

réalités

→ Mensuel # 205 • Novembre 2016

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2016 ?



Immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C.

L'utilisation de NeisVac® doit suivre les recommandations officielles (1).

Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2016 (2) selon le Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Mars 2016. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) de séro groupe C - Recommandations générales

La vaccination avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole). Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C conjugué selon le même schéma vaccinal à une dose. www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html

NeisVac®



Calendrier
vaccinal 2016 (2)

Seul vaccin méningococcique polysidique (dé-O-acétylaté)
du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (adsorbé)

VACCIN
MÉNINGOCOCCIQUE C
CONJUGUÉ

recommandé
à l'âge de 1 an (2)



...avec un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus (2)



Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien :
<http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr> ou flashez ce code

(1) - Résumé des Caractéristiques du Produit Neisvac®. (2) - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Mars 2016 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html





Programme
validant
le DPC

18^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 23 mars 2017
**Infectiologie et
vaccinologie**
sous la présidence
du Pr E. Grimprel
- Vendredi 24 mars 2017
**Pré-adolescence
et adolescence**
sous la présidence
du Dr O. Revol

JEUDI 23 MARS ET VENDREDI 24 MARS 2017

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR :
www.realites-pediatriques.com
cliquer sur JIRP



Sous la présidence du Pr E. Grimprel

9 h 00 – 12 h 30

Mises au point interactives

- Comment convaincre des parents réticents à la vaccination ?
- Obligation vaccinale en 2017 : mode d'emploi
- La résistance bactérienne aux antibiotiques : une menace ?
- Que reste-t-il des infections à pneumocoques depuis le vaccin 13-valent ?

F. Vié le Sage
E. Grimprel
A. Andremont
R. Cohen

14 h 00 – 17 h 00

Questions flash

- Traitement ambulatoire des pyélonéphrites : quelles limites ?
- Vaccination anti-grippale chez l'enfant : quelles perspectives ?
- Faut-il envoyer aux urgences tous les nourrissons fébriles de moins de 3 mois ?
- Quelles places pour la CRP et la radiographie du thorax dans la prise en charge ambulatoire d'une suspicion de pneumonie ?
- Quels sont les 6 diagnostics d'éruption fébrile à ne pas manquer ?
- Comment conduire un rattrapage vaccinal ?
- À quel âge vacciner contre le BCG ?
- Faut-il faire des rappels avec les vaccins méningococciques ?
- Rappel vaccinal : peut-on utiliser les vaccins faiblement dosés ?
- Que craindre chez un enfant revenant d'une zone d'endémie du moustique tigre ?
- Faut-il vermifuger nos enfants ?

R. Cohen
R. Cohen
C. Gras-Leguen
C. Gras-Leguen
C. Gras-Leguen
F. Vié le Sage
M.-A. Dommergues
M.-A. Dommergues
M.-A. Dommergues
P. Imbert
P. Imbert

17 h 00 - 17 h 30

Questions aux experts

Tous les experts présents sont réunis autour du président et répondent à chaud aux questions de la salle

17 h 30 - 18 h 30

Messages clés en Orthopédie infantile

- Les trois dépistages à ne pas rater
- Orthopédie et sport
- Les traitements "orthopédiques" inutiles
- Les démarches anormales

P. Mary

Sous la présidence du Dr O. Revol

9 h 00 – 12 h 30

■ **Mises au point interactives**

- Soigner la génération Z: les nouveaux codes
- Neurodéveloppement de la pré-adolescence à l'adolescent: ce que l'on sait
- Sexualité et contraception chez l'adolescent: quels repères?
- Addiction aux jeux vidéo: quels conseils donner aux parents?

O. Revol
G. Michael
Auteur en attente
M. Stora

14 h 00 – 17 h 45

■ **Questions flash**

- Quelles questions poser pour évaluer le risque suicidaire chez l'adolescent?
- Tatouages, piercing, scarification: quelle signification chez l'adolescent?
- Anorexie de la fille prépubère:
phénomène de mode ou véritable pathologie?
- Risques sanitaires chez l'adolescent: quels leviers pour leur prévention?
- Traitement de l'acné: quand passer la main?
- Troubles de la puberté à la pré-adolescence: quand agir?
- Sommeil chez l'adolescent: comment repérer les pathologies?
- Troubles du sommeil de l'adolescent: quelle prise en charge pour le pédiatre?
- Comment le pédiatre doit-il conduire une consultation d'adolescent?
- Structures d'accueil des adolescents: quel avenir?
- Refus scolaire anxieux de l'adolescent: que faire?
- La pré-adolescence: phase de latence ou période clé?

X. Pommereau
X. Pommereau
M.-F. Le Heuzey
M.-F. Le Heuzey
N. Bodak
C. Bouvattier
P. Franco
P. Franco
R. de Tournemire
R. de Tournemire
O. Revol
O. Revol

17 h 45 - 18 h 30

■ **Questions aux experts**

Tous les experts présents sont réunis autour du président et répondent à chaud aux questions de la salle

N° d'agrément à la Formation Continue : 11752251475

Un site dédié aux 18^{es} JIRP**Pour nous retrouver, vous pouvez :**

- soit rentrer l'adresse suivante dans votre navigateur : www.jirp.info
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode* imprimé sur la couverture de ce programme et ci-contre.

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.

Traitement continu de l'asthme dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β_2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande".

ou

chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β_2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.



Asthme



Changer leur vie

● UN SEUL OBJECTIF

atteindre le contrôle de l'asthme persistant modéré chez les patients insuffisamment contrôlés par CSI ^{*(1)}

● EFFICACEMENT

1^{ère} association fixe à avoir démontré que le contrôle de l'asthme était possible (bon contrôle^A et contrôle total^{ΔΔ})^{**}(1)

..... LA SEULE ASSOCIATION FIXE À AVOIR DÉMONTRÉ UN CONTRÔLE DE L'ASTHME PENDANT AU MOINS 7 SEMAINES CONSÉCUTIVES (2)

Δ Bon contrôle de l'asthme : symptômes occasionnels ou utilisation occasionnelle d'un bronchodilatateur β_2 agoniste de courte durée d'action, ou fonction pulmonaire < 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

ΔΔ Contrôle total de l'asthme : pas de symptôme, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur β_2 agoniste de courte durée d'action, fonction pulmonaire ≥ 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

* SERETIDE[®] peut être envisagé en traitement d'initiation pendant une courte période d'essai chez des adultes et adolescents ayant un asthme persistant modéré (défini par l'existence d'une symptomatologie diurne, l'utilisation quotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action en traitement symptomatique de secours et une obstruction bronchique modérée à sévère) et chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme. Dans ces cas, la dose initiale recommandée est de deux inhalations de 25 microgrammes de salmétérol et 50 microgrammes de propionate de fluticasone, deux fois par jour. Lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu, le traitement doit être réévalué afin d'envisager la réduction du traitement à un corticoïde inhalé seul.

** RCP Seretide[®] (propionate de fluticasone/salmétérol) : une étude GOAL (étude de 12 mois retenue lors de l'évaluation de l'AMM) réalisée chez 3 416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de Seretide[®] à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme. La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à obtention du contrôle total ou atteinte de la posologie la plus forte de l'étude. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par Seretide[®] que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes. Un « Bon Contrôle » de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide[®] que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul.

° CSI : corticostéroïde inhalé.

1 • Résumé des Caractéristiques du Produit.

2 • Bateman ED, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):836-44.

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

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

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.



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. Brami 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. Le Fur, M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

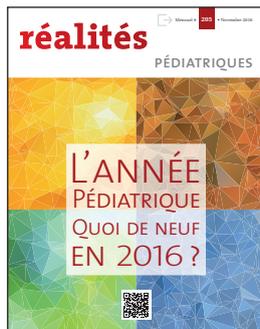
D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0117 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 4^e trimestre 2016



Novembre 2016 #205

↳ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2016 ?

↳ LE BILLET DU MOIS

9 1,2,3 Soleil !
A. Bourrillon

38 Quoi de neuf
en allergologie pédiatrique ?
G. Dutau

46 Quoi de neuf
en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier

↳ L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

10 Quoi de neuf en vaccinologie et
infectiologie pédiatrique ?
E. Grimprel

18 Quoi de neuf
en nutrition pédiatrique ?
P. Tounian

24 Quoi de neuf
en hépato-gastroentérologie ?
J.-P. Olives

28 Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?
N. Leboulanger

32 Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?
O. Revol, E. Hirsch, D. Morfin,
M. Viorrain

↳ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

51 Réalisation d'une IRM pendant la
grossesse : y a-t-il des conséquences
pour l'enfant ?

Un traitement préventif par
amitriptyline ou topiramate est-
il efficace dans le traitement des
migraines de l'enfant ?
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 23.

Image de couverture : © LTDean/shutterstock.com.

LABORATOIRES Picot

EXPERT EN NUTRITION DEPUIS 1896

Régurgitations : le 1^{er} motif de consultation
Picot AR, épaissi à la caroube,
pour une efficacité optimale ⁽¹⁾



- > Formule enrichie en L. fermentum avec une tolérance optimale⁽²⁻³⁾
- > Formule AR enrichie en DHA*

Format 400 g

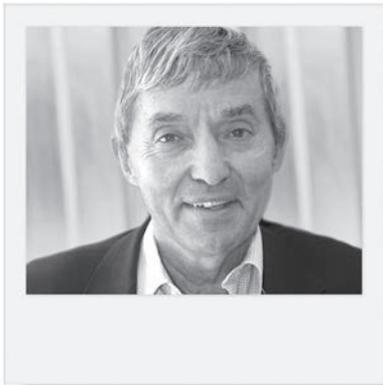
*dans Picot AR1

Avis important : Le lait maternel est le meilleur aliment pour le nourrisson. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement maternel. Les préparations infantiles sont destinées à remplacer l'allaitement maternel quand celui-ci n'est pas possible, arrêté prématurément ou doit être complété. Il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter et l'allaitement mixte peut gêner l'allaitement au sein. Les implications socio-économiques devraient être prises en compte dans le choix de la méthode d'allaitement. Il est important de respecter les indications de préparation et d'utilisation des préparations infantiles et de suivre les conseils du corps médical concernant l'alimentation du nourrisson. Une utilisation incorrecte de la préparation pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant.

En plus du lait, l'eau est la seule boisson indispensable. Bouger, jouer est indispensable au développement de votre enfant. www.mangerbouger.fr.

LE BILLET DU MOIS

1,2,3 Soleil !



→ **A. BOURRILLON**
Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Robert-Debré,
PARIS.

L'enfant est face au mur. Et les autres à distance.
Il compte 1,2,3. Puis se retourne ...

SOLEIL

Sur le coin de la feuille, les petits le dessinent
En haut, à droite, à gauche
Avec de grands rayons
Et un jaune éclatant

Il est confiance, bien-être et joie de vivre.

1,2,3 Soleil !

Les enfants s'avancent encore. Et puis s'immobilisent.

Un seul poursuit sa marche, comme pour trouver refuge.

Évoquant les ruines de Tipasa, Albert Camus écrivait "*Le monde y recommençait tous les jours dans une lumière toujours neuve.*"

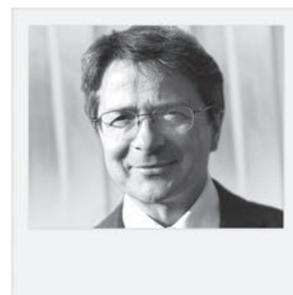
"*O lumière ! c'est le cri de tous les personnages placés, dans le drame antique, devant leur destin.*"

Le dieu Soleil est annoncé de fils à fils, aux grands et aux tout-petits, aux générations et aux générations et même à ceux qui n'existent pas, est-il transcrit sur les pierres des Pyramides.

1,2,3

Les enfants immobiles attendent avec confiance,
Ce soleil qu'ils appellent et qui vient de si loin.

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie pédiatrique ?



→ **E. GRIMPREL**
Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Armand-Trousseau,
PARIS.

Comme chaque année, les actualités sont riches dans le domaine de la vaccinologie comme dans celui de l'infectiologie pédiatrique. La France est aujourd'hui considérée comme le pays du monde où la crainte des vaccinations est la plus élevée à la fois dans la population [1] mais également parmi les médecins. Cette situation a conduit les autorités de santé à promouvoir une "concertation citoyenne" dont les résultats seront divulgués au début de l'année prochaine.

Cependant, la recherche et les progrès dans le domaine des infections de l'enfant et de leur prévention se poursuivent heureusement en France comme ailleurs. La prévention des infections méningococciques reste une actualité, la mise en place de stratégies vaccinales donne souvent des surprises, parfois inattendues (grippe, coqueluche), et il faut savoir remettre en question ses croyances. Le diagnostic des infections bactériennes est une difficulté et pourtant il représente une étape indispensable pour réduire le poids délétère de l'antibiothérapie inutile chez l'enfant.

Vaccinologie

1. Vaccination méningococcique B protéique

• La vaccination méningococcique B est-elle efficace en population générale ?

L'an passé, les Anglais s'apprêtaient à évaluer les premiers le vaccin ménin-

gococcique B protéique (Bexsero) en population générale compte tenu de leur haute incidence d'infections invasives méningococciques (IIM). C'est chose faite et les premiers résultats d'impact ont été rapportés dès septembre 2016. La vaccination méningococcique B a donc été ajoutée au calendrier vaccinal du Royaume-Uni en septembre 2015 [2]. Elle a concerné, dans un premier temps, le nourrisson avec un schéma vaccinal de primovaccination à deux doses (2 et 4 mois) et un rappel (12 mois) [3]. Comme c'est la règle au Royaume-Uni, la campagne de vaccination a été remarquablement bien mise en place et a abouti rapidement (en une année) à des couvertures vaccinales (CV) très élevées (95,8 % après 1 dose et 87,8 % après 1 doses de primovaccination (PV) chez le nourrisson de moins de 6 mois (estimation fin août 2016) [3]. Les premiers résultats épidémiologiques rapportés par le *Public Health England* (PHE) montrent une diminution de moitié du nombre de cas d'IIM de groupe B chez les jeunes nourrissons par rapport à l'année antérieure [4], avec une protection estimée à 82,9 % (24,1 – 95,2) chez les nourrissons ayant reçu une primovaccination complète.

Il est cependant trop tôt pour déceler un quelconque effet d'immunité de groupe et il peut sembler illusoire d'en espérer un tant que la cible de la vaccination ne sera pas étendue au delà du nourrisson, notamment à l'adolescent et l'adulte jeune. Ainsi, l'incidence globale des IIMB au Royaume-Uni est restée jusqu'à présent peu modifiée par rapport aux années antérieures.

La méthode de modélisation anglaise a été appliquée aux données épidémiologiques allemandes. Elle montre que la vaccination méningococcique B protéique serait peu coût-efficace dans ce pays [5]. C'est également le cas actuellement en France comme le montre l'étude de modélisation récemment publiée [6]. Cela confirme l'idée qu'au delà de l'intérêt individuel, une telle vaccination n'aurait d'intérêt collectif que dans un pays avec une incidence élevée d'IIM, comme par exemple l'Angleterre ou d'autres pays dans le monde.

• La couverture des souches invasives circulantes B par le vaccin Bexsero pourrait-elle changer ?

En Espagne, la surveillance longitudinale des souches invasives d'IIM (82 souches, dont 83 % de groupe B entre 2008 et 2013) a montré une réduction récente de la couverture théorique du vaccin Bexsero vis-à-vis des souches invasives circulantes de séro groupe B : 42 % en 2012-2013 vs. 60-70 % en 2008-2011 [7]. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution en termes de protection *in vivo* car la

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

méthode utilisée repose sur l'analyse génotypique des souches circulantes (analyse des gènes codant les Ag vaccinaux prédictive de l'expression des antigènes vaccinaux) et non la méthode du laboratoire (MATS) plus généralement utilisée et qui, de surcroît, sous-estimerait la protection [8,9]. Ce type de méthode génétique semble toutefois intéressant car il pourrait permettre de surveiller de façon longitudinale les souches circulantes et leur adéquation au vaccin [10]. La validation définitive de cette méthode nécessitera toutefois une confrontation à l'observation des échecs vaccinaux.

Cette observation n'a cependant pas été confirmée en Angleterre où la surveillance des souches invasives est également effectuée, celle-ci montre une stabilité de la couverture du vaccin Bexsero [11]. Toutefois, l'évolution naturelle des souches semble imprévisible selon les pays et il est possible d'envisager la nécessité à terme de modifier la composition du vaccin pour mieux l'adapter à une évolution éventuelle.

• **La faible durée de persistance des AC vaccinaux avec le vaccin Bexsero se confirme-t-elle ?**

On observe, chez les nourrissons primovaccinés à 3 doses avant 1 an (schémas 2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois), une baisse rapide des taux de séroprotection (taux d'anticorps neutralisants en hSBA $\geq 1:4$): 57-85 % seulement de sujets sont séroprotégés à l'âge de 12 mois et 10 à 20 % à 18 et 24 mois. Cependant, un effet rappel est observé à ces différents âges (12, 18 ou 24 mois) avec une bonne tolérance. Le schéma de PV 2, 4, 6 apparaît meilleur que celui 2, 3, 4 [12].

La persistance des anticorps a également été étudiée chez des enfants ayant reçu un schéma complet de PV à 2, 4, 6 mois, avec un rappel à 12 mois suivi d'un second rappel à 40 mois. À 5 ans, le pourcentage de sujets séroprotégés

(hSBA $\geq 1:4$) n'est plus que de 44 % à 88 % selon les antigènes [13].

Une étude similaire a été effectuée chez 499 jeunes adultes vaccinés lors d'une épidémie d'IIM B à l'université de Princeton (États-Unis). Le vaccin Bexsero a été montré comme couvrant la souche épidémique. Huit semaines après avoir reçu un schéma à 2 doses espacées de 10 semaines, 36 % des sujets vaccinés n'ont pas de taux séroprotecteur (hSBA $\geq 1:4$) vis-à-vis de la souche épidémique [14].

2. Vaccination méningococcique conjuguée C

• **Données épidémiologiques et de couverture vaccinale méningococcique C conjuguée en France : vers un échec de notre stratégie ?**

Une augmentation des IIM C a été observée en France entre 2010 et 2014 chez les nourrissons de moins de 1 an, les enfants de 1 à 4 ans, et les adultes de 25 à 59 ans témoignant de l'absence d'impact de la stratégie mise en place en 2010. Si une légère baisse a été observée en 2015, on dénombre tout de même, pendant ces 5 années, 67 cas d'IIM C chez le nourrisson de moins de 1 an, dont 25 % de purpura fulminans et 7 % de décès [15].

Les données de CV les plus récentes (source EGB) expliquent cet échec [16]. Si la CV a lentement progressé entre 2011 et 2015 chez le nourrisson de 12 à 24 mois, passant de 48 % à 69,8 %, les tranches d'âges plus âgées, pleinement concernées par la stratégie, ont peine à décoller et gardent aujourd'hui des taux de couverture très insuffisants. Le groupe 10-14 ans dépassait à peine les 30 % de CV en 2015 et des taux encore plus faibles étaient retrouvés pour les 15-19 ans (23 %) et 20-25 ans (6,6 %). Cette extension transitoire de la vaccination (rattrapage) aux autres groupes d'âge (2 à

24 ans) était pourtant l'élément indispensable à l'obtention d'une immunité de groupe. Avec des taux aussi insuffisants de CV chez l'adolescent et l'adulte jeune, il est illusoire de compter sur cette immunité de groupe pour protéger indirectement les jeunes nourrissons de moins de 1 an qui ne sont actuellement pas inclus dans la stratégie vaccinale choisie. Ces résultats français sont loin d'avoir la qualité de ceux obtenus en Grande-Bretagne (CV très élevées obtenues sur l'ensemble des groupes d'âges de 2 mois à 18 ans, au bout de seulement une année de mise en place de la stratégie en 1999). Quinze ans plus tard, le nombre de cas d'IIMC en Angleterre demeure quasi nul et l'installation d'une immunité de groupe solide a permis de réduire les schémas vaccinaux, notamment chez le jeune nourrisson. Nous en sommes bien loin en France aujourd'hui et nous ne pouvons malheureusement espérer qu'une protection individuelle et transitoire pour la petite fraction d'enfants vaccinés.

• **Persistance des anticorps après vaccination tétravalente conjuguée ACWY : réduite chez le nourrisson, meilleure chez l'enfant et l'adolescent**

La persistance des anticorps après vaccination tétravalente conjuguée à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT) a été étudiée chez le nourrisson vacciné avec une dose entre 1 et 2 ans. À l'âge de 4 ans, un taux séroprotecteur (rSBA $\geq 1:8$) est retrouvé pour les sérogroupes A, C, W et Y chez respectivement 74,1 %, 40,4 %, 49,3 % et 58,2 % des sujets [17]. Un effet rappel est observé après une dose additionnelle administrée à 4 ans et, 1 an plus tard, plus de 97 % des sujets sont encore séroprotégés contre chacun des 4 sérogroupes.

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune (10-25 ans), 5 ans après une PV à 1 dose de vaccin MenACWY-TT, plus

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

de 79 % des sujets vaccinés ont encore des anticorps à des taux protecteurs (rSBA $\geq 1:8$) vis-à-vis des sérogroupes C, W et Y [18]. En revanche, seulement 37 % des sujets demeurent séroprotégés vis-à-vis du séro-groupe A. La durée de protection apparaît donc plus limitée dans le temps vis-à-vis du séro-groupe A, ce qui justifierait un rappel en cas de voyage en zone de forte endémie (Afrique).

- **Persistance des anticorps chez l'adolescent après vaccination monovalente conjuguée C dans l'enfance : impact de l'âge de la primovaccination**

240 enfants australiens ayant reçu un schéma à 1 seule dose entre les âges de 2 et 8 ans ont été suivis et prélevés à l'adolescence (soit au bout de 7 ans et plus) [19]. Cette étude confirme que l'âge de la primovaccination joue un rôle important sur la persistance de la protection puisque 75 % des sujets vaccinés à 7,5 ans (en moyenne) ont encore des anticorps à des taux protecteurs contre seulement 22 % de ceux qui ont été vaccinés plus jeunes (à 2,8 ans). Cela confirme les premières données anglaises qui montraient que la protection individuelle chutait plus vite chez les sujets vaccinés avant l'âge de 5 ans [20] et laisse penser, qu'en l'absence d'immunité collective, les adolescents pourraient être vulnérables et des échecs vaccinaux survenir chez des adolescents vaccinés tôt dans l'enfance.

