

4- Pensez-vous que vous êtes trop gros (se) alors que les autres vous considèrent comme trop mince ?

5- Diriez-vous que la nourriture est quelque chose qui occupe une place dominante dans votre vie ?

Un score ≥ 2 était considéré comme pathologique. Les critères d'exclusion étaient les enfants avec une maladie organique ou mentale et les études publiées pendant la période de la pandémie liée à la COVID-19 pour limiter les biais.

Au total, sur les 628 études identifiées, 32 ont été retenues pour analyse, incluant 63 181 participants de seize pays différents (pays européens, d'Amérique du Nord, d'Asie, un pays sud-américain et un pays africain). L'âge des participants s'échelonnait de 7 à 18 ans avec 51,8 % de filles mais certaines études ne précisaient pas le genre des patients. La proportion globale des TCA chez l'enfant et l'adolescent était de 22,36 % (IC95 % : 18,84-26,09 % ; $p < 0,001$; $n = 63\,181$). En analyse de sous-groupes, les filles rapportaient significativement plus souvent un TCA (30,03 % ; IC95 % : 25,61-34,65 % ; $n = 27\,548$) que les garçons (16,98 % , IC95 % : 13,46-20,81 % ; $n = 26\,170$) ($p < 0,001$). Les modèles de méta-régression, à effets aléatoires entre la proportion de TCA et l'âge moyen ou l'IMC, montraient une augmentation de ces troubles avec l'âge (B 0,03 ; IC95 % : 0-0,06, $p = 0,049$) et l'IMC (B 0,03 ; IC95 % : 0,01-0,05, $p < 0,001$).

Cette première méta-analyse évaluant la proposition d'enfants et adolescents avec un TCA à travers le monde à l'aide du questionnaire SCOFF, montre qu'un enfant/adolescent sur cinq est concerné. Ces troubles sont plus fréquents chez les filles. La proportion de ces TCA parmi les enfants et adolescents était positivement associée à l'âge et à l'IMC. Des mesures de détection et de prévention doivent être mises en place dans ces populations à risque.



J. LEMALE

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

Contre les rotavirus, UNE GRANDE PROTECTION POUR LES TOUT-PETITS



En France, à chaque saison hivernale*, on estime que les gastro-entérites aiguës à rotavirus sont responsables de plus de 20 000 hospitalisations chez les enfants de moins de 3 ans.¹ Pourtant, nombre de ces hospitalisations pourraient être évitées.

RotaTeq®, vaccin oral pentavalent, c'est :

- Une protection contre les 6 souches responsables de **PLUS DE 90 %** des infections à rotavirus en France^{1**}
- Un **RECU DE PLUS DE 15 ANS** dans le Monde^{***}
- Un schéma d'administration **EN ACCORD AVEC LE RYTHME DES RENDEZ-VOUS** de suivi pédiatrique[#]

RotaTeq® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

RotaTeq® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.²

Place dans la stratégie thérapeutique :

RotaTeq®, vaccin rotavirus (vivant) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur, notamment en respectant le schéma vaccinal et l'âge limite du nourrisson pour la dernière dose administrée. La Commission considère indispensable pour cette utilisation, que les parents des nourrissons éligibles à la vaccination doivent être informés en amont par les professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes, pédiatres, etc.) du surrisque transitoire d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin et des manifestations cliniques caractéristiques (accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements itératifs, pâleur, hypotonie, prostration, présence de sang dans les selles) qui doivent conduire à une consultation en urgence et à réaliser une échographie abdominale.³

Vaccin soumis à prescription médicale. Présentation agréée aux collectivités. Remboursé par la Sécurité Sociale : 65%.

Vaccin contre-indiqué pour le nourrisson en cas de :²

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin listés dans le RCP ou à la suite d'une précédente administration de vaccin rotavirus ;
- Antécédent d'invagination intestinale ;
- Malformation congénitale de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale ;
- Immunodépression connue ou suspectée (voir rubrique 4.4 et 4.8 du RCP).

L'administration de RotaTeq® doit être différée chez le nourrisson présentant :²

- Une maladie fébrile sévère aiguë grave ;
- Une diarrhée aiguë ou des vomissements.

Avant de prescrire, consulter la place de RotaTeq® dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.
Pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP disponible en flashant ce QR code ou directement sur le site internet :
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



* La distribution saisonnière des épidémies des GEA à RV s'étale en France principalement entre décembre et avril avec de faibles variations selon les années.

** Efficacité clinique démontrée contre les GEA dues à des RV de génotype G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8].

Impact sur la réduction du nombre d'hospitalisations et d'admissions dans les services d'urgence pour GEA à RV mis en évidence sur la souche G12P[8] lors d'une étude d'efficacité sur le terrain.²

*** Date de première autorisation : 27 Juin 2006.²

4 examens de suivi médical prévus entre 2 et 5 mois par l'Assurance Maladie.⁴

1. HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à rotavirus. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins Rotarix® et RotaTeq®. 23 juin 2022.

2. RCP RotaTeq®.

3. Avis de la Commission de la Transparence de RotaTeq®. 29 juin 2022.

4. Ameli. Suivi médical de l'enfant et de l'adolescent. Disponible sur <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/suivi-medical-de-l-enfant-et-de-l-adolescent> (consulté le 12/07/2022).

GEA : Gastro-entérites aiguës ; RV : Rotavirus.