La France, dont la stratégie de vaccination n'a certes débuté qu'en 2010 mais qui n'a pas réussi à mettre en place une immunité de groupe faute de couverture vaccinale suffisante sur l'ensemble de la population cible, sera à terme exposée à cette situation et justifiera d'une vaccination de rappel à l'adolescence (déjà recommandée par Infovac). À ce jour, les rares échecs vaccinaux identifiés ne sont pas surve-

nus à l'adolescence mais plus tôt, aux âges de 5 et 7 ans [21], et n'auraient pas été prévenus par une revaccination à l'adolescence.

3. Vaccination coqueluche

- **Surveillance épidémiologique de la coqueluche en France**

Le réseau Renacoq, mis en place en 1996, a publié l'an dernier les résultats de 16 années de surveillance [22]. Si le nombre de coqueluches du jeune nourrisson semble avoir diminué pendant les 10 premières années (réduction de l'amplitude des pics épidémiques), les cycles épidémiques n'ont pas disparu et semblent même être repartis à la hausse comme en témoigne le dernier cycle de 2012. Dans 61 % des cas, les nourrissons atteints de coqueluche entre 3 et 5 mois sont en retard de leur calendrier vaccinal. Les parents restent les principaux contamineurs des jeunes nourrissons, avec une fréquence de 41-57 %. En revanche, la fratrie est loin d'être négligeable représentant 17 à 24 % des contamineurs.

- **Résurgence de la coqueluche aux États-Unis et ailleurs : rôle des vaccins acellulaires ?**

L'épidémiologie américaine nous montre une résurgence importante actuelle de la coqueluche dans la population d'adolescents pour laquelle il s'avère que les rappels tardifs sont peu efficaces et de durée protectrice extrêmement limitée [23]. Cette observation peut paraître étonnante car les premières études de revaccination tardive chez l'adolescent et l'adulte jeune (primés avec un vaccin à germes entiers) montraient une bonne efficacité des vaccins acellulaires. L'efficacité du vaccin acellulaire chez l'adolescent a été récemment estimée aux États-Unis par une étude de modélisation. Les résultats sont inquiétants car l'efficacité, qui serait d'environ 70 % dans la première

année après la vaccination, chuterait de façon importante à moins de 10 % au bout de 4 ans [24].

L'interprétation actuelle est que les vaccins acellulaires en PV orienteraient la réponse immunitaire de façon différente que les vaccins entiers, aboutissant à une absence d'effet sur le portage et une protection réduite. La résurgence ainsi observée aux États-Unis concerne de fait des adolescents ayant tous reçu une PV dans les années quatre-vingt-dix avec des vaccins acellulaires.

La France a maintenu plus longtemps sa PV avec le vaccin à germes entiers et ne connaît pas de phénomène de cette ampleur mais on peut s'attendre, dans un proche futur, à observer cette résurgence chez l'adolescent mais de façon différée par rapport aux États-Unis. Il apparaîtra alors de plus en plus évident que la meilleure protection du très jeune nourrisson passe par la vaccination de la femme enceinte et non par la vaccination *cocooning* de son entourage.

- **Vaccination de la femme enceinte ou cocooning ?**

Les Anglais ont inclus dès 2012 dans leur calendrier la vaccination généralisée des femmes enceintes et poursuivent cette stratégie qui s'est révélée remarquablement efficace : réduction de 91 % du risque de coqueluche chez le nourrisson de moins de 3 mois dont la mère avait été vaccinée en fin de grossesse [25]. La vaccination qui était recommandée au Royaume-Uni dans le troisième trimestre de grossesse est désormais recommandée également pendant le second trimestre. Une étude récente a, en effet, montré que le passage transplacentaire des anticorps était meilleur lorsque la vaccination était effectuée au deuxième trimestre de grossesse par rapport au troisième [26] suggérant ainsi l'importance, au delà des pics d'anticorps sériques,



Infanrix hexa®

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué (adsorbé)

De l'expérience naît la confiance

ENZO

va recevoir sa
3^e dose d'Infanrixhexa®
à l'âge de 11 mois*

EMMA

déjà vaccinée avec
Infanrixhexa®
il y a 5 ans

* La vaccination des nourrissons comporte deux injections à 2 mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois
Pour une information complète, cf. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 - www.social-sante.gouv.fr
Remb. Séc. Soc. à 65 % pour les populations recommandées par le CTV/HCSP.

Primovaccination et rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.



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

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

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

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.



L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

de la durée de passage des anticorps transplacentaires chez le fœtus. Il semble donc de plus en plus que l'avenir doit reposer sur la vaccination de la femme enceinte, stratégie qui apparaît aujourd'hui comme étant la plus à même de conférer une immunité protectrice solide chez le jeune nourrisson pendant les premiers mois de vie en attendant que son immunité individuelle vaccinale puisse prendre le relais.

La stratégie française actuelle, qui ne repose que sur la vaccination de l'entourage de l'enfant en excluant la période de la grossesse, s'avère insuffisamment appliquée pour espérer un effet significatif. Le taux de couverture des parents reste trop bas même s'il a légèrement augmenté : entre 2009 et 2014, la CV coqueluche chez les mères est passée de 22 à 61 % ($p < 0,005$) et celle des pères est passée de 21 % en 2010 à 42 % en 2013 ($p = 0,009$) [27]. Par ailleurs, cette stratégie ne répond pas au risque de contamination par la fratrie qui est devenu non négligeable et qui devrait se majorer [22]. Une étude réalisée en France montre une bonne acceptabilité de principe de la vaccination de la femme enceinte [28].

4. La rougeole et ses complications, toujours...

1 cas de panencéphalite sclérosante subaiguë de Van Bogaërt (PESS) a été rapporté aux États-Unis en 2016. Il est survenu chez un enfant Philippin ayant fait la rougeole dans son pays d'origine, à l'âge de 1 an [29]. Rappelons que le risque de PESS est beaucoup plus élevé lorsque la rougeole survient avant l'âge de 1 an (1/6 000 vs. 1/100 000 dans l'ensemble de la population). Que penser des 1 254 nourrissons de moins de 1 an qui ont contracté la rougeole pendant l'épidémie de 2008-2011 en France ? Ces nourrissons auraient dû être protégés par une immunité collective. Rappelons également que, sur les 10 décès déclarés lors de la dernière

flambée épidémique de rougeole en France en 2008-2011, 7 concernaient des sujets immunodéprimés qui auraient dû être également protégés par une immunité de groupe si elle avait pu être mise en place [30]. Nous nous sentons tous collectivement responsables de ces décès. Voilà de quoi nourrir nos réflexions actuelles à l'heure du débat sur le caractère obligatoire des vaccinations en France, sur l'intérêt individuel en conflit avec l'intérêt collectif, et sur la valeur morale et éthique des divers motifs d'exemption vaccinale. Ce débat a également lieu actuellement aux États-Unis [31]

5. Vaccination grippale de l'enfant : l'efficacité du vaccin vivant nasal remise en question ?

Il semblait bien établi que le vaccin vivant nasal trivalent et tétravalent était beaucoup plus efficace chez l'enfant que les vaccins injectables pour lesquels l'efficacité était très limitée [32]. Ce type de vaccin a été utilisé de façon généralisée au Royaume-Uni depuis 2015, avec une efficacité la première année supérieure à 50 % [33]. D'autres pays comme le Canada ont observé des résultats similaires.

Toutefois, les États-Unis ont un recul plus important puisqu'ils ont débuté la vaccination en 2007, entre 6 mois et 5 ans, et ont observé une diminution très importante de l'efficacité de ce vaccin depuis les trois dernières saisons. L'explication retenue est que la population pédiatrique, qui est maintenant régulièrement vaccinée depuis une dizaine d'années, a développé une immunité muqueuse avec le vaccin nasal qui empêche le vaccin de se multiplier et d'induire une réponse immune lors des rappels. C'est le même phénomène qui expliquait, lors des premiers essais vaccinaux, l'inefficacité du vaccin chez l'adulte du fait ici d'une immunité naturelle. C'est la raison pour laquelle pour la première fois

cette année, les recommandations américaines excluent l'utilisation du vaccin vivant nasal chez l'enfant [34]. Les indications de ce vaccin devront probablement être revues et on peut imaginer dans le futur qu'il serait particulièrement indiqué en primovaccination chez le jeune enfant avec ensuite un relais par les vaccins inactivés injectables.

[Infectiologie

1. Fièvre du nourrisson : des progrès sont encore nécessaires pour l'évaluation du risque infectieux

Le risque global d'infection bactérienne invasive (méningites, septicémies) est estimé entre 1 et 2 % chez le jeune nourrisson fébrile avant 3 mois. Cette crainte conduit souvent à effectuer un bilan exhaustif incluant souvent la ponction lombaire, à hospitaliser le nourrisson et à administrer un traitement antibiotique présomptif.

Une étude multicentrique récente effectuée chez plus de 2000 jeunes nourrissons fébriles a montré que le dosage de la procalcitonine sérique était le meilleur test inflammatoire (seuil retenu 0,3 ng/mL) pour éliminer un risque d'infection bactérienne invasive, avec un score de vraisemblance négatif bas à 0,3 (IC 95 % : 9,2-0,5) [35]. Toutefois, ce seul marqueur ne permet pas à lui seul d'éliminer tout risque d'infection invasive dans ce contexte.

De nombreux nourrissons peuvent toutefois être considérés dès l'accueil comme à bas risque infectieux selon des critères cliniques et biologiques que l'on peut inscrire dans des algorithmes. Gomez a appliqué un tel algorithme à 2000 nourrissons de moins de 3 mois, fébriles, dans une étude multicentrique menée dans 11 pays européens. Le risque global d'infection bactérienne invasive était de 4 %. Cet algorithme incorporait avec l'évaluation clinique, l'examen

d'urine, le dosage sérique de la procalcitonine et de la C-réactive protéine (CRP) et le taux de polynucléaires sanguins permettant de définir ainsi les hauts et les bas risques infectieux. La sensibilité de la méthode vis-à-vis du risque infectieux a été évaluée à 92 %, avec une valeur prédictive négative très élevée de 99,3 %. Au total, seulement 7 nourrissons fébriles (0,7 %) ont eu une infection invasive alors qu'ils avaient été classés à bas risque. Deux seulement avaient plus de 28 jours. Aucun des 7 nourrissons n'a fait de méningite. [36]

Si la pratique systématique de la ponction lombaire peut sembler prudente chez le nouveau-né fébrile (mois de 28 jours) compte tenu de la faible fiabilité de l'examen clinique et du haut risque d'infection bactérienne invasive, elle est sans doute exagérée au delà de cet âge comme en témoigne l'étude de Martinez effectuée chez 639 nourrissons fébriles sans foyer à l'examen clinique. Aucun cas de méningite bactérienne n'a été identifié chez les patients dont l'apparence clinique suggérait un bas risque infectieux au-delà de trois semaines de vie [37].

Une étude multicentrique rétrospective a été conduite dans 7 services d'urgences pédiatriques en Île de France. L'objectif était d'estimer le risque de méningite bactérienne chez les nourrissons de 6 à 11 mois examinés pour une première convulsion fébrile. L'étude est d'envergure puisqu'elle a concerné plus de 1 million de consultations pédiatriques. Il apparaît que le risque de confusion fébrile est extrêmement faible. Sur 205 patients âgés de 6 à 11 mois présentant une première convulsion fébrile, une ponction lombaire a été effectuée 61 fois. Aucun cas de méningite bactérienne n'a été documenté chez ces patients (IC 95 % : 0-2,2 %) ni dans le suivi de la cohorte dans la base de données nationale du réseau de surveillance des méningites bactériennes [38].

2. Impact de la vaccination pneumococcique 13-valente (PCV13)

L'Institut de veille sanitaire a récemment publié l'impact, à l'échelon national, de la vaccination pneumococcique 7-valente puis 13-valente montrant une diminution importante des infections invasives pneumococciques (IIP) dans notre pays [39]. L'incidence des IIP a chuté de 34 % chez l'enfant de moins de 5 ans, de 50 % chez ceux de 5 à 15 ans et de 15 % chez l'adulte entre 2008 – 2009 et 2012. Cette réduction était encore plus importante pour les 6 sérotypes additionnels du PCV13 (-74 % avant 5 ans et -60 % entre 5 et 15 ans).

L'Observatoire National des méningites (GPIP/ACTIV) a analysé les sérotypes responsables de méningites à pneumocoque dans la population d'enfants immunodéprimés. Les sérotypes retrouvés ne sont pas couverts par le vaccin 13-valent. Il s'avère donc que cette population est bien protégée de façon indirecte par l'immunité de groupe grâce à la vaccination mais reste vulnérable vis-à-vis de ces agents infectieux du seul fait du déficit immunitaire [40].

3. Pneumonies bactériennes du nourrisson et de l'enfant : intérêt de la CRP ou de la radiographie standard ?

La majorité des infections respiratoires basses (notamment les pneumonies) chez l'enfant est d'origine virale [41] mais les difficultés à identifier la nature bactérienne de ce type d'infection conduisent à traiter à tort de nombreux enfants, avec les conséquences que l'on connaît sur l'écosystème digestif et le risque de sélection de bactéries multirésistantes. Des publications anciennes et plus récentes montrent cependant que le dosage de la CRP sérique aurait une importante valeur prédictive en faveur de la nature bactérienne, et donc le plus souvent

pneumococcique, des pneumonies chez l'adulte comme chez l'enfant. Ce test, inclus dans un algorithme décisionnel, pourrait même permettre de surseoir à l'imagerie traditionnelle. Ce dosage, s'effectuant désormais en microméthode dans certains cabinets médicaux et dans de nombreux services d'urgences pédiatriques, il devient ainsi possible de réduire de façon importante le nombre de radiographies thoraciques et de traitement antibiotiques inutiles chez le nourrisson et chez l'enfant examinés pour une toux fébrile. Le dosage de la CRP devrait donc désormais figurer dans nos algorithmes décisionnels dans cette situation clinique. C'est désormais le cas dans de nombreux pays comme le Royaume-Uni et les Pays-Bas [42]. Toutefois, ces études concernent principalement l'adulte et des études pédiatriques sont nécessaires.

4. Antibiothérapie de l'enfant : sommes-nous "compliants" ?

Une étude multicentrique française récente a montré l'amélioration du suivi des recommandations thérapeutiques pour la prescription des antibiotiques dans la pneumonie communautaire aux urgences [43]. Le taux d'inadéquation des prescriptions est passé en quelques années de 48 % à 18 %. Ces résultats sont probablement à mettre sur le compte des propositions itératives et des publications du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie. Ces propositions ont été actualisées récemment et portent sur l'ensemble des infections de l'enfant, communautaires et hospitalières et ont été réunies sous la forme d'un guide thérapeutique [44]. Ces résultats encourageants restent toutefois à améliorer, en particulier pour l'antibiothérapie des infections ORL qui reste encore inappropriée en France comme dans de nombreux pays comme les États-Unis [45-46].

5. Prévention de l'infection néonatale à Streptocoque B

Les mesures de dépistage du portage du streptocoque B chez la femme enceinte et à l'accouchement ont permis de réduire de façon importante la fréquence des infections néonatales précoces à streptocoque B. Toutefois, ces mesures n'ont eu aucun impact sur les infections tardives en France comme aux États-Unis. Il apparaît ici qu'une vaccination streptococcique B maternelle pendant la grossesse, si elle était disponible, permettrait très probablement de réduire voire de supprimer ce risque résiduel [47-48].

Bibliographie

- LARSON HJ *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*, 2016; 12:295-301.
- LADHANI SN *et al.* The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme--New challenges for public health. *J Infect*, 2015; 71:611-614.
- https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/555057/hpr3216_menB.pdf https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1975_Securite_Vaccin_Meningocoque_B.pdf
- <https://www.gov.uk/government/news/vaccine-cuts-cases-of-meningitis-and-septicaemia-in-uk-infants>
- CHRISTENSEN H *et al.* Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*, 2016;34:3412-3419.
- LECOCQ H *et al.* Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*, 2016;34:2240-2250.
- PEREZ-TRALLERO E *et al.* Progressive Decrease in the Potential Usefulness of Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB, BexseroH) in Gipuzkoa, Northern Spain. *Plos_2016Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S et al. Vaccine 2013 Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C®) in infants. Vaccine*, 2013;31:3611-3616.
- FROSI G *et al.* Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*, 2013;31: 4968-4974.
- ABAD R *et al.* A large portion of MATS negative meningococcal strains from Spain are killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. *Clin Vaccine Immunol*, 2015;22:357-360.
- BAYLISS CD *et al.* Men B: lack of coverage or vaccine failure? *Lancet*, 2016;387:531-532.
- BREHONY C *et al.* Distribution of Bexsero® Antigen Sequence Types (BASTs) in invasive meningococcal disease isolates: Implications for immunisation. *Vaccine*, 2016;34: 4690-4697.
- SNAPE MD *et al.* Persistence of Bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2016;35:e113-e123.
- MCQUAID F *et al.* Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ*, 2015;187:e215-e223.
- BASTA NE *et al.* Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N ENGL J MED*, 2016;21;375:220-228.
- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Donnees-epidemiologiques>
- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>
- VESIKARI T *et al.* *Pediatr Infect Dis j*, 2015; 34:e298-e307.
- BAXTER R *et al.* *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 34:1236-1243
- PERRET KP *et al.* Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:279-285
- TROTTER CL *et al.* Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008;15:1694-1698
- MATAR R *et al.* Vaccine Failure after meningococcal C conjugate vaccine may be linked to decline of bactericidal titers and absence of herd immunity. *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 10:1142.
- TUBIANA S *et al.* Monitoring the Impact of Vaccination on Pertussis in Infants Using an Active Hospital-based Pediatric Surveillance Network: Results from 17 Years' Experience, 1996-2012, France. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:814-820.
- SKOFF TH *et al.* Impact of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccinations on Reported Pertussis Cases Among Those 11 to 18 Years of Age in an Era of Waning Pertussis Immunity: A Follow-up Analysis. *JAMA Pediatr*, 2016;170:453-458.
- KLEIN NP *et al.* Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics*, 2016;137:e20153326.
- AMIRTHALINGAM G *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014;384:1521-1528.
- EBERHARDT CS *et al.* Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*, 2016;62:829-836.
- COHEN R *et al.* Statut vaccinal vis-à-vis de la coqueluche des parents de jeunes nourissons après 10 ans de stratégie du cocooning en France. *Med Mal Inf*, 2016;46:188-193.
- GAUDELUS J *et al.* Vaccination of pregnant women in France. *Med Mal Infect* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.07.004>
- Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal. Wkly Rep*, 2016;65:10-11.
- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-33-34-2011>
- BYINGTON CL *et al.* Childhood vaccine exemptions : a broader perspective is required. *Pediatrics*, 2016;137:e20160189.
- OSTERHOLM MT1 *et al.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:36-44.
- https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/526405/Flu_Annual_Report_2015_2016.pdf
- Committee on infectious diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics*, 2016 Sep 6. pii: e20162527.
- MILCENT K *et al.* Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr*, 2016;170:62-69.
- GOMEZ B *et al.* Validation of the Step-by-Step approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*, 2016;138: e20154381.
- MARTINEZ E *et al.* Prevalence and predictors of bacterial meningitis in Young infants with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:494-498.
- GUEDJ R *et al.* Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age With a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Acad Emerg Med*, 2015;22:1290-1297.
- LEPOUTRE A *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*, 2015;33:359-366.
- COHEN R *et al.* Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine*, 2016;22;34:4850-4856.
- BERG AS *et al.* Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J*, 2016;35:e69-e75.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

42. LAUNAY E *et al.* Compliance with the current recommendations for prescribing antibiotics for paediatric community-acquired pneumonia is improving: data from a prospective study in a French network. *BMC Pediatr*, 2016;16:126.
43. <http://www.patients-association.org.uk/wp-content/uploads/2015/06/straight-to-the-point.pdf>
44. Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. Guide de prescriptions des antibiotiques en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2016 ; 23 : S1-S55.
45. HERSH AL *et al.* Frequency of First-line Antibiotic Selection Among US Ambulatory Care Visits for Otitis Media, Sinusitis, and Pharyngitis. *JAMA Intern Med*, 2016;Oct 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6625.
46. FLEMING-DUTRA KE *et al.* Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*, 2016;315: 1864-1873.
47. LEVY C *et al.* Late-onset Group B Streptococcal Meningitis, Potential Effectiveness of a Vaccine by Maternal Immunization? *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:1039.
48. EDWARDS MS *et al.* Relevance of age at diagnosis to prevention of late-onset group B streptococcal disease by maternal immunization. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:538-539.

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

18^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

JEUDI 23 MARS ET VENDREDI 24 MARS 2017

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

BULLETIN D'INSCRIPTION À RETOURNER À :

PERFORMANCES MÉDICALES – 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE – 75 011 PARIS

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

Téléphone :

Fax :

E-mail :

■ Mode de paiement

- Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
 - Par carte bancaire n°
- (À l'exception d'American Express)
- Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature:

Possibilité de paiement en ligne sur www.jirp.info
(paiement sécurisé)

■ Droits d'inscription

Les droits d'inscription comprennent :

- l'accès aux conférences,
- l'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffets.

Médecins

- Totalité du congrès : 200 €
 - 1 jour de congrès : 140 €
- Précisez le jour : Jeudi 23 Vendredi 24

DES/DIS/Étudiants

- Totalité du congrès : 140 €
 - 1 jour de congrès : 100 €
- Précisez le jour : Jeudi 23 Vendredi 24

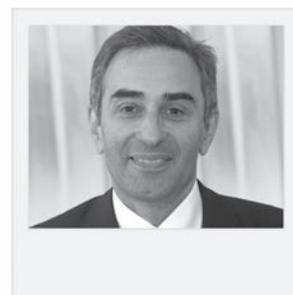
■ Transports

- SNCF : 20 % de réduction sur les trajets aller/retour.
Je souhaite un fichet SNCF.
- Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis.
Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ Hébergement

- Je souhaite recevoir une liste d'hôtels proches du Palais des Congrès de Versailles (liste également disponible sur le site Internet: www.jirp.info)

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



→ P. TOUNIAN

Nutrition et
Gastroentérologie
pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.

L'année 2016 a été particulièrement riche en nutrition pédiatrique. De nombreuses publications ont ainsi permis de sérieuses avancées, notamment dans les domaines de la prévention de l'allergie, du dépistage des hypercholestérolémies, de l'innocuité des protéines chez le nourrisson, de la physiopathologie et du traitement de l'obésité. D'autres ont, en revanche, indûment semé le doute sur l'efficacité des laits hypoallergéniques (HA), l'intérêt des laits de croissance et la sécurité des aliments spécifiques destinés aux jeunes enfants.

L'efficacité des laits HA remise en cause

Toutes les sociétés savantes et la majorité des experts en nutrition pédiatrique recommandent, chez les nourrissons à risque atopique, l'utilisation d'un lait HA (aux protéines partiellement hydrolysées) pour prévenir la survenue de manifestations allergiques ultérieures. Ils insistent toutefois sur l'importance de prescrire exclusivement ceux qui ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication.

En analysant 37 études réunissant au total 19 000 enfants, des auteurs concluent que la prescription de laits HA pour prévenir la survenue de manifestations allergiques chez les enfants à risque n'est pas justifiée [1]. En regroupant l'ensemble des résultats obtenus dans les différents travaux,

ils montrent que les effets globaux ne sont pas significatifs. Ils accusent également les auteurs des quelques travaux favorables aux laits HA de conflits d'intérêts, un argument indigne pour des scientifiques et habituellement réservé aux non-érudits à court d'idées ou aux individus aveuglés par leurs convictions idéologiques.

Cette publication, largement commentée par les opposants aux laits HA, permet en fait de simplement confirmer que tous les laits HA ne se valent pas. Il est vrai que de nombreuses formules à protéines partiellement ou extensivement hydrolysées n'ont pas montré d'efficacité dans la prévention de l'allergie. Les regrouper avec celles, moins nombreuses, qui se sont révélées efficaces conduit inexorablement à un résultat global négatif. Ce dernier ne doit cependant pas remettre en cause l'intérêt des rares laits HA qui ont fait la preuve de leur efficacité.

On peut donc continuer à prescrire des laits HA chez les nourrissons à risque atopique, en prenant soin de choisir uniquement ceux qui ont démontré leur efficacité.

L'intérêt de l'introduction précoce des aliments à fort potentiel allergisant confirmé

Un très beau travail rapporté dans le "Quoi de neuf en nutrition" de 2015 avait montré que l'introduction pré-

coce de l'arachide chez les nourrissons à risque permettait de prévenir, de manière presque parfaite, l'apparition ultérieure d'une allergie à l'arachide. Compte tenu de la difficulté de donner de l'arachide aux jeunes enfants, se posait la question d'un effet rebond éventuel en cas d'intervalle libre prolongé sans ingestion d'arachide. Une partie du doute a été levée par les mêmes auteurs qui n'ont pas constaté de recrudescence d'allergie à l'arachide chez les enfants qui avaient interrompu son ingestion pendant une année [2].

Il était également nécessaire de reproduire cet effet pour le confirmer. D'autres auteurs l'ont fait chez des nourrissons allaités [3]. 1 303 nourrissons exclusivement allaités ont été randomisés pour recevoir ou pas entre 3 et 6 mois, 6 aliments à fort potentiel allergisant (lait, arachide, œuf cuit, sésame, poisson, blé). L'existence d'une allergie à l'un de ces 6 aliments était recherchée par un test de provocation orale à 1 et 3 ans. Bien qu'une tendance en faveur d'une moindre incidence de l'allergie dans le groupe ayant bénéficié d'une introduction précoce des aliments se



Il y a 540 façons de varier les plaisirs avec le Happy Meal

3 accompagnements :

les P'tites tomates depuis 2008, le petit sachet de frites et les moyennes Deluxe Potatoes. Ces deux derniers sont cuits dans **une huile de friture** (tournesol et colza) **contenant moins de 12% d'acides gras saturés.**

9 boissons

dont **5 sans sucres ou sans sucres ajoutés** (Evian, Minute Maid¹, Coca-Cola light et zéro). Et un jus de pommes¹ issu de **l'Agriculture biologique depuis 2010.**



4 desserts, dont 3 fruitiers :

deux sachets de fruits, le Berlingo Fruit et le yaourt bio à boire. En 2015, près de **la moitié des fruits consommés par les moins de 15 ans en restauration commerciale l'a été chez McDonald's².**

En 2015, **le menu Happy MealTM moyen³ consommé équivaut à 585 kcal⁴,** soit les apports énergétiques conseillés pour 1 enfant de 6 ans pour un repas⁵.

4 sandwichs ou des Nuggets :

au boeuf, poisson ou au jambon. La préférence des enfants ? **Les Chicken McNuggetsTM** (4 morceaux - 178 kcal), préparés avec **des blancs de poulet 100% français finement hachés et marinés puis enrobés d'une panure.**

Être le restaurant des enfants donne des responsabilités. Nous portons ainsi une attention toute particulière à l'offre qui leur est dédiée. Parce que nous servons en moyenne 1,6 million de menus Happy MealTM chaque semaine en France, nous nous engageons à proposer des produits et portions adaptés aux envies et aux besoins des enfants. Nous encourageons également la pratique d'une activité physique auprès des enfants depuis 2006, ainsi que la lecture depuis 2015.

Commandez notre brochure dédiée aux professionnels de santé « Tout savoir sur l'offre McDonald's » à l'adresse : infnutrition@infromcdonalds.fr

Pour votre santé, évitez de grignoter entre les repas. www.mangerbouger.fr

¹ Contient les sucres naturels des fruits comme tous les jus de fruits. ² NPQ Group, Panel CREST, cumul 12 mois à la fin décembre 2015. ³ Le Menu Happy MealTM moyen consommé = moyenne des valeurs nutritionnelles des sandwichs, des boissons, des desserts et des accompagnements proposés dans le Menu Happy MealTM, croisées avec leurs ventes respectives. ⁴ Données de vente 2015. ⁵ Total selon l'ouvrage Apports nutritionnels conseillés pour la population française 2001 - AFSSA. Moyenne filles - garçons de 6 ans pour un niveau d'activité physique moyen et avec un repas à 30 %.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

dessinait, elle n'était pas significative en intention de traiter. Compte tenu de la difficulté du protocole, les auteurs ont réalisé une analyse perprotocole en excluant dans chaque groupe les nourrissons qui n'avaient pas correctement suivi le protocole. Des différences très significatives apparaissaient alors en faveur d'une moindre incidence des allergies dans le groupe avec introduction précoce pour au moins l'un des 6 aliments (2,4 vs. 7,3 %, $p = 0,01$), l'arachide (0 vs. 2,5 % ; $p = 0,003$) et l'œuf (1,4 vs. 5,5 % ; $p = 0,009$).

C'est donc sans surprise qu'une méta-analyse, regroupant l'ensemble des travaux ayant cherché à évaluer l'influence de l'âge d'introduction des aliments à fort potentiel allergisant sur le risque ultérieur de manifestations allergiques, confirme que l'introduction précoce de l'œuf et de l'arachide réduit le risque d'allergie subséquente à ces mêmes aliments [4].

L'ensemble de ces résultats devraient faire évoluer les recommandations en matière de diversification en préconisant l'introduction précoce, entre 4 et 6 mois, des aliments à fort potentiel allergisant, y compris chez les nourrissons allaités.

Présence de substances toxiques dans les aliments pour enfants de moins de 3 ans

Un rapport de l'Anses, largement repris dans la presse grand public, a mentionné la présence de substances jugées préoccupantes dans les aliments destinés aux enfants de moins de 3 ans [5]. Neuf substances potentiellement toxiques (arsenic inorganique, plomb, nickel, toxines T2/HT2, déoxynivalénone et ses dérivés, dioxines, polychlorobiphényles, acrylamide, furane) ont été retrouvées à des concentrations supérieures aux valeurs toxiques de référence chez l'enfant de moins de

3 ans. Si la publication d'un tel rapport contribuera peut-être à renforcer encore davantage la sécurité sanitaire des aliments pour enfants en bas âge, son élaboration et sa médiatisation ont été particulièrement maladroites pour deux raisons principales.

Une telle annonce risque de détourner les parents des aliments spécifiques pour enfants au profit de produits standard pour lesquels les seuils tolérés de substances dangereuses sont bien supérieurs, lorsqu'ils existent. Elle pourrait également favoriser le remplacement du lait de croissance (qui faisait partie des produits visés) par du lait de vache et accroître ainsi la prévalence de la carence martiale.

Les risques encourus de surexposition à ces substances sont purement théoriques. Jamais aucune toxicité avérée n'a été décrite chez les nourrissons consommant les produits pour enfants. Compte tenu des normes très strictes imposées à ces aliments en matière de substances dangereuses décelables, les dépasser un peu ne permet probablement pas d'atteindre les valeurs véritablement toxiques.

Est-ce le manque de visibilité qui a conduit les toxicologues à émettre cet avis anxigène pour sortir de l'anonymat ? Est-ce le contexte de craintes phobiques autour de l'alimentation, largement promues par des marchands de peur opportunistes, qui a suscité une saisine de l'Anses ?

Toujours est-il que les pédiatres doivent rassurer les parents de leurs patients et vite oublier ce rapport alarmant.

Modification de la législation européenne régissant les laits de croissance

La composition des laits de croissance était soumise à une réglementation

relative aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge qui définissait les différents nutriments qu'ils devaient contenir, ainsi que leur concentration respective, pour pouvoir s'attribuer une telle appellation. Le 20 juillet 2016, la Commission Européenne a abrogé cette disposition et décidé que les préparations pour enfants en bas âge seront désormais classées comme des denrées alimentaires normales fortifiées en certains nutriments et devront respecter les règles horizontales pertinentes en vigueur de la législation européenne relative aux denrées alimentaires [6]. Cette évolution regrettable s'est faite sous la pression de plusieurs pays de l'union européenne non convaincus, à tort, de l'intérêt des laits de croissance.

Cette évolution confèrera davantage de souplesse dans la composition de ces préparations et permettra ainsi aux industriels d'éviter certaines modifications peu ou pas utiles (réduction des contenus en protéines, sodium et calcium) pour se concentrer sur celles qui sont davantage justifiées (ajouts de fer et d'acides gras essentiels). La réduction des coûts de fabrication ainsi obtenue pourrait également permettre une diminution du prix de vente souvent avancé comme un frein pour les familles, bien qu'il n'existe pas de moyens moins onéreux pour donner du fer correctement absorbable.

Mais cette modification de la législation peut à l'inverse conduire certains fabricants à proposer des préparations présumées convenir aux enfants en bas âge sur la base d'améliorations nutritionnelles sans intérêt majeur (ajout isolé de certaines vitamines, réduction de la teneur en protéines ou en sodium).

Cette évolution de la réglementation étant actée, les pédiatres devront dorénavant être plus vigilants lorsqu'ils prescriront du lait de croissance. Il

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

faudra ainsi bien distinguer les laits de croissance qui continueront à offrir toutes les suppléments utiles (fer, acides gras essentiels, vitamines) de ceux qui ne seront que des laits de vache modifiés dans un but purement commercial.

Dépistage des hypercholestérolémies chez l'enfant

Une controverse existe sur l'intérêt d'un dépistage systématique de l'hypercholestérolémie chez tous les enfants ou simplement ciblé sur les enfants à risque définis par l'existence d'antécédents d'hypercholestérolémie chez l'un de leurs ascendants. Les partisans du dépistage systématique dès le premier prélèvement sanguin effectué pour une autre indication soulèvent la pénétrance incomplète (90 %) de l'hypercholestérolémie familiale, son expressivité variable et les mutations *de novo* possibles pour le justifier. Les adeptes du dépistage ciblé évoquent le risque de générer des diagnostics et des traitements abusifs ainsi que l'absence de certitude de l'efficacité d'un traitement débuté dès l'enfance. Des articles récents du groupe de travail des services de prévention américains [7,8] et d'un institut de prévention anglais [9] semblent plutôt soutenir la seconde position.

Le groupe américain montre qu'un dépistage systématique permet de repérer 1,3 à 4,8 dyslipidémies pour 1 000 prélèvements testés. Il mentionne également que le traitement, diététique ou médicamenteux, réduit significativement la cholestérolémie. Il précise cependant qu'il n'existe pas de preuves formelles qu'un dépistage et un traitement précoces préviennent la survenue d'événements cardiovasculaires à l'âge adulte. Et il souligne surtout qu'un screening systématique risque d'entraîner des diagnostics intempe-

tifs et anxiogènes conduisant à des traitements inutiles, voire délétères. Sa conclusion n'est pas explicite, mais elle stipule qu'il n'y a pas de bénéfices à long terme démontrés du dépistage systématique des enfants hypercholestérolémiques. Ce même groupe adopte la même position prudente pour le dépistage des dyslipidémies secondaires, notamment à l'obésité [10].

Le groupe anglais rapporte le dépistage de 28 enfants hypercholestérolémiques sur 10 095 prélèvements systématiques, soit un pourcentage identique à celui des Américains. Parmi eux, 8 seulement n'avaient pas d'antécédents d'hypercholestérolémie chez leurs parents et n'auraient donc pas été découverts en cas de dépistage ciblé, mais les informations manquaient pour les grands-parents. Le rendement d'un dépistage systématique est donc faible mais pas nul. Rien ne permet cependant d'affirmer que la prise en charge précoce de ces enfants permettra de prévenir efficacement la survenue de complications cardiovasculaires à l'âge adulte.

Le débat entre dépistage généralisé ou ciblé de l'hypercholestérolémie familiale ne peut pas être clairement tranché par ces travaux. **Ils semblent toutefois plutôt plaider pour un dépistage limité aux enfants à risque, c'est-à-dire ceux ayant des antécédents d'hypercholestérolémie ou d'accidents cardiovasculaires précoces (< 55 ans chez les hommes, < 60 ans chez les femmes) chez leurs parents ou grands-parents. On peut y ajouter ceux dont les antécédents familiaux ne sont pas connus.**

Le rôle potentiel des protéines dans le développement de l'obésité infirmé

La rumeur selon laquelle un excès de protéines durant l'enfance augmente le

risque d'obésité ultérieure est tenace. Elle a notamment été entretenue par un travail multicentrique européen dont la crédibilité avait été démantelée dans le "Quoi de neuf en nutrition" de 2014 en raison des biais majeurs qu'il comportait. Un des principaux était l'utilisation d'un lait infantile dont la concentration en protéines était très supérieure aux concentrations maximales existantes sur le marché européen.

Une équipe lyonnaise a réalisé un protocole très proche en randomisant 2 groupes de nouveau-nés pour recevoir un lait infantile pauvre ou riche en protéines pendant 4 mois, mais en se limitant cette fois aux concentrations minimale et maximale des formules actuellement disponibles [11]. Après 5 années de suivi, il n'y avait pas de différence significative pour le poids entre les 2 groupes, mais la taille et surtout le périmètre crânien étaient plus élevés chez les enfants qui avaient reçu le lait le plus riche en protéines. Ce travail confirme qu'un excès de protéines ne rend pas obèse et il montre aussi que des apports protéiques trop faibles risquent de compromettre le développement cérébral.

Espérons que cette étude contribuera à guérir la phobie des protéines qui touche les pédiatres et à limiter la compétition des industriels qui cherchent à réduire parfois intempestivement le contenu protéique de leurs formules.

La sélection génétique des obèses confirmée

C'est dans les îles de l'océan Pacifique (Kiribati, Samoa, Tonga) que l'on compte le plus d'enfants et d'adolescents obèses sur la planète, et la prévalence de l'obésité pédiatrique est plus importante à Malte qu'aux États-Unis. Ces deux observations étayaient l'hypothèse d'une sélection génétique des obèses au fil des millénaires grâce à

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

une meilleure résistance aux famines, et ceci d'autant plus que le métabolisme était faible, comme ce fut le cas dans les îles.

Cette hypothèse vient d'être démontrée chez les Samoans [12]. En analysant le génome de 5 174 Samoans, les auteurs ont mis en évidence une mutation faux sens (Arg457Gln) sur le gène *CREBRF* qui code pour une protéine (Crebrf) induite par le jeûne. Ce variant encore inconnu était associé à l'indice de masse corporelle (IMC) à un niveau jamais atteint par les autres variants génétiques de prédisposition à l'obésité connus jusqu'alors. *In vitro*, la forme mutée de Crebrf entraînait une diminution de la dépense énergétique cellulaire et une augmentation du stockage lipidique dans les adipocytes qui expliquaient probablement en partie son lien avec l'IMC. De surcroît, ce variant n'était pas associé aux complications métaboliques de l'obésité, voire dans certains cas protecteur contre ces mêmes complications. Tous ces éléments ont conduit les auteurs à suggérer que ce variant "d'épargne" avait probablement permis à certains Samoans de mieux résister aux famines au cours des siècles précédents grâce à un stockage plus efficace des calories ingérées. Ce variant d'épargne se transforme cependant en gène de prédisposition à l'obésité lorsque l'environnement devient obésogène.

Il est probable que d'autres découvertes similaires vont confirmer la sélection génétique des obèses dans certains endroits de la planète où les conditions de vie ont été propices à une meilleure survie des individus capables de davantage stocker l'énergie ingérée.

Cela permettra de mieux expliquer les différences de prévalence observées entre les pays, mais également entre les ethnies (Noirs, Blancs, Amérindiens), et entérinera le rôle incontournable de la génétique dans l'obésité.

Avancées thérapeutiques dans l'obésité

Un régime restrictif à vie est actuellement le seul traitement médical proposé aux obèses. La lutte permanente contre leur programmation génétique à conserver un poids excessif est épuisante et explique la grande fréquence des échecs à long terme. Trouver l'origine génétique de cette programmation et la traiter représente l'une des perspectives thérapeutiques les plus séduisantes. Déjà illustrée il y a près de 15 ans par la guérison des enfants ayant une mutation du gène de la leptine après injection de cette hormone, l'élaboration d'un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines (MC4R), la setmélanotide, est une avancée thérapeutique encore plus intéressante. Lorsque la leptine se fixe sur son récepteur hypothalamique, elle provoque le clivage de la proopiomélanocortine (POMC) en α -MSH qui se fixe à son tour sur MC4R et induit une inhibition de l'appétit. Il s'agit de la voie des mélanocortines. Des mutations sur les gènes codant pour les peptides en amont de MC4R provoquent une obésité précoce et majeure. Elle pourrait être vaincue par une stimulation de MC4R qui shunterait ainsi les peptides déficients.

Des auteurs allemands et français ont injecté de la setmélanotide à 2 patientes de 21 et 26 ans ayant une mutation du gène de *POMC* et pesant 155 kg (IMC = 54) et 153 kg (IMC = 49). Elles ont perdu respectivement 51 kg en 42 semaines et 20,5 kg en 12 semaines grâce à une diminution importante de la faim et avec un bronzage de la peau comme seul effet indésirable [13]. L'évaluation thérapeutique de cette nouvelle molécule se poursuit en France et en Allemagne chez tous les obèses ayant une mutation sur les gènes codant pour les peptides de la voie des mélanocortines.

Le développement de molécules adaptées aux mutations génétiques de

chaque obèse représente de toute évidence l'un des principaux espoirs thérapeutiques pour ces patients.

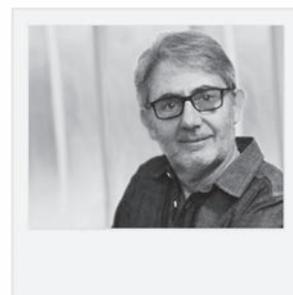
La France était l'un des rares pays qui ne recommandait pas la chirurgie bariatrique avant 18 ans. Grâce à la refonte des recommandations de la Haute Autorité de Santé, cette fois avec de véritables experts, cette chirurgie est enfin autorisée depuis janvier 2016 [14]. Les indications sont cependant limitées aux adolescents âgés de plus de 15 ans ayant un IMC > 35 avec une comorbidité sévère (diabète, apnée du sommeil sévère, hypertension intracrânienne, stéatohépatite sévère) ou un IMC > 40. Sont exclus ceux dont le stade de Tanner est inférieur à IV, ceux dont les capacités pour intégrer les mesures thérapeutiques et diététiques post-opératoires sont insuffisantes et ceux ayant des troubles psychiatriques ou du comportement alimentaire non contrôlés. Une préparation pluriprofessionnelle de l'adolescent d'au moins 12 mois dans un centre spécialisé à compétence pédiatrique sera également indispensable avant d'envisager la chirurgie.

Cette évolution nécessaire des recommandations va permettre aux centres de référence de poursuivre en toute quiétude leurs programmes de chirurgie bariatrique de l'adolescent, mais également prévenir les dérives qui étaient parfois constatées.

Bibliographie

1. BOYLE RJ, IERODIAKONOUDOU D, KHAN T *et al.* Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;352:i974.
2. DU TOIT G, SAYRE PH, ROBERTS G *et al.* Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 2016;374:1435-1443.
3. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG *et al.* Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.

Quoi de neuf en hépato-gastroentérologie ?



→ **J.-P. OLIVES**
Hôpital des Enfants. CHU,
TOULOUSE.

C'est tous les 4 ans que se tient le Congrès mondial de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (WCGHANP). En 2016, c'est à Montréal au Canada que se sont retrouvés les spécialistes de la discipline du monde entier. L'occasion de présenter les avancées de la recherche, des techniques diagnostiques, de la thérapeutique, des nouvelles recommandations de bonne pratique et de confirmer que la gastroentérologie pédiatrique métropolitaine et francophone se porte plutôt bien.

[L'œsophage : flux et reflux

>>> Les Sociétés nord-américaine et européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques ont publié en 2016 des recommandations communes pour l'évaluation, le traitement et la prise en charge des atrésies de l'œsophage et des fistules œsotrachéales [1].

L'atrésie de l'œsophage est l'une des malformations digestives les plus courantes, survenant entre 1 sur 2400 et 1 sur 4500 naissances. Les techniques chirurgicales ont beaucoup progressé depuis la description de la première intervention efficace par Haight en 1941. De nos jours, l'atrésie de l'œsophage n'est plus un problème de chirurgie et/ou de réanimation néonatales mais bien une affection chronique avec des conséquences et des complications pendant toute l'enfance,

mais aussi à l'âge adulte. Les problèmes respiratoires, nutritionnels et gastro-intestinaux peuvent perdurer pendant l'enfance, l'adolescence et toute la vie durant. Chez l'enfant, les complications les plus fréquentes sont le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite peptique, l'œsophage de Barrett, les sténoses œsophagiennes, les métaplasies gastriques, les troubles de la motricité œsophagienne, la dysphagie et les difficultés alimentaires. Les risques à long terme chez l'adulte sont la survenue d'adénocarcinomes ou de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

Dans cet article, le groupe d'experts précise toute une procédure de prise en charge devant impliquer plusieurs spécialistes et professionnels pour réaliser un suivi transversal et multidisciplinaire optimal. Plusieurs algorithmes simplifiés sont proposés avec les modalités du suivi, le rythme et le type des contrôles à réaliser.

>>> **Les troubles fonctionnels de l'œsophage** restent encore mal connus chez l'enfant. Une étude sur la manométrie œsophagienne haute résolution a été réalisée par une équipe marseillaise [2]. Cet examen semble prendre une place prépondérante dans le diagnostic des troubles de la motricité œsophagienne. La technique est adaptée à la population pédiatrique.

Cependant, peu d'études ont, à ce jour, été réalisées chez l'enfant. Pour les auteurs, le but était de décrire la faisabilité, les indications et les résultats en

pratique courante. Trente-trois patients (14 garçons et 19 filles), âgés de 3 mois à 16 ans, ont été inclus entre 2012 et 2015 et leurs dossiers ont été étudiés rétrospectivement. Les indications étaient classées en 4 grandes catégories : dysphagie (n = 15), reflux gastro-œsophagien non contrôlé (n = 12), bilan préchirurgical (n = 3) et vomissements associés à une anorexie (n = 3). Une achalasia vraie a été retrouvée chez 7 patients sur 33 (20 %) et la manométrie était normale chez 7 patients (20 %). Concernant la moitié des patients inclus (n = 16), la manométrie retrouvait des troubles moteurs avec hypomotricité sans achalasia (SIO hypotonique ou normal). Chez 3 patients, une hypotonie isolée du SIO, sans anomalie péristaltique associée, était retrouvée. Chez 7 enfants de moins de 3 ans, la manométrie a pu être réalisée sans problèmes techniques. En synthèse, la manométrie haute résolution est réalisable en pédiatrie. Dans cette cohorte, les tracés étaient anormaux dans 80 % des cas, ce qui est conforme aux données de la littérature et reflète la fréquence des troubles de la motricité œsophagienne chez l'enfant. L'achalasia vraie ne représente que 20 % des causes,

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

elle est pourtant la seule entité connue pour laquelle un traitement (médical, endoscopique ou chirurgical) peut-être proposé. Au total, la majeure partie est représentée par des troubles moteurs aspécifiques qui restent mal connus et ne débouchent pas sur un traitement adapté.

>>> Exploration du reflux gastro-œsophagien : l'impédancemétrie œsophagienne est un examen qui existe depuis plusieurs dizaines d'années, mais son utilisation était limitée à quelques centres très spécialisés dans le cadre de la recherche clinique. Couplée à l'enregistrement du pH, une étude récente permet de montrer que la mise en cause d'un reflux gastro-œsophagien dans certaines manifestations non digestives du nouveau-né est parfois erronée [3]. 58 enfants (40 prématurés et 10 nés à terme) ont été inclus dans cette étude. Les symptômes observés étaient des épisodes de cris, de bradycardie, de désaturation, de toux ou de nausées et seuls 10 % avaient un reflux gastro-œsophagien objectivé par la pH-impédancemétrie œsophagienne. Ces résultats conduisent à s'interroger sur l'interprétation des manifestations symptomatiques et les traitements prescrits le plus souvent sans exploration préalable... En particulier les inhibiteurs de la pompe à protons.

L'estomac : un nouveau vaccin pour *Helicobacter pylori* et la prévention de l'ulcère gastrique ?

La découverte de l'infection à *Helicobacter pylori*, comme responsable de l'ulcère gastroduodénal et d'autres pathologies gastriques, a marqué une révolution dans l'histoire de la gastroentérologie et a relancé un énorme intérêt pour l'étude de la physiologie gastrique et la recherche en immunologie [4, 5]. La prévalence de l'infection tôt dans l'enfance a ensuite été

rapidement démontrée. Les thérapies antimicrobiennes (association d'antibiotiques) se sont avérées remarquablement efficaces dans l'éradication de *H. pylori*. Les pays à forte prévalence de *H. pylori* et où le cancer gastrique associé reste la principale cause de décès devraient bénéficier prioritairement d'une vaccination des enfants. Des études chez les rongeurs et chez les humains, en utilisant une vaccination par voie orale avec des adjuvants d'exotoxine bactérienne, ont démontré une efficacité potentielle à limiter la colonisation par *H. pylori* dans l'estomac. Presque 25 ans de recherche sur ce type de vaccin ont récemment abouti à un essai clinique de phase III concernant plus de 4000 enfants âgés de 6-15 ans [4]. La vaccination a été efficace dans plus de 70 % des cas. Elle est certainement la stratégie de choix pour réduire de manière significative la maladie associée à *H. pylori* chez les enfants dans le monde entier [4, 5].

L'intestin grêle et le colon : du nouveau dans les tuyaux ?

1. Les MICI

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont en constante augmentation dans les pays favorisés à haut niveau socioéconomique. Une étude multicentrique, menée dans le nord de la France, a été présentée cette année lors du congrès du Groupe francophone d'hépatologie-gastro-entérologie et nutrition pédiatriques (GFHGPN) [6]. Bien que de plus en plus d'études soient publiées sur les MICI à début très précoce (< 6 ans), leur incidence et leur phénotype au diagnostic restent méconnus en population générale.

Ce travail avait pour objectif de répondre à deux questions : – l'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début

très précoce est-elle en augmentation ? – le phénotype de ces maladies est-il différent selon l'âge au diagnostic ?

1 412 enfants (< 17 ans) ayant une MICI ont été inclus à partir de données collectées de manière prospective et en population générale entre 1988 et 2011. L'incidence et le phénotype ont été comparés en fonction de l'âge au diagnostic (< 6 ans ou 6-16 ans). Sur les 1 412 enfants étudiés, 3 % (n = 42) ont débuté la maladie avant l'âge de 6 ans. L'incidence globale des MICI pédiatriques a augmenté de 3,0/105 en 1988-1990 à 6,3/105 en 2009-2011 (+110 % ; p < 0,001). Pour les moins de 6 ans lors du diagnostic, l'incidence est restée stable (0,4/105 de 1988 à 1990 et de 2009 à 2011), tandis que celle des MICI à début précoce (entre 6 et 16 ans) a augmenté de 115 % pendant la même période (4,43/105 de 1988-1990 à 9,54/105 en 2009-2011 ; p < 0,001). Dans cette étude en population générale, l'incidence des MICI à début très précoce est faible et stable depuis 1988, tandis que l'incidence des MICI dont le diagnostic a été fait entre l'âge de 6 et 16 ans a augmenté. La maladie de Crohn est la plus présente dans les deux catégories d'âge, mais la rectocolite hémorragique est plus représentée proportionnellement chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans la maladie de Crohn, l'atteinte colique isolée est plus fréquente chez les moins de 6 ans, expliquant les symptômes colorectaux plus fréquents.

2. Le microbiote intestinal

La maladie de Crohn est associée à une dysbiose caractérisée par une diminution de la diversité et un déséquilibre du microbiote intestinal. La nutrition entérale exclusive est une thérapeutique efficace pour diminuer l'inflammation. Une étude prospective observationnelle a été menée chez 34 enfants nourris par voie entérale avec du ModulenIBD,

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

soit exclusivement, soit partiellement. Chez les enfants du groupe Modulen "exclusif", les variations du microbiote surviennent dès 2 semaines. La nutrition entérale polymérique par ModulenIBD semble avoir un effet positif majeur sur le microbiote intestinal, que son administration soit exclusive ou partielle [7].

La transplantation fécale du microbiote d'un sujet indemne de pathologie digestive chez des sujets présentant une maladie avec dysbiose commence à se développer en pédiatrie. Les premiers essais réalisés chez l'enfant avec succès concernent essentiellement l'infection à *Clostridium difficile* et les MICI [8, 9].

Le pancréas : prédire la sévérité

Une étude australienne a mesuré la lipase pancréatique à 24 heures après l'apparition des premiers symptômes chez 131 enfants : 73 avec une forme sévère et 58 avec une forme modérée. Les résultats montrent nettement qu'un taux de lipase sérique supérieur à 7 fois la limite supérieure de la normale dans les premières 24 heures est un marqueur prédictif simple de pancréatite aiguë sévère chez l'enfant. Des taux de lipase inférieurs sont fortement associés à des pancréatites aiguës modérées [10]. Ce travail, publié en 2013, est confirmé cette année par une étude multicentrique qui montre qu'en couplant le dosage la calcémie à la lipasémie entre 24 et 48 heures, la valeur prédictive de la sévérité de l'épisode de pancréatite aiguë était augmentée [11].

Et du côté du foie ?

1. Prophylaxie primaire de l'hypertension portale

La prophylaxie primaire dans l'hypertension portale chez l'enfant est

controvertée, malgré son efficacité scientifiquement prouvée dans les populations adultes. Il existe peu d'études chez l'enfant, rétrospectives pour la plupart, montrant l'efficacité de cette prophylaxie primaire sur la mortalité. Ses modalités sont aussi débattues. Un questionnaire sur les pratiques cliniques dans la prophylaxie primaire a été adressé aux 38 centres hospitaliers principaux de France, Québec, Belgique et Suisse francophone. 74 % (28) ont rempli le questionnaire, 7 adressent leurs patients à un centre tertiaire. Plus de 75 % des 21 centres dépistent par gastroscopie les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires, de cavernome porte, de mucoviscidose ou d'autre hépatopathie chronique fibrosante, en cas de signe clinique, biologique ou échographique d'hypertension portale.

67 % et 62 % des centres ne pratiquent pas de prophylaxie primaire en cas de varices œsophagiennes grade 1 avec signe rouge ou grade 2 respectivement. 100 % et 90 % des centres pratiquent la sclérothérapie ou mieux la ligature élastique endoscopique en cas de varices grade 2 avec signes rouges ou grade 3 respectivement. En cas de varices sous-cardiales, la plupart (48 %) ne pratiquent aucune prophylaxie primaire alors que 38 % pratiquent l'encollage. Les bêtabloquants non cardiosélectifs sont utilisés par environ 20 % des centres dans chacune des indications précédentes. Les effets secondaires rapportés sont plus sévères en cas de sclérothérapie qu'en cas de ligature élastique ou de traitement par bêtabloquants.

Il semble que, malgré l'absence de recommandation scientifique, il existe un consensus tacite concernant la nécessité de réaliser un dépistage endoscopique de l'hypertension portale à haut risque de saignement chez l'enfant, et de pratiquer une prophylaxie primaire en privilégiant la ligature élastique endoscopique à la sclérothérapie et aux bêtabloquants [12].

2. Ictère cholestatique du nourrisson

Les Sociétés nord-américaine et européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques ont publié, en 2016, des recommandations pour l'évaluation la prise en charge de l'ictère cholestatique chez le nourrisson. Cette affection survient approximativement chez 1 nourrisson sur 2 500. L'ictère cholestatique est malheureusement souvent confondu avec l'ictère physiologique du nourrisson. Il faut savoir que la cholestase traduit une anomalie hépatobiliaire et qu'elle est toujours pathologique. La cause la plus fréquente est l'atrésie des voies biliaires. Un ictère apparaissant ou persistant après la naissance doit conduire à un dosage de la bilirubinémie directe et à la demande d'un avis spécialisé auprès d'un hépatologue ou d'un gastroentérologue pédiatre. Le signe évocateur est l'existence de selles décolorées, voire totalement blanches. Dans ce cas, il s'agit d'une urgence absolue, car si les investigations confirment une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques, le taux de réussite d'une hépato-porto-entérostomie (intervention de Kasai) est directement corrélé à la précocité du diagnostic et à la réalisation du geste chirurgical [13].

Bibliographie

1. KRISHNAN U, MOUSA H, DAL'OGGIO L *et al.* ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Esophageal Atresia Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016;63:550-570.
2. JUZAUD M, ROQUELAURE B, ROMAN C *et al.* Manométrie œsophagienne haute résolution chez l'enfant : expérience monocentrique sur 3 ans. Résumés du 37e Congrès de groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP). Lyon, 17 au 19 mars 2016. *Arch Pediatr*, 2016 (à paraître)
3. FUNDERBURK A, NAWAB U, ABRAHAM S *et al.* Temporal Association Between Reflux-like Behaviors and Gastroesophageal Reflux in Preterm and Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016;62:556-561.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

4. BLANCHARD TG, CZINN SJ. Identification of *Helicobacter pylori* and the evolution of an efficacious childhood vaccine to protect against gastritis and peptic ulcer disease. *Pediatr Res*, 2016; Nov 2. doi: 10.1038/pr.2016.199 (En ligne).
5. SUSTMANN A, OKUDA M, KOLETZKO S. *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter*, 2016;21(Suppl 1):49-54.
6. BEQUET E, SARTER H, FUMERY M *et al*. Incidence et phénotype au diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin pédiatriques à début très précoce (< 6 ans) : étude en population générale (1988-2011). Résumés du 37ème Congrès de groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP) ; Lyon, 17 au 19 mars 2016. *Arch Pediatr*, 2016 (à paraître)
7. GUINET-CHARPENTIER C, LEPAGE P, MORALI A *et al*. Effets d'une nutrition entérale polymérique sur le microbiote intestinal des enfants atteints de maladie de Crohn. Résumés du 37ème Congrès de groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP) ; Lyon, 17 au 19 mars 2016. *Arch Pediatr*, 2016 (à paraître)
8. HOURIGAN SK, OLIVA-HEMKER M. Fecal microbiota transplantation in children: a brief review. *Pediatric Research*, 2016;6:80. Pages:2-6
9. KUNDE S, PHAM A, BONCZYK S *et al*. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:597-601
10. COFFEY MJ, NIGHTINGALE S, OOI CY. Serum Lipase as an Early Predictor of Severity in Pediatric Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:602-608.
11. BIERMA MJ, COFFEY MJ, NIGHTINGALE S. Predicting severe acute pancreatitis in children based on serum lipase and calcium: A multicentre retrospective cohort study. *Pancreatology*, 2016;16:529-534
12. MALET O, ALEXANDRE F. Etat des lieux sur la pratique de la prophylaxie primaire dans l'hypertension portale chez l'enfant en France, au Québec, en Belgique et en Suisse francophone. Résumés du 37ème Congrès de groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP) ; Lyon, 17 au 19 mars 2016. *Arch Pediatr*, 2016 (à paraître)
13. FAWAZ R, BAUMANN U, EKONG U *et al*. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016;Jul 16. [Epub ahead of print]

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

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?

Papillomatose laryngotrachéale : vacciner ou non ?

La papillomatose laryngée, ou papillomatose respiratoire récurrente juvénile, est une infection symptomatique à papillomavirus des voies aériennes, en général localisée au larynx mais pouvant s'étendre à la trachée et aux poumons. C'est une pathologie rare, grave, potentiellement létale et encore mal comprise, dont le mode de transmission même n'est pas encore complètement établi. Les sérotypes de loin les plus fréquemment impliqués sont les 6 et 11.

Les ressources thérapeutiques actuelles incluent essentiellement la chirurgie endoscopique de reperméabilisation et un antiviral, le cidofovir. Si d'autres traitements médicaux sont à l'étude ou proposés, aucun n'est pour l'instant largement recommandé. Depuis plusieurs années, un vaccin anti-HPV quadrivalent (efficace contre les sérotypes 6, 11, 16 et 18) existe et est indiqué dans la prévention du cancer du col utérin. La question se pose naturellement : ce vaccin peut-il avoir un effet curatif, positif sur des lésions laryngées pré-existantes ?

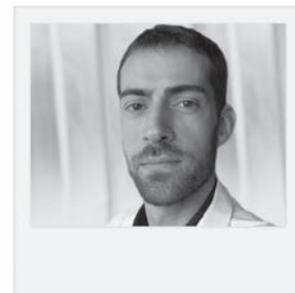
La réponse n'est pas claire pour l'instant. Un premier rapport a indiqué un franc succès thérapeutique chez un jeune enfant [1], suivi d'une autre petite série allant dans ce sens [2], mais ces résultats positifs n'ont pas été confirmés cette année par une plus grande série de patients [3]. Enfin, cette année, deux

autres travaux cette année ont montré que les taux d'anticorps anti-HPV s'élevaient bien après vaccination chez des sujets atteints d'une papillomatose laryngée [4, 5]. Reste à savoir si cette immunité humorale peut effectivement entraîner une amélioration des patients en diminuant la vitesse de croissance des condylomes laryngés et en limitant leur extension.

Pour l'instant, le vaccin n'est pas recommandé, il a été prescrit dans tous les cas hors AMM après une explication soigneuse aux parents des patients. Étant donné la faible incidence de la papillomatose laryngée chez l'enfant, qui rend les grandes séries difficiles à établir et ne suscite pas d'intérêt commercial de la part des laboratoires pharmaceutiques, il sera probablement difficile de prouver solidement l'efficacité du vaccin. En revanche, le cumul des publications et la multiplication des cas pourront probablement, dans les années à venir, nous permettre d'établir un consensus d'experts qui répondra à cette question : faut-il vacciner tous les enfants atteints de papillomatose laryngée, garçons et filles, et si oui à partir de quel âge ?

La trachée : un travail d'équipe

Certaines pathologies laryngotrachéales complexes nécessitent impérativement une prise en charge multidisciplinaire. La trachéomalacie, qu'elle soit congénitale ou secondaire, en fait partie. Cette incapacité de tout



→ **N. LÉBOULANGER**
Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris V René Descartes, PARIS.

ou partie de la trachée à maintenir un calibre correct pendant l'ensemble du cycle respiratoire peut entraîner dyspnée, malaises, détresse respiratoire et être fatale. De nombreuses équipes travaillent à compenser cette trachéomalacie, que ce soit de l'intérieur grâce à un calibrage résorbable [6], ou de l'extérieur au moyen d'une armature extratrachéale implantable chirurgicalement et résorbable [7]. Tous les ans, de nouveaux travaux sont publiés en ce sens.

La France participe activement à cet effort de recherche pour une meilleure compréhension de ces pathologies lourdes et complexes, et pour une prise en charge complète de jeunes patients souvent atteints de polyopathologies. Depuis 2013, un groupe Trachée a été créé à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris) à cet effet. Réunissant chirurgiens ORL, cardiothoraciques, viscéraux, réanimateurs, radiologues, pneumopédiatres, ce groupe de travail permet une mise en commun sans précédent des compétences (**fig. 1**). En 3 ans, plusieurs dizaines de dossiers ont été ainsi expertisés et de nombreux

ProRhinel[®]
Et votre nez respire



Pour rassurer les mamans,
Conseillez la marque N°1
contre le rhume de bébé*



CE Dispositif médical

avec



1 Je lave

avec **ProRhinel[®] Spray**
Nourrissons - jeunes enfants

2 Je mouche

avec **ProRhinel[®] Mouche bébé**



CE Dispositif médical



Pour plus d'informations, rendez-vous sur
www.prorhinel.fr

ProRhinel Spray Nourrissons-Jeunes enfants, spray nasal sous pression. Lavage nasal en cas de rhume et rhinopharyngite. Fabricant: Novartis Consumer Health S.A. Ne pas utiliser en même temps plusieurs produits pour le nez contenant un antiseptique. ProRhinel Mouche-Bébé, nez encombré de bébé. Fabricant: Novartis Consumer Health S.A. Ces dispositifs médicaux sont des produits de santé réglementés qui portent, au titre de cette réglementation, le marquage CE. Lire attentivement les notices avant utilisation. GlaxoSmithKline Santé Grand Public. CHFR/CHPRORH/0042/16/11

**Part de Marché Valeur de ProRhinel sur le marché des mouche-bébés et des sprays bébés CAM Septembre 2016.*

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

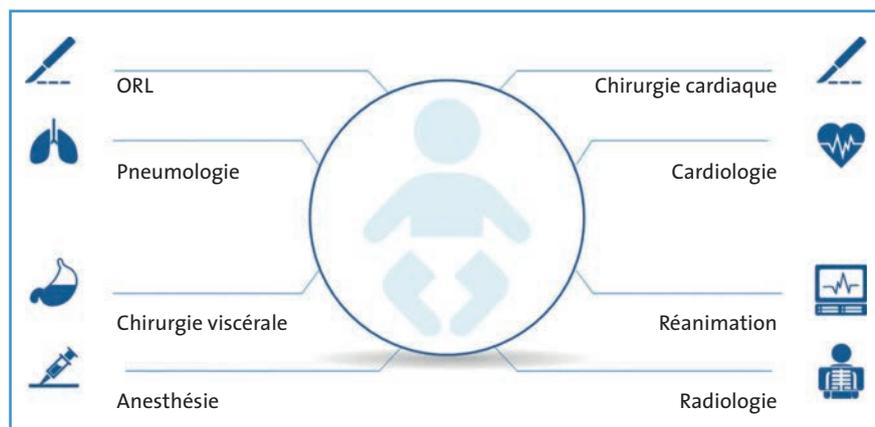


FIG. 1: Intervenants dans le groupe de travail des pathologies trachéales complexes : "groupe Trachée".

enfants opérés. Nous travaillons à développer cette capacité de recours nationale et internationale, en compétition amicale avec l'autre structure européenne comparable, au Royaume-Uni.

Je ne doute pas de pouvoir vous rapporter dans les années à venir des progrès novateurs et significatifs dans la prise en charge de ces enfants présentant des pathologies trachéales complexes.

Histiocytose langerhansienne : attention aux oreilles !

L'histiocytose langerhansienne, anciennement histiocytose X, est due à une accumulation pathologique et d'origine inconnue de macrophages dans certains tissus. Pathologie rare, elle toucherait tout de même 50 à 60 enfants par an en France. Une des plus grandes séries mondiales de patients, française, vient d'être publiée [8]. Elle confirme que le pronostic de la maladie est bon avec les traitements récents, et les séquelles peu fréquentes. Les atteintes de la tête et du cou sont fréquentes, notamment celles de la sphère ORL [9, 10].

Ainsi, deux séries, publiées à quelques années d'intervalle dont une cette année, rappellent qu'une histiocytose peut être révélée par des symptômes

ORL frustes, notamment une otorrhée chronique, un tympan inhabituellement mat ou encore une otite séromuqueuse atypique traînante. L'atteinte otologique par les histiocytes eux-mêmes peut être responsable de l'écoulement, mais la lyse osseuse qu'ils causent peut secondairement faire le lit d'une otite cholestéatomateuse classique.

De ces données récentes, deux conclusions peuvent être tirées :

>>> La première est que la vigilance est de mise devant une otorrhée chronique ou récidivante de l'enfant, qu'elle soit uni- ou bilatérale, voire en l'absence d'un cholestéatome évident et surtout si elle s'accompagne de signes généraux, même discrets. L'avis d'un ORL pédiatre devrait être pris systématiquement.

>>> La deuxième est que les enfants suivis pour une histiocytose devraient également tous voir au moins une fois un ORL afin de rechercher une atteinte céphalique et surtout otologique. Si nécessaire, un audiogramme et un scanner des rochers pourront être réalisés. En cas d'atteinte avérée, le suivi devra être très prolongé – de plusieurs années – et ce même après la guérison et la disparition de toutes les atteintes lytiques, en raison du risque de cholestéatome induit secondaire qui peut débuter plusieurs années après.

Séquence de Pierre Robin (SPR) : toujours moins de trachéotomies

La SPR (ORPHA 718) est un tableau clinique (fente vélaire, rétrognathie, glossoptose) qui peut être isolé ou syndromique (environ 50 %-50 %). À cette triade classique, s'associent en fait d'autres signes, notamment neurologiques complexes, d'intensité très variable et attribués à une dysfonction du tronc cérébral. La succion, la déglutition et leur coordination avec la respiration sont souvent perturbées. Enfin, une SPR, quand elle est syndromique, est le plus souvent due à une microdélétion du chromosome 22, elle-même cause d'anomalies associées.

L'obstruction respiratoire haute est fréquente chez les enfants atteints d'une SPR; cependant, elle n'est pas toujours évidente ni maximale d'emblée. Au contraire, il arrive que des nouveau-nés eupnéiques au départ deviennent inconfortables, puis franchement dyspnéiques avec les jours et les semaines de vie, et ce malgré l'arrêt d'une alimentation orale au profit d'une alimentation entérale par sonde et le positionnement en décubitus ventral. À ces enfants, s'ajoutent ceux qui sont obstructifs d'emblée et dont l'intubation, parfois difficile, est nécessaire dès les premières minutes ou heures de vie.

Le seul recours pour ces enfants a longtemps été la réalisation d'une trachéotomie. Bien qu'elle soit dans l'immense majorité des cas temporaire dans ce contexte (plusieurs mois à quelques années), la trachéotomie de l'enfant est pourvoyeuse de dangers et de contraintes importantes. En effet, on sait que sa morbidité, voire sa mortalité, sont notablement supérieures à celle d'une trachéotomie chez l'adulte. La gestion en est lourde, le retour au domicile parfois très retardé ou impossible, et il n'est pas rare qu'un des parents soit obligé d'arrêter de travailler pour

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

s'occuper de l'enfant. Plus tard, quand l'enfant est toujours trachéotomisé, c'est la scolarisation qui est compliquée.

Enfin, une obstruction significative et prolongée, mais peu symptomatique, peut entraîner un retard de développement.

La coopération entre pédiatres, pneumopédiatres et ORL permet d'établir des recommandations, publiées en partie cette année. Ainsi, il est évident désormais que des troubles respiratoires obstructifs, à l'éveil comme au sommeil, doivent être systématiquement recherchés chez le nourrisson atteint d'une SPR. Un examen ORL est donc systématique, complété par une fibroscopie en consultation. Une endoscopie sous anesthésie générale peut être dangereuse et n'est pas systématiquement indiquée. Cet examen recherchera une obstruction qui peut séier à plusieurs niveaux. De plus, un enregistrement du sommeil devra être systématiquement réalisé, au moins une fois et à plusieurs reprises au moindre doute [11]. Ces enregistrements, dont la technique s'est considérablement améliorée ces dernières années, permettent un monitoring précis et non invasif de l'oxymétrie et de la capnie au sommeil.

En cas d'obstruction significative, le recours à une trachéotomie est désormais beaucoup moins fréquent, car le recours à une ventilation non invasive par pression positive est possible

quel que soit l'âge et permet – cela a été prouvé chiffres à l'appui – de diminuer considérablement le travail respiratoire développé par l'enfant [12]. Cette ventilation est, la plupart du temps, très bien gérée par les parents et simple d'usage au domicile.

Conclusion

L'ORL pédiatrique est une surspécialité variée et dynamique. J'espère que le renouvellement du label Centres de référence maladies rares (CRMR) pour l'ORL pédiatrique (<http://malformationsorl.aphp.fr/>) permettra de développer notre réseau, la recherche et la qualité de la prise en charge de nombre de pathologies malformatives rares en ORL. L'inscription au codex du CRMR de la papillomatose laryngée, certes non congénitale mais rare et grave, sera à l'ordre du jour. S'en suivra l'établissement d'un registre national des enfants atteints afin d'élargir les cohortes de patients et d'en améliorer la prise en charge et le suivi.

Bibliographie

- MUDRY P *et al.* Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*, 2011;96:476-477.
- CHIRILĂ M *et al.* Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014;271:1135-1142.
- HERMANN JS *et al.* Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016;83:94-98.
- MAKIYAMA K *et al.* Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men: First Report: Changes in HPV Antibody Titer. *J Voice*, 2016 Apr 8. pii: S0892-1997(16)00014-X.
- TJON PIAN GIRE *et al.* Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016;273:3231-3236.
- ANTÓN-PACHECO JL *et al.* Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol*, 2016;51:607-612.
- GOROSTIDI F *et al.* External bioresorbable airway rigidification to treat refractory localized tracheomalacia. *Laryngoscope*, 2016 Mar 12. doi: 10.1002/lary.25918. [Epub ahead of print]
- RIGAUD C *et al.* Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*, 2016;174:887-898.
- ROGER G *et al.* Cholesteatoma secondary to temporal bone involvement by Langerhans cell histiocytosis: a complication amenable to curative surgery. *Otol Neurotol*, 2009;30:190-193.
- MODEST MC *et al.* Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: A review of 29 cases at a single center. *Laryngoscope*, 2016;126:1899-1904.
- BREUGEM CC *et al.* Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*, 2016;170:894-902.
- AMADDEO A *et al.* Continuous Positive Airway Pressure for Upper Airway Obstruction in Infants with Pierre Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:609-612.

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

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?



→ **O. REVOL¹, E. HIRSCH¹,
D. MORFIN²,
M. VIORRAIN¹**

¹ Service de Neuropsychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, Hospices civils de LYON.

² Centre pour les Troubles du Comportement Alimentaire, Hôpital Femme Mère Enfant Hospices Civils de Lyon.

Malgré les tensions économiques et familiales, les enfants du millénaire allaient plutôt bien. En 2012, une enquête de l'OMS rapporte que 85 % d'entre eux s'estimaient heureux¹.

Mais ça, c'était avant. Les attentats en Europe et l'instabilité géopolitique rendent l'avenir particulièrement incertain. Les enfants et les adolescents du millénaire sont logiquement inquiets et incrédules. Violence et intolérance sont à l'opposé des valeurs de cette génération Z, décrite comme sensible et en quête de sécurité et de justice².

Le fossé intergénérationnel est profond comme jamais dans l'histoire contemporaine. Des parents élevés dans un monde d'après-guerre serein, avec des repères lisibles, doivent éduquer des enfants dans un environnement violent et hautement technologique dont ils n'ont pas les codes. Nous sommes passés en 40 ans d'une société *solide*, donc rassurante, à une société *liquide*, dans laquelle enfants et adolescents sont sommés de trouver, souvent seuls, des stratégies pour surnager. La plupart s'en sortent plutôt bien. D'autres inventent des astuces pour éviter d'être emportés dans un torrent imprévisible. Bouger, s'agglutiner, s'attacher à ce qui paraît flotter (parents, amis), ou à ce qui pourrait les apaiser (écrans et autres addictions, licites ou non).

Les plus vulnérables peuvent être contraints à l'évitement. Faute de trouver les ressources nécessaires à la confrontation avec une réalité trop violente, ils risquent de développer des troubles psychopathologiques sévères, comme l'anorexie mentale ou le refus scolaire. Deux pathologies apparemment différentes mais très proches par leurs représentations symboliques, qui, au-delà de l'évitement (de l'alimentation, de l'école), s'expriment avant tout par une tentative d'hypercontrôle et par des troubles de l'attachement.

L'anorexie mentale, une histoire sans faim³ ?

Avec la réforme de la loi santé, l'anorexie mentale (AM) revient sur le devant de la scène. Un décret pour la prévention de l'anorexie et la lutte contre l'incitation à la maigreur excessive doit entrer en application en 2016 (projet de loi adopté le 17 décembre 2015 par l'Assemblée nationale) [1]. Il est logique que les pouvoirs publics se penchent sur cette problématique grave et fréquente. Avec son taux de mortalité important (6 fois celui des sujets sains) [2], l'AM reste la maladie psychiatrique la plus létale [3] et une priorité dans le domaine de la recherche. Nous verrons que les causes demeurent mal définies. L'influence de l'environnement médiatique sur l'apparition des troubles alimentaires

fait encore débat. Si l'insatisfaction corporelle a bien été identifiée comme un facteur de risque des troubles alimentaires [4], le rôle de la pression socio-culturelle et l'internalisation de l'idéal de minceur dans l'installation de l'anorexie n'ont pas été confirmés [5].

1. Des anorexiques plus jeunes et atypiques

La prévalence de l'AM est estimée entre 1,2 et 2,2 % sur la vie entière [6, 7]. Une récente étude portant sur les 12-17 ans en France retrouvait 0,5 % des jeunes filles et 0,06 % des garçons déjà touchés [8].

Dans les dernières années, nous avons assisté à l'émergence de l'AM prépubère, mais la prévalence des troubles alimentaires chez les jeunes enfants est encore mal connue du fait de leur

¹ Enquête *Health Behaviour School-age Children* (OMS, 2012)

² *Quoi de neuf en pédopsychiatrie*, 2014

³ Jacques Maillat, Desclée de Brouwer, 1995, 109 p.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

présentation atypique. Les particularités de cette forme d'AM sont désormais mieux connues [9-13]. Chez les moins de 14 ans, la proportion d'AM masculine est plus importante que chez l'adulte (1/5 contre 1/10), la peur de grossir est moins exprimée et les conduites de purge sont moins fréquentes (vomissements, usages de laxatifs). Les patients prépubères présentent plus de symptômes physiques non spécifiques et plus de difficultés à reconnaître leur trouble. La restriction est surtout quantitative – les restrictions qualitatives ne sont pas forcément guidées par l'apport calorique des aliments – et souvent accompagnée d'une restriction hydrique. Les complications somatiques et développementales de la dénutrition sont volontiers plus graves chez l'enfant, rendant indispensable un suivi pédiatrique régulier.

La révision du DSM-V (*Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5^e édition) (**tableau I**) devrait permettre de mieux évaluer l'épidémiologie de ces troubles avec l'éviction du

critère *aménorrhée* dans le diagnostic d'AM et l'apparition d'une nouvelle entité diagnostique nommée *trouble évitement/restriction de la prise alimentaire*.

2. Mieux les comprendre...

L'anorexie mentale est définie dans le DSM-V par trois critères seulement : restriction alimentaire, peur de prendre du poids et altération de la perception du corps (manque de reconnaissance de la gravité de la maigreur) avec une influence sur l'estime de soi [14]. Les termes connotés négativement du DSM-IV ont disparu. Le "refus de prendre du poids" devient *restriction*, qui n'implique pas un acte d'opposition du patient, le "dénier de la maigreur" devient un *manque de reconnaissance*, sans préjuger de sa cause. En cela, le DSM-V se montre plus objectif et en accord avec les réalités du fonctionnement de l'AM. Car, du côté de la recherche, même s'il reste encore beaucoup d'inconnues, différents travaux récents ont permis de mieux connaître les mécanismes en jeu dans

l'anorexie, ce qui permet d'adapter nos prises en charge.

>>> **Sur le plan neurobiologique**, l'imagerie fonctionnelle [15] a mis en évidence une perturbation du système de récompense. Ces études explorent les réponses à des images de corps en surpoids, normopondéraux et en sous-poids. La différence la plus significative entre malades et témoins portait non pas sur la perception d'un corps en surpoids mais bien sur les corps dénutris : les patients anorexiques montrent plus de signes de perception positive à la vue d'un corps maigre que de perception négative devant un corps obèse, preuve d'une préférence pour la maigreur plutôt que d'un dégoût vis-à-vis d'un corps trop gros. Ces données ont permis de valider, pour partie, des théories existantes sur un fonctionnement addictif dans l'AM [16], plutôt que phobique (or la "peur de grossir" est toujours présente dans le DSM-V).

>>> **Sur le plan neuropsychologique**, un profil cognitif associé à l'AM a pu être mis en évidence. En effet, à l'instar d'autres maladies psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire) et des troubles neuro-développementaux (autisme), l'AM a, elle aussi, sa signature cognitive. Elle est fortement associée à une fragilité en flexibilité mentale [17] (passer d'une tâche à une autre) et en cohérence centrale [18] (attention excessive aux détails). Ce profil est cohérent avec les présentations cliniques stéréotypées de ces patients. Le défaut de flexibilité se traduit par leur rigidité psychique et la persévération dans certains comportements sans pouvoir s'adapter. Le défaut de cohérence centrale est visible dans leur perfectionnisme ainsi que dans la focalisation sur un détail (grosseur d'une partie du corps) au détriment d'une vision globale (l'harmonie d'une silhouette). Ces traits sont reconnus comme endophénotypiques de l'AM [19-21], c'est-à-dire des caractéristiques fortement

Critères DSM-V du trouble de la prise alimentaire évitant/restrictif

A - Une perturbation de l'alimentation ou des conduites alimentaires (par exemple, une perte d'intérêt à manger ou pour la nourriture, un évitement basé sur les caractéristiques sensorielles des aliments, une préoccupation à l'égard des conséquences aversives de manger) qui se manifeste par un échec continu de combler les besoins nutritionnels et/ou énergétiques appropriés et associés avec au moins une des caractéristiques suivantes :

1. Une perte de poids significative (ou l'échec à parvenir à un gain de poids attendu ou encore un retard de croissance chez les enfants).
2. Une carence nutritionnelle significative.
3. Une dépendance à l'alimentation entérale ou à des suppléments nutritionnels oraux.
4. Une perturbation marquée dans le fonctionnement psychosocial de l'individu.

B - La perturbation n'est pas associée à un manque de nourriture disponible ou à une pratique culturelle particulière.

C - Le comportement alimentaire ne survient pas exclusivement pendant une anorexie ou une boulimie et aucune perturbation associée au poids corporel ou à l'image corporelle n'est relevée.

D - Le comportement alimentaire n'est pas attribuable à une condition médicale déjà présente ou ne peut être expliqué par un autre problème de santé mentale. Lorsque le comportement alimentaire survient dans un contexte d'une autre condition médicale, la sévérité de la perturbation décrite dépasse celle associée à l'affection médicale nécessitant alors une attention clinique additionnelle.

TABLEAU I.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

associées à la maladie, présentes aux différents stades de son évolution, et hérissables et retrouvées *a minima* chez les apparentés des malades. Ils sont intéressants car mesurables et représentent des cibles thérapeutiques potentielles (cf. *Perspectives thérapeutiques*).

3.... pour mieux les soigner

La psychothérapie est toujours un pilier du traitement de l'AM, mais il est encore aujourd'hui difficile de déterminer la supériorité d'une méthode sur une autre. Seule la thérapie familiale dans le traitement de l'AM de l'adolescent a été validée [22-23]. Les autres approches – thérapies comportementales et cognitives (TCC), thérapies interpersonnelles – peinent à faire consensus [5]. Cela s'explique probablement par le fait que toutes les thérapies ne sont pas élaborées pour produire des effets mesurables (comment mesurer la qualité de la relation, l'intersubjectivité?), mais aussi par la difficulté à conduire des essais cliniques randomisés pour des psychothérapies.

La prise en charge multidisciplinaire reste également la règle, avec la collaboration au moins d'un pédopsychiatre et d'un pédiatre. En outre, si les critères d'hospitalisation restent inchangés (urgence somatique ou psychiatrique, impossibilité ou échec des soins ambulatoires) [22], des séjours plus courts sont à présent encouragés, en mettant au premier plan des recommandations les soins ambulatoires qui maintiennent une intégration sociale et sont moins coûteux. De récents travaux ont d'ailleurs montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre des soins intensifs spécialisés en hôpital de jour après une courte hospitalisation et une hospitalisation de longue durée [24]. On sait aussi maintenant que la prise en charge par une équipe spécialisée donne de meilleurs résultats [25]. Ainsi, si une prise en charge entièrement ambulatoire semble encore lointaine,

on se dirige vers des hospitalisations plus courtes, puis des soins plus spécialisés et plus intensifs au décours des séjours hospitaliers. Cependant, les dispositifs de soins ambulatoires structurés intensifs (TCC, thérapie familiale) sont encore malheureusement peu développés en France. Les hospitalisations restent donc fréquentes, mais doivent se faire sans isolement strict ni rupture complète avec la famille.

Le lien avec les familles de malades reste, en effet, central par le biais d'entretiens familiaux, de thérapie familiale ou de groupes de psychoéducation à destination des parents. Car si la responsabilité d'un fonctionnement familial pathologique est maintenant écartée [26], l'AM n'est pas sans conséquence sur la famille et l'implication des parents est précieuse dans les soins.

4. Avec de nouvelles perspectives thérapeutiques

On constate qu'en l'absence de consensus en matière de psychothérapie, les équipes spécialisées s'ouvrent à des thérapies novatrices qui se veulent complémentaires (*tableau II*). L'hypothèse d'un fonctionnement addictif et la découverte d'un profil cognitif caractéristique ont, par exemple, conduit à une approche par remédiation cognitive, technique mobilisant la motivation et ciblant ces difficultés cognitives. Les approches sensorielles et la méditation en pleine conscience (*mindfulness*) semblent aussi représenter des alternatives prometteuses.

5. Et peu d'indications médicamenteuses

Il n'existe toujours aucune preuve de l'efficacité d'un traitement chimique de l'AM. Une récente méta-analyse des essais cliniques randomisés de la littérature ne montre pas d'effet significatif des antidépresseurs, des antipsychotiques ou des traitements hormonaux sur le gain de poids, le comportement alimentaire ou l'état psychique pendant la phase de renutrition [27]. Ainsi, les recommandations actuelles [28-31] restent prudentes quant à l'utilisation d'antidépresseurs en phase de dénutrition, y compris devant une comorbidité de dépression, et préconisent de s'assurer de la persistance des symptômes dépressifs après la reprise pondérale avant d'introduire un traitement antidépresseur. Cependant, devant le fossé constaté entre recommandations et pratique clinique, des stratégies de prescription raisonnée de traitements antidépresseurs ont été proposées [32]. Ces prescriptions doivent être initiées et surveillées par un pédopsychiatre.

Conclusion

Les dernières découvertes en matière d'AM modifient notre regard sur cette maladie. On doit à présent penser l'AM non plus comme une organisation psychique défaillante avec des conséquences somatiques (comme dans le modèle psychanalytique classique), mais plutôt comme une tentative d'adaptation à des dysfonctionnements

Anorexie mentale : nouveautés

Épidémiologiques : augmentation des formes prépubères.

Étiologiques : profils cognitifs spécifiques, intrications génétiques et environnementales.

Thérapeutiques :

- maintien du contact avec la famille ;
- thérapies nouvelles : *mindfulness*, thérapies familiales, vidéothérapie...

TABLEAU II.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

neurobiologiques [33]. Si la prise en charge multidisciplinaire somatique et psychique incluant un soin familial reste une priorité, de nouvelles perspectives thérapeutiques s'ouvrent à la lumière des découvertes scientifiques. Mieux connaître ces patients nous aide déjà à mieux les traiter et la priorité actuelle est de privilégier un diagnostic précoce et l'accès aux soins, de préférence avec des thérapeutes spécialisés.

Le refus scolaire anxieux : quand l'école fait peur

Ce n'est pas sans raison que l'anorexie mentale et le refus scolaire sont associés dans cet article. Refuser d'aller à l'école ou de s'alimenter sont deux conduites sous-tendues par des mécanismes psychopathologiques complexes, où s'entremêlent des facteurs individuels, familiaux et sociétaux, tant dans l'apparition que dans le maintien des symptômes. Leurs prises en charge sont longues, intensives, et longtemps parasitées par une intrication délicate entre somatique et psychologique.

1. Aimer l'école, une idée de plus en plus folle ?

Auparavant appelé "phobie scolaire", le refus scolaire anxieux (RSA) désigne "ces enfants qui pour des raisons irrationnelles refusent d'aller à l'école et résistent avec des réactions très vives ou de panique quand on essaie de les y forcer" [34].

Cette année, en France et selon les données de l'Éducation nationale [35], 4,4 % des élèves de secondaire ont présenté un absentéisme, soit au moins 4 demi-journées d'absence non justifiées par mois, toutes causes confondues : maladie, handicap, deuil, causes psychologiques, dont le refus scolaire anxieux. Si le taux d'absentéisme global reste stable, la prévalence du RSA est en augmentation (1 % des élèves),

et continue d'être un sujet d'étude en France et à l'étranger [36]. Il interroge notre efficacité à repérer et prendre en charge ces profils psychopathologiques complexes, et engendre un sentiment d'impuissance, surtout lorsque l'on connaît la sévérité du retentissement à long terme.

Une absence prolongée compromet les tâches fondamentales d'apprentissage, de socialisation et de renforcement de l'estime de soi, et affecte les stades de développement ultérieur [37]. Cela se traduit à long terme par un risque accru de pathologies psychiatriques, une moins bonne intégration psychosociale, des difficultés d'accès à une éducation supérieure et des problèmes d'intégration professionnelle [38]. À un moment où le chômage des jeunes est une réelle problématique, le repérage précoce de ces situations de refus scolaire anxieux est donc primordial dans une perspective de prévention secondaire.

2. Le pédiatre en première ligne

Les prodromes du RSA sont le plus souvent somatiques, et placent le médecin de premiers recours en position de sentinelle. Ils présentent des réactions émotionnelles intenses (pleurs, colère...) pouvant parfois aller jusqu'à une véritable attaque de panique. Cette anxiété est fréquemment associée à des symptômes physiques [36] qui peuvent même être au premier plan. Ces plaintes peuvent être le motif de consultation en mimant des pathologies somatiques : cardiaques (douleurs dans la poitrine, palpitations, malaises ou étourdissements), digestifs (maux de ventre répétés, vomissements), neurologiques (céphalées, vision floue, troubles de la marche), respiratoires (dyspnée), ORL (extinction de voix) et même rhumatologiques (douleurs dorsales, douleurs articulaires) [37]. Les troubles du sommeil à type d'insomnie, de cauchemars, de terreurs nocturnes ou de somnolence

diurne sont également fréquemment rapportés [39].

Le pédiatre peut être amené à rencontrer des enfants présentant un refus scolaire soit du fait de sa place privilégiée d'acteur de premier soin, soit au travers de consultations de spécialiste.

Il est indispensable d'éliminer une cause organique [40], tout en limitant cette recherche dans le temps et dans la quantité des examens complémentaires prescrits. Il n'est pas rare qu'une quête sans fin d'une pathologie organique mobilise les médecins, à la demande insistante des familles [37], au risque d'entretenir les comportements d'absentéisme et de maintenir le trouble. Il faut donc garder à l'esprit la part essentielle de l'anxiété dans la manifestation de ces troubles [36, 37] et leur **rythmicité**. Ces symptômes se manifestent essentiellement lors de la confrontation de l'enfant avec l'école et s'apaisent lorsqu'il reste chez lui, notamment le week-end et lors des vacances scolaires. On peut parfois noter une réapparition des manifestations cliniques la veille de la reprise. La tâche du pédiatre est de faire reconnaître au patient et à sa famille les causes psychologiques de la plainte somatique.

3. Analyser les causes pour ajuster la prise en charge

L'évaluation symptomatique doit être complétée par un entretien approfondi permettant une analyse fonctionnelle du trouble afin de dégager des hypothèses sur les facteurs d'apparition ou de maintien du refus scolaire anxieux.

Des facteurs précipitants sont fréquemment retrouvés [37, 40], notamment des incidents à l'école (moqueries voire harcèlement, remarques d'un enseignant, changement de professeur, de classe ou d'établissement, en particulier avec l'entrée au CP, en 6^e ou en seconde). On recherche également l'existence d'événements familiaux (maladie d'un

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

parent, naissance, séparation, déménagement, situation conflictuelle). Il est possible, après accord des parents, de s'appuyer sur l'observation faite par les enseignants, l'infirmière ou le médecin scolaire. Cette analyse fonctionnelle peut aussi se faire avec l'aide d'une échelle: la *School Refusal Assessment Scale*. Cette échelle est constituée de trois questionnaires (enfant, parents, enseignants). Elle s'adresse à des enfants déscolarisés et propose quatre dimensions au comportement de refus scolaire [41, 42, 36, 43]:

1. Évitement des stimuli scolaires qui provoquent des émotions négatives de craintes, d'anxiété ou de dépressions.
2. Évitement des situations sociales pénibles notamment d'évaluations (contrôles, exposés, confrontations aux pairs, cours de sport...).
3. Comportement permettant d'attirer l'attention des figures d'attachement en restant à la maison avec elles.
4. La recherche de renforcements positifs tangibles en dehors de l'école (par exemple dormir tard, regarder la télévision, traîner avec les amis, consommer des toxiques).

Une version française de la partie destinée aux enfants a été traduite et validée [42].

Il n'est pas rare que des éléments dépressifs soient associés. Ils peuvent être recherchés et validés à l'aide de la *Children's Depression Inventory* (CDI).

Ces outils ont un intérêt pour la mise en place d'un soin adapté et peuvent aider le pédiatre à adresser plus facilement le patient et sa famille vers des soins pédopsychiatriques.

4. Une prise en charge à deux vitesses

Les situations "simples" (c'est-à-dire d'apparition récente avec un facteur déclenchant évident chez un patient sans antécédent psychiatrique dans un environnement familial adapté)

peuvent être traitées par le pédiatre ou le médecin traitant avec le soutien de l'équipe pédagogique [41].

Dans les situations plus complexes ou devant un échec des tentatives de rescolarisation [44], il est important de faire le relais auprès d'un pédopsychiatre. La prise en charge doit alors être globale, multimodale et pluridisciplinaire [36] avec un travail de réseau important entre le médecin traitant, le pédiatre, le médecin scolaire et le pédopsychiatre. L'objectif du soin est de permettre à la fois une rescolarisation la plus rapide possible et une prise en charge adaptée au profil psychopathologique.

Les différentes modalités de prise en charge, qui ont déjà été évoquées l'an dernier dans ces mêmes colonnes (cf. *Réalités pédiatriques* n° 196), doivent être proposées dans une approche fonctionnelle.

Par exemple, il est plutôt proposé, dans les situations de renforcement négatif, en plus de la psychothérapie, une prise en charge psychoéducative autour de l'anxiété, l'apprentissage des techniques de relaxation et de gestion du stress [43]. Dans les cas d'évitement des situations sociales pénibles, un travail autour des habilités sociales est tout à fait intéressant, ainsi que les prises en charge groupales.

Dans les cas d'anxiété de séparation, une guidance parentale, voire même une thérapie familiale, prend tout son sens. Par ailleurs, la prescription de psychotrope n'est pas un traitement de première intention et doit se faire avec une grande prudence, après une évaluation pédopsychiatrique.

Conclusion

L'anorexie mentale et le refus scolaire anxieux sont revisités par les codes des enfants du XXI^e siècle. Ils en modifient

l'expressivité (précocité d'apparition, intensité des symptômes, résistance aux interventions thérapeutiques...) et obligent les soignants à adapter leurs prises en charge.

En psychopathologie comme ailleurs, la génération Z fait bouger toutes les lignes. À l'instar du monde du travail, l'École et la Santé doivent se préoccuper des signaux envoyés par nos jeunes patients. Rien ne sera plus comme avant. Parents, éducateurs et soignants doivent évoluer et respecter une génération qui impose ses valeurs et sa créativité.

"Leur manière d'être, à la fois connectée, horizontale et créative, innerve tout dans notre société..."

Ils sont en train de changer la manière de travailler, de voyager, d'apprendre, de consommer.

Est-ce que ça les rend meilleurs? Je l'ignore. Mais ils sont différents.

Les comprendre est crucial: notre monde est en train de glisser vers le leur..."

Michel Serres, *Petite Poucette*, 2012.

Bibliographie

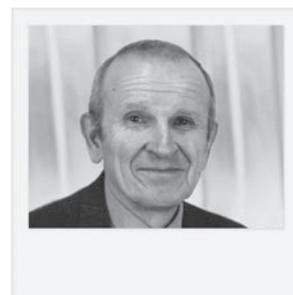
1. Projet de loi de modernisation de notre système de santé (texte définitif).
2. ARCELUS J, MITCHELL AJ, WALES J *et al.* Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2011;68:724-731.
3. SMINK FRE, VAN HOEKEN D, HOEK HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 2012;14:406-414.
4. STICE E, MARTI CN, DURANT S. Risk factors for onset of eating disorders: Evidence of multiple risk pathways from an 8-year prospective study. *Behav Res Ther*, 2011; 49:622-627.
5. ZIFFEL S, GIEL KE, BULIK CM *et al.* Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry*, 2015;2:1099-1111.
6. KESKI-RAHKONEN A, HOEK HW, SUSSER ES *et al.* Epidemiology and Course of Anorexia Nervosa in the Community. *Am J Psychiatry*, 2007;164:1259-1265.
7. WADE TD, BERGIN JL, TIGGEMANN M *et al.* Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. *Aust N Z J Psychiatry*, 2006;40:121-128.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

8. GODART N, LEGLEYE S, HUAS C *et al.* Epidemiology of anorexia nervosa in a French community-based sample of 39,542 adolescents. *Open J Epidemiol*, 2013;03:53-61.
9. FISHER M, SCHNEIDER M, BURNS J *et al.* Differences between adolescents and young adults at presentation to an eating disorders program. *J Adolesc Health*, 2001;28:222-227.
10. MADDEN S, MORRIS A, ZURYNSKI YA *et al.* Burden of eating disorders in 5-13-year-old children in Australia. *Research Gate*, 2009;190:410-414.
11. MILLER CA, GOLDEN NH. An Introduction to Eating Disorders: Clinical Presentation, Epidemiology, and Prognosis. *Nutr Clin Pract*, 2010;25:110-115.
12. NICHOLLS D, BRYANT-WAUGH R. Eating Disorders of Infancy and Childhood: Definition, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2009;18:17-30.
13. NICHOLLS DE, LYNN R, VINER RM. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Br J Psychiatry*, 2011;198:295-301.
14. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. (American Psychiatric Pub, 2013).
15. CLARKE J *et al.* Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry*, 2016;6:e829.
16. CORCOS M. Approche psychosomatique des conduites addictives alimentaires. *Dialogue* n° 169, 2005;97-109.
17. ROBERTS ME, TCHANTURIA K, STAHL D *et al.* A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med*, 2007;37:1075-1084.
18. LANG K, LOPEZ C, STAHL D *et al.* Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 2014;15:586-598.
19. BULIK CM, HEBEBRAND J, KESKI-RAHKONEN A *et al.* Genetic epidemiology, endophenotypes, and eating disorder classification. *Int J Eat Disord*, 2007;40:S52-S60.
20. HOLLIDAY J, TCHANTURIA K, LANDAU S *et al.* Is Impaired Set-Shifting an Endophenotype of Anorexia Nervosa? *Am J Psychiatry*, 2005;162:2269-2275.
21. LOPEZ C, TCHANTURIA K, STAHL D *et al.* Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2009;31:117-125.
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Anorexie mentale : prise en charge, 2011.
23. LOCK J. An Update on Evidence-Based Psychosocial Treatments for Eating Disorders in Children and Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2015;44:707-721.
24. HERPERTZ-DAHLMANN B, SCHWARTE R, KREI M *et al.* Day-patient treatment after short inpatient care versus continued inpatient treatment in adolescents with anorexia nervosa (ANDI): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*, 2014;383:1222-1229.
25. HOUSE J, SCHMIDT U, CRAIG M *et al.* Comparison of specialist and nonspecialist care pathways for adolescents with anorexia nervosa and related eating disorders. *Int J Eat Disord*, 2012;45:949-956.
26. HOLTOM-VIESEL A, ALLAN S. A systematic review of the literature on family functioning across all eating disorder diagnoses in comparison to control families. *Clin Psychol Rev*, 2014;34:29-43.
27. DE VOS J, HOUTZAGER L, KATSARAGAKI G *et al.* Meta-analysis on the efficacy of pharmacotherapy versus placebo on anorexia nervosa. *J Eat Disord*, 2014;2:27.
28. AIGNER M, TREASURE J, KAYE W *et al.* Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 2011;12:400-443.
29. AP. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006. *American Psychiatric Pub*, 2006.
30. HAY P, CHINN D, FORBES D *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014;48:977-1008.
31. FAZELI PK, CALDER GL, MILLER KK *et al.* Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009. *Int J Eat Disord*, 2012;45:970-976.
32. LEBLÉ N, RADON L, RABOT M *et al.* Manifestations dépressives au cours de l'anorexie mentale : données de la littérature et implications pour une utilisation adaptée des antidépresseurs. *L'Encéphale* doi:10.1016/j.encep.2016.02.017.
33. ASKENAZY F. Anorexie à l'adolescence et séparation. *Ann Med Psychol Rev Psychiatr*, 2016;174:426-430.
34. AJURIAGUERRA J. *Manuel de Psychiatrie de l'enfant*. Paris: Masson, 1974.
35. www.education.gouv.fr
36. GALLÉ-TESSONNEAU M, DORON J, GRONDIN O. Des critères de repérage aux stratégies de prise en charge du refus scolaire : une revue de littérature internationale systématique. *Pratiques Psychologiques*. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1269176316000225>
37. HOLZER L, HALFON O. Le refus scolaire. *Archives de Pédiatrie*, 2006;13:1252-1258.
38. MILLIEZ N. Se séparer pour aller à l'école. A propos du cas de Nathan, frère jumeau de Mathis. [Mémoire DESC]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2013.
39. HOCHADEL J, FRÖLICH J, WIATER A *et al.* Prevalence of sleep problems and relationship between sleep problems and school refusal behavior in school-aged children in children's and parents' ratings. *Psychopathology*, 2014;47:119-126.
40. KATZ F, LEITH E, PALIOKOSTA E. Fifteen-minute consultation for a child not attending school: a structured approach to school refusal. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016;101:21-25.
41. BENRIKA S. Le refus anxieux scolaire : À propos de 40 patients hospitalisés dans le service de pédopsychiatrie du CHU de Nancy. *Faculté de médecine de Nancy*, 2010.
42. BRANDIBAS G, JEUNIER B, GASPARD JL *et al.* Évaluation des modes de refus de l'école : validation française de la SRAS (School Refusal Assessment Scale). *Psychologie et psychométrie*, 2001;22:45.
43. KEARNEY CA, PURSELL C, ALVAREZ K. Treatment of School Refusal Behavior in Children with Mixed Functional Profiles. *Cognitive and Behavioral Practice*, 2001;8:3-11.
44. GASPARD JL, BRANDIBAS G, FOURASTE R. Refus de l'école : les stratégies thérapeutiques en médecine générale. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2007;55:367-373.

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

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



→ **G. DUTAU**
Allergologue – Pneumologue
– Pédiatre

Les nouveautés en matière d'allergologie pédiatrique ont été nombreuses au cours de l'année écoulée. Les thèmes retenus concernent : les recommandations en matière d'allergie à l'arachide, le syndrome de Lucie Frey ou syndrome du nerf auriculo-temporal, une actualisation du syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires, les effets de la prescription précoce d'hydrolysats de protéines sur les symptômes d'allergie au bout de 15 ans, les effets préventifs de la consommation précoce d'arachide entre 4 et 11 mois chez l'enfant normal et chez l'enfant atopique, l'actualisation du GINA (*Global Initiative for Asthma*) faite en 2015.

D'autres acquisitions auraient pu être développées (risques allergiques liés à l'entomophagie, réactions allergiques pendant les vacances et les voyages, développement des inductions de tolérance orale aux aliments, etc. Elles pourront éventuellement faire l'objet de courts résumés sous la forme de téléx dans des éditions ultérieures.

Allergie à l'arachide et aux fruits à coque : recommandations pour la pratique

En un peu plus de 30 ans, l'allergie à l'arachide est devenue la plus fréquente des allergies alimentaires (AA).

En 2015, Anagnostou et Clark [1] ont publié des recommandations sur la prise en charge de l'allergie à l'arachide, actualisant les critères du diagnostic, la prévention primaire, l'éducation du patient et de sa famille, les risques de réactions accidentelles, la conduite à tenir vis-à-vis des fruits à coque, l'étiage, les risques à l'école et en voyage.

1. Données épidémiologiques

Depuis 1997, la fréquence de l'AA à l'arachide et aux fruits à coque a considérablement augmenté chez les enfants et les adolescents, mais pas chez les adultes, ce qui suggère l'intervention de facteurs favorisants récents touchant en particulier le mode de vie et les habitudes alimentaires. La prévalence de l'AA à l'arachide chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans est passée de 0,4 % (1997) [2] à 0,8 % (2002) [3] puis 1,4 % (2007) [4], soit une multiplication par 3,5 en 11 ans [4]. Dans l'île de Wight, la fréquence de l'AA cliniquement prouvée a été confirmée chez les enfants de 4 ans, passant de 0,5 % en 1989 à 1 % en 1994-1996 [5]. Chez ces mêmes enfants, la fréquence des sensibilisations IgE-dépendantes à l'arachide a même triplé, passant de 1,1 % à 3,3 % [5].

2. Critères du diagnostic

Le diagnostic de l'AA à l'arachide est basé sur l'association de symptômes

cliniques évocateurs et sur la positivité des *patch tests* (PT) et du dosage des IgE. Les symptômes sont ceux de l'allergie immédiate IgE-dépendante (urticaire, angioœdème, nausées, vomissements, douleurs abdominales, *wheezing*, difficultés respiratoires) survenant rapidement après l'ingestion¹. Le sérum des individus normaux, ne présentant aucun symptôme clinique d'allergie, peut contenir des IgE dirigées contre les allergènes d'arachide, constatation qui, à elle seule, ne peut constituer un critère de diagnostic. En cas de doute ou de discordance entre les symptômes cliniques et les résultats des dosages d'IgE, un test de provocation par voie orale (TPO) doit être envisagé.

Toutefois, depuis quelques années, le diagnostic est facilité par le dosage des IgE contre divers allergènes de l'arachide (Ara h1 à Ara h11), ce qui peut permettre d'éviter les TPO. Ainsi, la positivité du dosage des IgE contre Ara h2 – une protéine majeure de stockage, résistante à la fois à la chaleur et à la digestion – constitue un critère très important, précis et spécifique pour

¹ Des symptômes comparables peuvent survenir après le contact ou l'inhalation de particules allergéniques d'arachide.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

affirmer le diagnostic. Les patients ayant une allergie typique à l'arachide ont des IgE contre Ara h2 et Ara h6. L'IgE-réactivité des allergènes à l'arachide est cependant soumise à d'importantes variations géographiques.

En pratique clinique, la valeur diagnostique des biopuces et du dosage des IgE contre les allergènes recombinants permet :

- de différencier “sensibilisation” et “allergie vraie” ;
- d'estimer la gravité de l'AA ;
- d'évaluer son risque de persistance.

À titre d'exemples, la présence d'IgE dirigées contre rAra h1, rAra h2 et rAra h3 (protéines de stockage stables à la chaleur et en milieu digestif) est associée à des symptômes sévères. Inversement, la présence d'IgE contre rAra h8 (protéine PR-10 détruite pas la chaleur et la digestion), souvent associée à une allergie au pollen de bouleau, traduit des réactions légères de type syndrome d'allergie orale (SAO), voire ne s'accompagne d'aucun symptôme. D'autres situations sont possibles en fonction du contexte géographique ou des habitudes alimentaires. Enfin, le TPO permet d'évaluer le seuil réactogène, c'est-à-dire la quantité d'allergènes pour laquelle les symptômes apparaissent, ce qui permet de formuler le traitement en fonction des risques supposés.

3. Éducation

L'éducation du patient et de sa famille porte sur les points suivants :

- comment reconnaître une situation à risque ;
- se méfier en dehors du domicile (repas pris au restaurant) ;

- répéter les gestes à faire en cas d'urgence ;
- lutter contre l'ostracisme envers l'adrénaline ;
- avoir un plan d'action écrit [6].

La trousse de l'allergique à l'arachide doit contenir des antihistaminiques, des bêta2-stimulants, de l'adrénaline injectable par voie IM². Les indications des stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont : une anaphylaxie antérieure, des symptômes significatifs après l'ingestion de quantités faibles (traces) d'arachide, un asthme associé, un accès difficile aux soins.

Le syndrome de Lucie Frey : un diagnostic différentiel de l'allergie alimentaire

L'AA est devenue tellement fréquente que tout érythème survenant au cours ou au décours d'un repas fait systématiquement évoquer ce diagnostic, souvent sans réflexion... Comme d'autres collègues, durant toute une carrière, l'auteur de cette revue n'a observé qu'une seule fois un syndrome de Lucie Frey (ou syndrome du nerf auriculotemporal, ou syndrome des flushs gustatifs) [7]³. Rappelons brièvement que ce dysfonctionnement du nerf auriculotemporal est caractérisé par l'apparition d'un flush et d'une sensation de chaleur faciale, accompagnés parfois de sudation, dans le territoire du nerf auriculotemporal, branche mandibulaire du nerf trijumeau (*fig. 1*).

Blanc *et al.* [8] viennent de publier une importante étude nationale, multicentrique, rétrospective et descriptive sur le syndrome de Lucie Frey.



FIG. 1 : Flush gustatif unilatéral gauche : éruption en bande de 2 à 3 cm de large s'étendant de la commissure labiale à la région auriculotemporale au moment des repas, puis régressant en quelques minutes. Absence de sueurs et de douleur (auto-risation parentale).

Les auteurs ont réuni 48 cas, 35 unilatéraux et 13 bilatéraux. Les symptômes apparaissent au cours du repas, quelques secondes après l'absorption des aliments, en général lorsque commencent la diversification et l'alimentation solide, vers l'âge de 5-6 mois. Les aliments acides et épicés sont souvent en cause, mais pas seulement. Dans cette série, une sudation locale n'était associée que dans 10 % des cas.

Cette étude montre que les symptômes sont moins diffus dans les formes unilatérales, avec plus souvent une extension jugale et prétragienne et moins souvent une localisation temporale. Fait important : alors que ce diagnostic est facile – c'est un diagnostic d'interrogatoire et d'inspection – il n'a été effectué du premier coup que dans 20 % des cas, conduisant à des régimes d'exclusion inappropriés. Le diagnostic est plus souvent porté par les pédiatres allergologues (63 %) et aussi plus tôt par ces derniers : 3 mois après le début des symptômes par les allergologues, alors que la médiane est de 13 mois dans la littérature [8].

² En situation d'extrême urgence, l'injection IM d'adrénaline doit être faite à travers le pantalon, en particulier chez l'adolescent (âge à risque d'anaphylaxie).

³ La description du syndrome auriculotemporal est généralement attribuée à Lucja (Lucie) Frey, née en 1889 à Lwów (Pologne) et morte en 1943 dans le ghetto de cette ville sous l'occupation nazie. C'est elle qui, la première, a décrit de façon complète le “syndrome des sueurs gustatives” chez un soldat polonais blessé par un boulet ayant entraîné une infection parotidienne. Toutefois, avec honnêteté intellectuelle, elle attribua la première description de ce syndrome à Kakub Lpisztat et à Samuel Godflam, qui rapportèrent en 1922 un cas de sueurs localisées survenant pendant les repas. La première description de ce syndrome a également souvent été attribuée à Duphenix en 1757.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Plusieurs observations antérieures ou des courtes séries avaient montré la fréquence des lésions du nerf auriculotemporal induites par une délivrance instrumentale par application de forceps ou de spatules. Cette étude le confirme en montrant que la délivrance instrumentale est significativement associée à la forme unilatérale du syndrome comparée à la forme bilatérale (OR: 29; IC 95 % : 3,99-311,58; $p < 0,001$) (fig. 2). Pour les auteurs, les formes bilatérales, sans rapport avec un traumatisme néonatal et postnatal, sont réellement "idiopathiques".

Toutes formes confondues, les symptômes diminuent ou disparaissent le plus souvent: 57 % de régressions et 20 % de guérison. Toutefois, les symptômes persistent sans changement dans 23 % des cas. La régression des symptômes est plus fréquente dans les formes unilatérales (OR: 6,60; IC 95 % : 1,23-44,04; $p < 0,016$), observée dans 69 % des cas à un âge médian de 27 mois. En revanche, la guérison est plus fréquente dans les formes bilatérales (OR: 0,05; IC 95 % : 0-0,38; $p = 0,01$), observée dans 58 %, à un âge médian de 8 mois. À noter la possibilité de formes bilatérales familiales accréditant la possibilité d'un dysfonctionnement congénital du nerf auriculotemporal [9]. Cette étude souffre de quelques biais liés à sa nature rétros-



FIG. 2: Traces d'application de ventouses et de forceps à la naissance (autorisation parentale).

pective, d'où la possibilité d'une sous-estimation de sa fréquence qui reste inconnue.

Logiquement, des études prospectives devraient voir le jour pour préciser, en particulier, le rôle inducteur des différents modes de délivrance instrumentale. Le caractère bénin du syndrome de Lucie Frey est confirmé ainsi que l'inutilité de toute thérapeutique, en particulier diététique.

Le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA): encore et toujours...

Le SEIPA⁴ est une forme particulière d'AA non IgE-dépendante, survenant surtout chez les nourrissons⁵. Les symptômes, aigus ou chroniques, surtout digestifs, sont principalement des vomissements répétés, en jet, débutant plus d'une heure après l'ingestion de l'aliment en cause. Les symptômes aigus sévères, responsables d'un choc hypovolémique, sont souvent confondus avec un choc anaphylactique ali-

mentaire et traités inutilement par l'adrénaline par voie intramusculaire (IM), alors que le seul traitement efficace est la réhydratation intraveineuse (IV). Les critères du diagnostic, initialement établis par Powell (tableau I) [10, 11] ont été complétés par Sicherer (tableau II) [12].

Dans la revue de la littérature de Bidat *et al.* [13, 14], les symptômes varient selon l'aliment causal, lait de vache ou aliments solides. En dehors des vomissements (24 % pour le lait et 93 % pour les aliments solides), ce sont la diarrhée (29 % et 41 %), les rectorragies macroscopiques ou microscopiques (8 % et 6 %), une léthargie (5 % et 31 %), une déshydratation avec ou sans acidose (13 % et 17 %), un tableau de type infectieux (6 % et 26 %), un retard de croissance (11 % et 0 %) et une méthémoglobinémie transitoire (1,5 % et 0 %). Une hospitalisation peut être nécessaire (13 % à 36 %) [14]. La forme aiguë est surtout observée avec les aliments solides; la forme subaiguë ou chronique avec agitation, reflux gastro-œsophagien, selles molles est principalement observée avec le lait de vache

1. L'âge au moment du diagnostic initial est inférieur à 9 mois.
2. L'exposition répétée aux protéines alimentaires incriminées entraîne des symptômes gastro-intestinaux de SEIPA en l'absence d'autres pathologies.
3. On observe une absence de réactions d'allergie IgE-dépendante.
4. L'éviction des protéines alimentaires entraîne la disparition des symptômes.
5. La réintroduction des protéines alimentaires en cause provoque un tableau typique de SEIPA dans un délai de 4 heures.

TABLEAU I: Critères diagnostiques du SEIPA selon Powell [10, 11].

1. Les symptômes débutent habituellement au cours du premier mois de vie, associés à un retard de croissance.
2. Les symptômes disparaissent après l'éviction des aliments en cause (lait et/ou soja).
3. Les symptômes réapparaissent au bout de 2 heures après la réintroduction de ces protéines alimentaires avec augmentation des polynucléaires neutrophiles.
4. La sensibilité à ces aliments disparaît habituellement à l'âge de 3 ans.

TABLEAU II: Critères diagnostiques du SEIPA selon Sicherer [12].

⁴ L'acronyme anglais est FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome).

⁵ Le SEIPA peut survenir aussi chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et même l'adulte.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

et les protéines de soja. Ces réactions apparaissent souvent tôt dans le premier mois de la vie, et régressent sous un régime d'exclusion strict [13, 14].

Le diagnostic, trop souvent effectué avec retard car le SEIPA est largement méconnu, est basé sur les symptômes cliniques et sur le test d'éviction-réintroduction (TPO) de l'aliment suspecté. L'exploration allergologique à la recherche d'une IgE-réactivité à l'aliment (PT et dosage d'IgE) est habituellement négative. Les critères de positivité du TPO sont la survenue de vomissements, d'une diarrhée, de sang dans les selles, de leucocytes et d'éosinophiles dans les selles, d'une polynucléose neutrophile sanguine (> 3500 éléments/mm³).

Les études publiées au cours des dernières années et les 81 cas réunis à Paris (Necker-Enfants malades) et à Nice (Lenval) montrent que la liste des aliments en cause est longue: poisson, œuf, volailles, bœuf, crevette, légumineuses, brocoli, etc. [14-16]. Toutefois, dans la majorité des cas (50 %), le SEIPA est dû au lait de vache et/ou de soja. L'âge médian du premier symptôme est de 4 mois et celui du diagnostic de 10 mois, en moyenne à la troisième réaction. 23 enfants (28 %) avaient été admis en réanimation [4]. Le traitement des formes sévères associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie [14-16]. Le seul traitement est l'exclusion de l'aliment [14, 16]. Dans la série de Blanc *et al.* [16], 21 patients avaient acquis une tolérance alimentaire à un âge médian de 34 mois [16].

Le SEIPA est dû à une réaction d'hypermédiation à médiation cellulaire. L'antigène alimentaire stimulerait les cellules mononucléées sanguines avec production d'IgG et d'IgA. Il existerait aussi une augmentation de la production de TNF-alpha (*Tumor necrosis factor*), entraînant une hyperperméabilité intestinale [13].

Le SEIPA peut être suivi d'une allergie alimentaire IgE-dépendante. En 2014, Caubet *et al.* [17] – rapportant l'expérience de 10 années de suivi du SEIPA basée sur 48 cas confirmés par TPO – ont observé que, parmi les enfants ayant des IgE dirigées contre le lait de vache, le phénotype immunologique passait du SEIPA à une allergie IgE-dépendante chez 41 % d'entre eux au cours de l'évolution. Ces formes, parfois dénommées "SEIPA atypiques", sont surtout observées chez les enfants âgés de plus de 9-12 mois au moment du diagnostic. Dans un futur proche, un ajustement des critères de diagnostic de Powell et Sicherer semble nécessaire.

L'étude GINI: les symptômes d'allergie 15 ans après la prescription précoce d'hydrolysats de protéines

L'étude GINI (*German Infant Nutritional Intervention study*) a été mise en place il y a une vingtaine d'années pour évaluer les éventuels effets préventifs des différents hydrolysats de protéines chez les enfants à haut risque allergique par comparaison au lait de vache [18].

Entre septembre 1995 et juillet 1998, 2 252 nourrissons ayant des antécédents familiaux d'allergie au premier degré (mère, père, frères et sœurs biologiques) ont reçu l'une des quatre formules suivantes: lait de vache (LDV), formules à hydrolyse partielle (FHP), formules à hydrolyse extensive (FHE) ou hydrolysats extensifs de caséine (HEC). Le risque allergique était retenu si au moins un membre de la famille nucléaire était atteint, l'allergie étant validée par un diagnostic médical précis. L'étude était effectuée en double aveugle, les mères étant encouragées à allaiter leurs enfants pendant au moins 4 mois, et si possible 6 mois, sans aucune restriction alimentaire pendant la lactation. Les formules de substitution étaient utilisées pendant les 4 pre-

miers mois uniquement si l'allaitement au sein exclusif n'était pas possible. Les résultats intermédiaires ont été publiés au bout de 1, 6 et 10 ans.

Les résultats principaux devaient évaluer l'incidence cumulée de 3 à 15 ans et la prévalence de 11 à 15 ans de la rhinite allergique et de l'eczéma entre 11-15 ans. Les résultats secondaires portaient sur la fréquence des sensibilisations utilisant le dosage des IgE. L'analyse statistique était basée sur le calcul des *odds ratio* (OR) et l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Les résultats enregistrés ont été très variables:

- entre 11 et 15 ans, la prévalence cumulée de l'asthme a été plus faible dans le groupe HEC par rapport au groupe LDV (4,9 vs 9,9 %) (OR: 0,49; IC 95 %: 0,26-0,89);
- l'incidence cumulée de la rhinite allergique a été plus faible dans le groupe HEC ainsi que sa prévalence cumulée dans le groupe FHP (OR: 0,49; IC 95 %: 0,26-0,89);
- l'incidence cumulée de l'eczéma était réduite dans le groupe FHP (OR: 0,75; IC 95 %: 0,59-0,96) et dans le groupe FHE (OR: 0,60; IC 95 %: 0,46-0,77);
- la prévalence cumulée de l'eczéma de 11 à 15 ans était plus basse dans le groupe FHE (OR: 0,42; IC 95 %: 0,23-0,79) [18].

Au total, des effets préventifs sur l'eczéma antérieurement rapportés, observés pour les formules FHE et FHP, se sont maintenus jusqu'à l'adolescence. De plus, en fin de suivi, des effets sur la fréquence de l'asthme ont été observés avec les formules FHE en accord avec les résultats spirométriques. En revanche, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces formules n'a pas été associée à une réduction de la fréquence des sensibilisations IgE-dépendantes. La conclusion de cette longue étude, portant sur un nombre important de nourrissons, montre que les effets sont

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

très variables au bout de 15 ans, significatifs pour l'eczéma et l'asthme avec les formules à hydrolyse poussée [18].

Il est possible et souhaitable d'introduire, dès l'âge de 4 mois, tous les aliments y compris les plus allergisants comme l'arachide

Jusqu'au début des années 2000, la prévention primaire de l'AA reposait sur l'introduction différée des aliments potentiellement allergisants (lait de vache, œuf de poule, poisson, céleri, arachide, etc.). En 2006, l'ACAAI (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*) recommandait les âges optimaux suivants pour l'introduction des aliments **chez le nourrisson à risque allergique**: lait de vache (12 mois), œuf (24 mois), arachide, noix diverses, poisson et fruits de mer (après 36 mois) [19]. **Chez tous les enfants de la population générale**, l'ACAAI préconisait d'introduire les aliments solides après 6 mois et, pour les aliments potentiellement allergisants (œuf, arachide, poisson, fruits de mer), de le faire avec prudence, en commençant par de petites quantités, en évitant de donner des aliments mixés sans s'être assuré que chaque ingrédient était toléré [19].

À l'inverse de ces préconisations, plusieurs études ont ensuite suggéré que l'introduction de ces aliments (lait de vache, œuf, poisson, arachide) devait se faire dans une fenêtre d'opportunité située entre 4 et 6 mois (plus près de 4 que de 6 mois), car cette introduction était associée à un moindre risque allergique par rapport à l'introduction différée après 6-12 mois [20, 21].

Le constat le plus surprenant a été celui de Du Toit *et al.* [22] qui, en 2008, ont montré que la prévalence de l'AA à l'arachide était de 1,85 % chez les enfants juifs vivant au Royaume-Uni et de seulement 0,17 % en Israël, soit

11 fois inférieure! Cette différence considérable a été attribuée à l'éviction précoce de l'arachide au Royaume-Uni, alors qu'en Israël l'arachide était introduite très précocement sous forme de bouillies dans les biberons. Ce résultat était conforme à l'hypothèse du groupe de G. Lack pour qui la consommation précoce d'allergène (ici l'arachide) est capable d'induire la tolérance alimentaire, alors que le contact cutané (crèmes, topiques) ou l'inhalation d'allergènes (pollens, particules de cuisson) sont inducteurs d'allergies.

Les questions posées étaient alors de deux types:

- Faut-il vraiment introduire précocement les aliments chez l'enfant sans risque allergique, pour parler simplement l'enfant normal sans antécédent allergique prouvé dans la famille nucléaire (mère, père, frères ou sœurs)?
- Faut-il même, chez le nourrisson atopique, tenter d'introduire précocement des aliments potentiellement allergisants pour éviter qu'il ne devienne allergique à ces aliments?

>>> L'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) [23] porte sur 1303 nourrissons âgés de 3 mois, exclusivement nourris au sein, randomisés en deux groupes: poursuite de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois et introduction précoce de 6 aliments (arachide, lait de vache, sésame, poisson, blé) avec poursuite de l'allaitement au sein.

À l'âge de 3 ans, la fréquence de l'AA à l'un ou l'autre des aliments introduits précocement n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes: 7,1 % (introduction précoce) vs 5,6 % (allaitement au sein exclusif). On notera que tous les nourrissons avaient eu des PT avant l'entrée dans l'étude: ceux dont le PT positif avait été suivi d'un TPO également positif ont été exclus. Surtout, près de la moitié (42,8 %) des enfants du groupe "introduction précoce" avaient eu des diffi-

cultés à suivre l'étude contre 92,9 % dans le groupe "sein exclusif". Une analyse perprotocole ne tenant compte que des nourrissons "qui n'avaient pas eu trop de difficultés à suivre l'étude" montrait une plus faible fréquence des AA à l'arachide (0 % vs 2,5 %; $p = 0,003$) et à l'œuf (1 % vs 5,5 %; $p = 0,009$). Ce sont des résultats mitigés. Mais, à notre avis, l'étude mérite d'être reprise en éliminant certains biais, en facilitant l'adhésion au protocole par la promotion d'études ne portant que sur un seul aliment.

>>> L'étude LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*) [24] porte sur 640 nourrissons présentant une allergie à l'œuf et/ou une dermatite atopique sévère, âgés de 4 mois (au moins) à 11 mois (au plus) au moment de la randomisation. Le PT à l'arachide était positif (> 4 mm) chez 76 nourrissons, les autres ayant un PT négatif ou intermédiaire (1 à 4 mm); mais, parmi ces derniers, les 6 qui avaient un TPO positif à l'arachide ont été exclus. Le groupe "introduction précoce de l'arachide" consommait 6 grammes de protéines d'arachide, trois fois par semaine, jusqu'à l'âge de 5 ans où ils ont bénéficié d'un TPO à l'arachide. Finalement, **la prévalence de l'AA à l'arachide a été de 13,7 % dans le groupe qui avait évité de consommer de l'arachide contre 1,9 % dans celui qui en avait consommé précocement ($p < 0,001$), soit une réduction du risque allergique de 6,2 fois!**

Il fallait savoir si les enfants qui avaient consommé précocement de l'arachide avaient été désensibilisés (tolérance d'une plus grande quantité d'arachide avec risque de la perdre si la consommation d'arachide était interrompue), ou s'ils avaient une **tolérance à l'arachide** (acquisition d'une tolérance orale même après arrêt prolongé des prises d'arachide). **L'étude LEAP-ON (extension de l'étude princeps LEAP) [25] a consisté à arrêter l'arachide chez tous les enfants pendant 1 an: l'AA à**

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

L'arachide a été moins fréquente dans le groupe consommant précocement cette protéine (4,6 % vs 18,6 % ; $p < 0,001$). Ce résultat est en faveur d'une acquisition de la tolérance orale, même s'il est parfois difficile de distinguer entre "désensibilisation" (ce qui n'est pas un mauvais résultat mettant à l'abri des réactions suivant une ingestion accidentelle) et "tolérance vraie".

Il est donc possible et souhaitable d'introduire, dès l'âge de 4 mois, **chez l'enfant normal** tous les aliments y compris ceux qui sont réputés les plus allergisants (lait, œuf, arachide, poisson, blé, etc.). **Pour ceux qui ont une allergie précoce ou sont à risque d'en avoir une (atteints de dermatite atopique ou ayant des antécédents familiaux allergiques), les études LEAP et LEAP-ON montrent que la consommation précoce d'arachide – de 4 mois (au moins) à 11 mois (au plus) jusqu'à l'âge de 60 mois – réduit le risque de développer une AA à l'arachide.**

Cette recommandation doit être validée et organisée par les comités d'experts en nutrition, et non être effectuée de façon "sauvage". Toutefois, devant ces résultats, Gruchalla et Sampson [26] pensent qu'il faut modifier les recommandations et de faire des PT à l'arachide à chaque nourrisson âgé de 4 à 8 mois. Si le résultat du PT est négatif, l'enfant doit être placé sous un régime comportant 2 grammes de protéines d'arachide trois fois par semaine pendant au moins 3 ans. Si le PT montre une légère positivité (entre 1 et 4 mm), un TPO à l'arachide est nécessaire en milieu spécialisé ; les enfants non réactifs doivent alors commencer un régime comportant des protéines d'arachide.

Mise au point de 2015 du GINA chez les enfants de moins de 5 ans

Depuis sa création, le GINA a fait l'objet de plusieurs mises au point. Celle de 2015 est importante pour les enfants de moins de 5 ans, chez lesquels les symptômes d'asthme sont différents par rapport à ceux des autres âges de la vie.

1. Symptômes et diagnostic

Les symptômes sont surtout le *wheezing* (sifflements thoraciques audibles à distance sans l'aide du stéthoscope), la respiration courte, la striction thoracique et la toux, en particulier à l'effort et à la respiration d'air froid. Des **exacerbations**⁶ peuvent survenir même si l'enfant reçoit un traitement antiasthmatique. Si l'asthme n'est pas contrôlé, ces épisodes sont graves et peuvent être fatals chez certains enfants à risque.

Les symptômes sont aggravés par les infections virales, l'exposition aux allergènes (acariens, pollens, blattes), l'inhalation passive de fumée de tabac, l'effort physique et le stress. Un *wheezing* peut survenir au cours d'affections autres que l'asthme, en particulier les viroses respiratoires, les corps étrangers bronchiques, la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, etc.

À cet âge, on ne dispose d'aucun test d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) fiable. C'est pourquoi le GINA 2015 recommande un test thérapeutique qui associe, pendant au moins 2-3 mois, un bêta-2-stimulant de courte durée d'action (B2CA) et des doses régulières de corticoïdes inha-

lés (CI). Le diagnostic d'asthme est conforté si ce "test thérapeutique" est positif, et surtout si l'état clinique de l'enfant s'aggrave lorsque le traitement est arrêté.

L'asthme de l'enfant âgé de moins de 5 ans peut être traité avec efficacité et un bon contrôle peut être obtenu dans la plupart des cas. Lorsque le contrôle est satisfaisant, les patients n'ont pas de symptômes pendant le jour et la nuit, n'ont besoin que d'une faible quantité de médicaments de secours, ont une activité physique normale et n'ont pas d'exacerbations. Les symptômes suggérant le diagnostic d'asthme sont représentés sur le **tableau III**.

Dans cette tranche d'âge, les **formes cliniques sont de modérées** (symptômes < 10 jours durant les infections ORL, 2 à 3 épisodes/an, absence de symptômes entre les épisodes) **à sévères** (symptômes > 10 jours durant les infections ORL, > 3 épisodes/an sévères avec aggravation nocturne, présence de symptômes entre les épisodes tels que toux, *wheezing*, gêne respiratoire pendant les jeux ou le rire, atopie⁷ ou antécédents familiaux d'asthme).

2. Traitement et contrôle

Le traitement est basé sur une approche par paliers. Les doses des médicaments de fond (CI) sont ajustées à la hausse ou à la baisse pour contrôler les symptômes et diminuer le risque d'exacerbations. Le niveau de contrôle est estimé en fonction de quatre critères⁸ :

– symptômes journaliers durant plus de quelques minutes, plus d'une fois par semaine ;

⁶ Une exacerbation (anciennement en France "attaque d'asthme" ou "état de mal asthmatique") est une aggravation aiguë ou subaiguë des symptômes d'asthme.

⁷ Le diagnostic allergologique de l'asthme fait appel à l'interrogatoire, l'examen clinique (eczéma, signe de Dennie-Morgan, signe du salut de l'allergique), la positivité des PT (induration > 3 mm) et celle du dosage des IgE (> 0,50 kUA/mL). Une atopie existe chez la plupart des enfants asthmatiques, mais son absence n'élimine pas le diagnostic d'asthme.

⁸ Ces critères sont plus stricts que ceux des asthmatiques plus âgés (cf. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention for Adults and Children Older than 5 Years*, Global Initiative For Asthma, Updated, 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Toux	Toux récidivante ou persistante non productive qui peut s'aggraver la nuit, à l'exercice, au rire, aux cris, à l'exposition à la fumée de tabac, accompagnée le plus souvent de <i>wheezing</i> .
<i>Wheezing</i>	Récidivant, peut survenir la nuit, provoqué par les mêmes facteurs déclenchants que la toux, en particulier la pollution de l'intérieur et de l'extérieur des maisons.
Difficultés respiratoires	Respiration difficile et courte. Facteurs déclenchants : exercice, rire, cris. Fatigue rapide pendant la marche ou à l'alimentation.
Réduction de l'activité	L'enfant ne joue pas et ne court pas avec la même intensité que les autres enfants.
Antécédents familiaux	Autres allergies (dermatite atopique, rhinite allergique). Antécédents d'asthme dans la famille nucléaire (parents, frères et sœurs).
Test thérapeutique	Une dose faible de CI et un B2CA entraînent une amélioration pendant 2-3 mois.
CI : corticoïdes inhalés ; B2CA : bêta-2 agonistes de courte durée d'action.	

TABLEAU III : Symptômes suggérant le diagnostic d'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans.

Médicaments	Dose journalière totale basse (mcg)
Dipropionate de béclo-métasone (HFA)	100
Budésonide (aérosols pressurisés + chambre d'inhalation)	200
Nébulisations de budésonide	500
Propionate de fluticasone (HFA)	100
Ciclésonide (HFA)	AMM à partir de 12 ans
Furoate de mométasone	Aucune étude au-dessous de 4 ans
Acétonide de triamcinolone	Aucune étude au-dessous de 4 ans
NB : Il ne s'agit pas d'un tableau d'équivalence. Une dose basse est définie comme n'étant pas associée à des effets cliniques indésirables au cours d'essais évaluant la sécurité des médicaments. Gaz pulseur : HFA (hydrofluoroalkane).	

TABLEAU IV : Doses journalières minimales de CI recommandées chez l'enfant âgé de 5 ans et moins.

– limitation des activités due à l'asthme (courir ou jouer)⁹ ;
 – tout réveil nocturne ou toux par asthme ;
 – nécessité de prendre un traitement de secours plus d'une fois par semaine. L'asthme est bien contrôlé s'il n'existe aucun de ces symptômes, partiellement contrôlé s'il en existe un ou deux, non

contrôlé s'il existe trois à quatre de ces symptômes.

À partir du palier 2, un traitement de fond est nécessaire dans 4 cas :

– les symptômes suggèrent un asthme et le patient n'est pas contrôlé ;
 – les épisodes de *wheezing* sont fréquents (3 ou plus en une saison) ;

– les épisodes sont moins fréquents (1 à 2 par saison), mais ils sont sévères ;
 – le diagnostic d'asthme est douteux et les inhalations de B2CA doivent être répétées fréquemment, par exemple plus de 1-2 fois/semaine (considérer le traitement du palier 2).

Le **tableau IV** indique la conduite à tenir au cours des différents paliers.

Avant 5 ans, la préférence va aux aérosols pressurisés, associés à une chambre d'inhalation munie d'un masque facial. Une minorité d'enfants, incapables de se servir d'une chambre d'inhalation, doivent utiliser un nébuliseur. Si un nébuliseur est nécessaire, il faut utiliser un tube prolongateur pour éviter que le contact du corticoïde avec les yeux.

>>> **Palier 1 : bêta-2-agonistes à la demande.** Pour tous les enfants qui ont présenté des épisodes de *wheezing*, il faut prescrire des B2CA. Cependant, ils peuvent être inefficaces ou partiellement efficaces chez certains enfants.

>>> **Palier 2 : traitement de fond + B2CA à la demande.** Les enfants de 5 ans et moins qui sont dans l'une des quatre situations indiquées ci-dessus. Le traitement de fond par CI à raison d'une faible dose quotidienne est l'option de choix. Il doit être prescrit au moins 3 mois pour obtenir un bon contrôle. Les autres options sont : les antileucotriènes, pour les jeunes enfants avec asthme persistant ; CI de façon intermittente, mais après avoir utilisé l'association CI + B2CA à la demande.

>>> **Palier 3 : traitement de fond additionnel + B2CA à la demande.** Lorsque les symptômes ne sont pas correctement contrôlés au bout de 3 mois par une dose faible de CI, il est proposé de doubler leur dose¹⁰. Avant d'effectuer

⁹ Par comparaison avec l'activité des enfants normaux de même âge.

¹⁰ Des traitements associant CI + B2LA sont proposés chez des enfants de moins de 5 ans. Le GINA rappelle que le *corpus* des données concernant les B2LA n'est pas suffisamment consistant pour les recommander dans cette tranche d'âge.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

ce *stepping up*, il faut rechercher les diagnostics alternatifs et vérifier les techniques d'inhalation.

>>> **Palier 4: demandé d'un avis d'expert.** Lorsque les symptômes ne sont pas bien contrôlés par les médicaments du palier 3, le meilleur traitement n'est pas bien défini, il faut donc demander un avis d'expert. Toutefois, il faut considérer l'option "augmentation des doses de CI + antileucotriène".

Les doses journalières minimales de CI recommandées chez l'enfant âgé de 5 ans et moins sont représentées sur le **tableau IV**.

3. Surveillance de l'évolution

À chaque visite, le GINA 2015 recommande d'évaluer le contrôle de l'asthme et de rechercher l'existence de facteurs de risque. Il faut mesurer la taille de l'enfant au moins une fois par an. Chez ces jeunes enfants, la possibilité de rémissions de l'asthme nécessite une réévaluation régulière du traitement, par exemple tous les 3-6 mois. Les variations de l'asthme sont également associées à d'autres facteurs, en particulier saisonniers, ce qui implique que le traitement peut être allégé ou arrêté quelquel temps¹¹.

Si le traitement est arrêté, il faut revoir l'enfant au bout de 3 à 6 mois pour savoir si des symptômes sont réapparus ou non. Si oui, le traitement doit être repris¹². Il faut rédiger un plan d'action précis pour les parents et les gardiens, détaillant les signes d'aggravation, les médicaments à prendre en cas de rechute, quand et comment revoir les référents médicaux.

Si le contrôle est mauvais et si des exacerbations persistent malgré 3 mois de traitement de fond, il faut vérifier si la technique d'inhalation est correcte; si l'adhésion au traitement est bonne; s'il existe des facteurs de risque ignorés (exposition au tabac, aux allergènes); si les symptômes sont bien dus à l'asthme ou à une autre affection (prendre l'avis d'un spécialiste).

Bibliographie

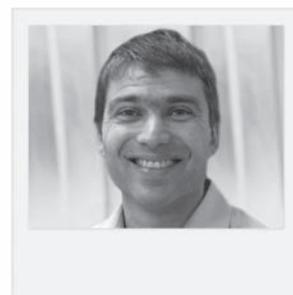
- ANAGNOSTOU K *et al.* The management of peanut allergy. *Arch Dis Child*, 2015;100: 68-72.
- SICHERER SH *et al.* Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:559-562.
- SICHERER SH *et al.* Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:1203-1207.
- SICHERER SH *et al.* US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;125:1322-1326.
- GRUNDY J *et al.* Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:784-789.
- ROSSIGNOL B *et al.* Une notice à l'usage du patient bénéficiant d'un stylo d'adrénaline. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004;36:101-103.
- DUTAU G *et al.* Le syndrome de Lucie Frey et ses variantes (syndrome des flushs gustatifs unilatéraux). Revue à propos d'une observation pédiatrique. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:721-725.
- BLANC S *et al.* Frey syndrome. *J Pediatr*, 2016; 174:211-217.e2.
- SETHURAMAN G *et al.* Familial auriculo-temporal nerve (Frey) syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2009;26:302-305.
- POWELL GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*, 1978;93:553-560.
- POWELL G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Comp Ther*, 1986;12:28-37.
- SICHERER SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30:S45-S49.
- BIDAT E *et al.* Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires. Une forme méconnue d'allergie alimentaire. <http://www.allergienet.com/enterocolite-protéines-alimentaires-allergies/> (consulté le 25 juillet 2016) PubMed.
- BIDAT E *et al.* Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
- PÉTRUS M *et al.* Syndrome d'entérocolite induite par les protéines de poisson. Trois nouvelles observations. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:394-396.
- BLANC S *et al.* Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-2).
- CAUBET JC *et al.* Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:382-389.
- VON BERG A *et al.* Allergic manifestations 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – The GINI study. *Allergy*, 2016;71:210-219.
- FIOCCHI A *et al.* Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006;97:10-20.
- ZUTAVERN A *et al.* LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*, 2008;121:e44-e52.
- ZUTAVERN A *et al.* LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*, 2006;117:401-411.
- DU TOIT G *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
- PERKIN MR *et al.* Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
- DU TOIT G *et al.* Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New Engl J Med*, 2015;372:803-813.
- DU TOIT G *et al.* Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 2016; 374:1435-1443.
- GRUCHALLA RS *et al.* Preventing peanut allergy through early consumption—ready for prime time? *N Engl J Med*, 2015;372:875-877.

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

¹¹ Il ne faut pas associer la bonne saison à une période idéale pour l'asthmatique : en été, l'asthmatique reste asthmatique. L'allègement ou l'arrêt du traitement antiasthmatique pendant l'été est une décision individuelle à résoudre au cas par cas. C'est l'un des facteurs de la récurrence de l'asthme de la rentrée ou "asthme de septembre".

¹² Ces indications de périodes (3 à 6 mois) peuvent évidemment être raccourcies si l'état clinique l'exige.

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



→ P. QUARTIER

Université Paris-Descartes,
Institut Universitaire IMAGINE
et Centre de référence national
maladies rares pour la
rhumatologie et les maladies
inflammatoires en pédiatrie
(www.cerhumip.fr)
Unité d'Immunologie-
Hématologie et Rhumatologie
pédiatriques, Hôpital Necker-
Enfants Malades, PARIS.

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Physiopathologie : forme systémique d'AJI et syndrome d'activation macrophagique

En ce qui concerne la physiopathologie des AJI, les travaux les plus intéressants ont porté sur la forme systémique d'AJI (FS-AJI) et le syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui peut survenir chez certains de ces patients. Plusieurs publications s'intéressent au rôle régulateur de micro-ARN (miR).

Dans la FS-AJI, le travail d'une équipe de Cincinatti suggère un déséquilibre, notamment sur l'expression de miR-181c régulant l'expression de CD163 et la polarisation de macrophages vers une production de cytokines proinflammatoires et de miR-125a dont l'hyperexpression est également associée à des modifications de polarisation des populations de macrophages, à une diminution de production de cytokines anti-inflammatoires ou de l'expression de leurs récepteurs [1]. Une équipe chinoise, très impliquée sur l'étude des miR, a montré, chez 20 patients atteints de FS-AJI comparés à des contrôles, une expression plus faible des miR-19a et miR-21 associée à une dérégulation des voies de signalisations conduisant à la synthèse de cytokines proinflammatoires [2]. L'un des espoirs est d'identifier ainsi de nouvelles cibles thérapeutiques.

Par ailleurs, des travaux comparant le transcriptôme des patients avec FS-AJI et de patients avec maladie de Still de l'adulte montrent que ce sont les mêmes gènes qui sont hyper- ou hypo-exprimés dans ces deux entités [3], apportant une pierre de plus à la notion que ces deux syndromes, qui ne diffèrent que par l'âge de début, correspondent à une même entité physiopathologique.

Dans le SAM, l'équipe de Fabrizio de Benedetti à Rome a confirmé, dans une publication récente, l'importance de la voie interféron gamma [4] dans le contexte où un essai thérapeutique avec un anticorps anti-interféron gamma a été initié dans les SAM primitifs et où des essais devraient débuter d'ici peu dans les SAM associés à la FS-AJI. L'inclusion de patients dans ce type d'essais devrait être facilitée par la publication de critères diagnostiques de SAM pour les patients avec FS-AJI, sous l'égide des principales sociétés savantes, en 2015 puis 2016 [5].

2. Biothérapies des AJI non systémiques, de la FS-AJI et des uvéites associées à l'AJI

Dans les oligoartrites étendues à partir de 2 ans, les AJI associées au psoriasis et les enthésites avec AJI/spondylarthropathies juvéniles, l'essai de phase IIb CLIPPER a testé l'efficacité et la tolérance de l'etanercept. La publication des résultats à 24 mois montrent des taux de réponse à 84 % sur les critères

ACR pédiatrique 30 et 50, 79 % sur l'ACR pédiatrique 70, 55 % pour l'ACR pédiatrique 90 et 28 % pour l'obtention d'une maladie inactive, avec une tolérance jugée satisfaisante [6].

Chez des patients sous abatacept pour AJI avec atteinte polyarticulaire, en échec du méthotrexate (MTX) et/ou d'un anti-TNF, la publication du suivi au long cours de l'essai de phase III dans cette indication a porté sur 153 patients ayant participé à une étude d'extension (dont 69 avaient complété cette étude) pour un suivi pouvant atteindre 7 ans. Ce travail montre la bonne tolérance sur la durée de l'abatacept, avec un taux d'événements indésirables (EI) et d'EI graves qui diminue au cours du temps, un effet clinique qui se consolide ainsi qu'un impact positif sur la qualité de vie et les scores fonctionnels chez les patients maintenus sous traitement au long cours [7].

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Cependant, dans la FS-AJI, une étude japonaise de la tolérance du tocilizumab en “vie réelle” – hors essai thérapeutique – dans le contexte d’une surveillance post-marketing d’une année chez 417 patients, âgés en moyenne d’un peu plus de 11 ans, pour un suivi cumulé de 407 patients-années, a montré des taux d’EI graves plus élevés que ce qui avait été documenté lors des essais contrôlés, avec en particulier 74 infections graves et 24 cas de SAM [8].

Dans les uvéites antérieures chroniques, synéchiatives, associées à l’AJI ou parfois idiopathiques, les anticorps anti-TNF et quelques autres biothérapies sont de plus en plus utilisés après échec des traitements locaux et du méthotrexate. Deux essais randomisés ont été complétés et leurs résultats préliminaires présentés en congrès :

– l’étude britannique SYCAMORE a atteint son objectif principal en démontrant une différence très significative en faveur de l’adalimumab en termes de prévention des poussées ou de réduction de l’inflammation oculaire quantifiée sur la cellularité en tyndallométrie par lampe à fente à 3 mois de traitement, avec 73 % de réponse *versus* 23 % dans le groupe placebo sur respectivement 60 et 30 patients après randomisation en double insu ;

– l’étude française ADJUVITE n’a porté que sur 31 patients également randomisés en double insu avec un objectif principal à 8 semaines de réduction d’au moins 30 % de l’inflammation de la chambre antérieure en photométrie laser qui a pu être atteint chez 9 patients sur 16 dans le groupe adalimumab (9 patients sur 14 qui respectaient les critères d’inclusion en termes d’inflammation oculaire) *versus* 3/15 sous placebo, avec des cinétiques de réponse variables.

Les publications de ces deux essais sont en attente. Par ailleurs, une étude récente montre, sur une petite population de 17 patients avec uvéite en échec des traitements locaux, du méthotrexate

et d’au moins un anticorps anti-TNF, des réponses intéressantes au tocilizumab avec 10 bonnes réponses sur un peu moins de 6 mois [9]. Ce travail pointe le tocilizumab comme une biothérapie méritant un essai contrôlé dans ces uvéites dont les conséquences à l’âge adulte, lorsqu’elles ont été prises en charge tardivement ou sont restées longtemps évolutives, sont dramatiques [10].

De manière intéressante, l’étude de deux registres du Royaume-Uni montre que, même dans ce pays où la prescription médicamenteuse est très régulée et surveillée, existe une tendance claire sur les dernières années à adapter le choix d’un traitement biologique aux données de la littérature avec l’utilisation préférentielle de traitements anti-interleukine (IL)-1 ou 6 dans la forme systémique d’AJI ou d’un anticorps anti-TNF comme l’adalimumab chez les patients avec uvéite associée à l’AJI [11]. Le choix d’un biologique se fait donc de plus en plus en cohérence avec les connaissances acquises sur la physiopathologie des différentes formes d’AJI ainsi que leur réponse aux traitements, que ce soit au Royaume-Uni ou dans d’autres pays, dans l’espoir également qu’un travail en cours sur une nouvelle classification des AJI permette d’identifier des groupes de patients plus homogènes pour guider de futurs travaux de recherches et des choix thérapeutiques [12].

3. Infections et néoplasies sous biologiques

Plusieurs suivis de cohorte se sont attachés à évaluer le risque d’infections et d’infections sévères chez les patients avec AJI traités par biothérapie. Dans un travail réalisé aux États-Unis sur une cohorte de plus de 6 000 patients suivis de 2000 à 2010 – dont 3 075 avaient initié sur cette période le méthotrexate avec une période d’évaluation sous ce traitement d’au moins 6 mois sans biologique associé, 2 713 avaient initié un anti-TNF

associé au méthotrexate ou en monothérapie et 247 l’anti-IL-1 anakinra – le risque d’hospitalisation pour infection n’était pas augmenté par l’exposition à un anti-TNF avec ou sans méthotrexate. Il était plus important chez les patients sous anakinra du fait d’autres caractéristiques (patients majoritairement atteints de forme systémique d’AJI et pour une plus forte proportion sous corticothérapie générale) et le principal facteur de risque d’hospitalisation pour infection était l’association au traitement de fond d’une corticothérapie générale [13].

Cet impact de la corticothérapie générale doit encore être mieux étudié dans la cohorte européenne PHARMACHILD, dont nous avons rapporté l’année dernière les premiers résultats qui indiquaient un risque accru d’infections sévères sous biologiques mais avec potentiellement un biais important lié à la sélection de patients avec des formes plus sévères d’AJI et plus fréquemment exposés à une corticothérapie générale. De même, les résultats les plus récemment publiés de la cohorte allemande BIKER portant sur 3 350 patients indiquent un risque accru d’infections sévères sous biothérapie *versus* monothérapie par MTX, mais avec un effet indépendant lié à l’activité de la maladie et un impact également négatif d’une longue durée de maladie avant mise sous biothérapie et de l’association au traitement de fond d’une corticothérapie générale [14], ce qui complique singulièrement l’interprétation de ces données.

En ce qui concerne la surveillance du risque néoplasique sous biothérapie, l’analyse de 6 cohortes américaines de patients avec AJI, soit 5 294 patients âgés en moyenne de 8,9 ans à l’entrée et suivis en moyenne 6,8 ans, et des registres régionaux de cancers n’a pas montré d’excès de néoplasies (9 cancers invasifs diagnostiqués pour 10,9 attendus) [15]. Cependant, 3 de ces néopla-

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

sies étaient des hémopathies malignes (une leucémie, un lymphome hodgkinien et un lymphome non hodgkinien) et c'est sur ce type de néoplasies que la plupart des registres recommandent une attention particulière.

4. Biomarqueurs pour monitorer les traitements de l'AJI

Malgré de nombreux travaux, aucune avancée significative n'est à noter sur ce plan depuis l'article de Dirk Foell dans le JAMA de 2010 montrant le caractère prédictif du dosage, dans son laboratoire, de MRP8/14 sur le risque de rechute après l'arrêt du MTX chez des enfants avec AJI en rémission complète. L'effet des biothérapies sur les taux de MRP8/14 semble bien plus puissant et constant que l'effet du MTX et des taux de MRP8/14 restant élevés chez ces patients témoigneraient d'un problème d'observance au traitement [16].

Maladies auto-immunes

1. Dermatomyosite juvénile

La publication dans le *Lancet*, en février dernier, de l'essai international du *Pediatric Rheumatology International Trial Organisation* (PRINTO) conclut le tour de force qu'a représenté l'inclusion de plus de 140 patients atteints de cette maladie orpheline (touchant environ 1 enfant/1 million) dans un essai thérapeutique randomisé objectivant une supériorité, sur la corticothérapie générale en monothérapie, de l'association à cette corticothérapie générale du MTX ou de la ciclosporine, avec à court et moyen termes une meilleure tolérance du MTX [17]. Cet essai a bien sûr nourri les recommandations internationales récentes de prise en charge de la dermatomyosite juvénile [18]. Ces recommandations, comme beaucoup dans les maladies rares de l'enfant, ne pouvaient par ailleurs s'appuyer que sur très peu

de bonne "evidence based medicine". La prise en charge des formes sévères de dermatomyosite juvénile, avec atteinte vasculaire agressive et réponse souvent insatisfaisante à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs classiques, reste complexe et le recours précoce à l'avis de centres experts est indispensable.

De nombreux travaux continuent à explorer la valeur pronostique des différents autoanticorps des myosites ainsi que des résultats de la biopsie musculaire, avec une publication récente d'un consortium britannique montrant un meilleur pronostic chez les patients avec des anticorps anti-Mi2 et un impact pronostique important d'un score de gravité sur l'histologie musculaire [19].

2. Autres maladies auto-immunes

Un travail français confirme le risque élevé de mortalité lié à la présence d'une pancréatite dans le lupus pédiatrique, et donc l'importance de rechercher cette atteinte et de la traiter efficacement [20]. Dans le contexte de maladies monogéniques associées à un déficit immunitaire avec manifestations non seulement infectieuses mais également inflammatoires et auto-immunes précoces, le déficit en *LRBA* est une entité intéressante dans la mesure où cette protéine interagit avec CTLA-4 [21] et où des patients mutés sur *LRBA* peuvent présenter des atteintes cliniques variées – y compris chez l'un d'entre eux une polyarthrite érosive sévère associée à une uvéite chronique en plus d'un diabète sévère et d'une atteinte de type syndrome d'Evans dans la fratrie [22] – et bénéficier d'une thérapeutique ciblée par abatacept [21,22].

Syndromes auto-inflammatoires et interféronopathies

Le registre européen EUROFEVER continue à grandir malgré la fin du

financement européen qui avait permis son lancement avec, au tout dernier pointage lors du congrès de la *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS), 3 746 patients inclus dans 109 centres et 30 pays. Ce registre a nourri plusieurs publications dont récemment une série de 114 patients atteints de déficit partiel en mévalonate kinase (MVK)/syndrome hyper-IgD.

Ce travail a confirmé le très jeune âge de début chez la plupart des patients, mais également l'existence de formes de révélation plus tardive, la fréquence et la sévérité dans certains cas d'atteintes digestives qui peuvent se présenter comme une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez le petit nourrisson et le fait que, dans cette maladie où le risque d'amylose est considéré comme très bas, certaines mutations pourraient être associées de manière significative au risque de développer une amylose secondaire [23].

Une avancée physiopathologique importante de l'équipe du *National Institute of Health* à Bethesda (États-Unis) a été de montrer un lien entre le déficit en MVK et l'inflammasome pyrine, donc la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [24]: la pyrine est maintenue inactive sous un état phosphorylé lié à une protéine 14-3-3. Dans la FMF et dans un syndrome récemment décrit de dermatose neutrophilique récurrente de transmission autosomique dominante [25], les mutations de la pyrine portent soit sur le site de liaison à cette protéine 14-3-3 ou sur des sites de phosphorylation de la pyrine par des sérines-thréonines kinases PKN1 et PKN2. Ces sérines-thréonines kinases sont elles-mêmes dépendantes de l'activation de la petite GTPase RhoA. Or, l'activation de RhoA est altérée dans le déficit en MVK du fait de l'atteinte du processus de géranyl-géranylation qui vient en aval de l'activité MVK, ce qui établit donc pour la première fois un lien entre le syndrome auto-inflammatoire asso-

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

cié aux mutations de *MVK*/syndrome hyper-IgD et l'inflammasome pyrine. De manière intéressante, la colchicine peut favoriser l'activation de RhoA et, cependant, la raison pour laquelle la colchicine a une action préventive des poussées chez la majorité des patients avec FMF alors qu'elle en a très peu chez les patients ayant un déficit en *MVK* n'est pas encore claire pour les experts.

Sur le plan thérapeutique, on notera la publication d'une étude italienne montrant l'efficacité de l'anticorps anti-IL-1 (bêtacakinumab) dans le syndrome de fièvre périodique liée à des mutations du gène codant pour le récepteur du TNF alpha (TRAPS) [26] et la communication en congrès des résultats préliminaires d'un essai thérapeutique international randomisé contre placebo avec le canakinumab dans le TRAPS, la FMF résistante à la colchicine et le syndrome auto-inflammatoire associé au déficit en *MVK*. Cet essai a montré des taux de réponse sur l'activité de la maladie bons et significativement supérieurs sous canakinumab (2 mg/kg ou 150 mg chez les sujets de 40 kg ou plus toutes les 4 semaines en sous-cutané) *versus* placebo dans les 3 maladies, la possibilité chez certains patients d'espacer secondairement les injections toutes les 8 semaines, nécessité cependant chez certains patients – notamment avec déficit en *MVK* – d'augmenter la dose à 4 mg/kg (ou 300 mg chez les sujets de 40 kg ou plus) toutes les 4 semaines, avec une tolérance correcte du traitement, ce qui devrait permettre le dépôt prochain d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces 3 maladies. La publication des premiers résultats de cet essai est attendue pour les mois à venir.

En parallèle, une étude observationnelle française sur l'utilisation du canakinumab dans le cadre de l'AMM pour les cryopyrinopathies montre l'impact positif de ce traitement non seulement sur les symptômes de la maladie, mais éga-

lement sur ses conséquences scolaires et professionnelles, sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants [27].

Dans l'ostéomyélite chronique récurrente multifocale, le suivi au long cours associant à l'évaluation clinique une surveillance des lésions par IRM (quand cela est possible IRM corps entier) indique un caractère très chronique de cette affection mystérieuse chez une assez forte proportion de patients [28].

Plusieurs publications montrent un spectre phénotypique assez large du déficit en *ADA2*, maladie monogénique liée à des mutations du gène *CECR1*, associée essentiellement à des accidents ischémiques cérébraux précoces ou à une vascularite sévère pouvant mimer une périartérite noueuse avec atteinte digestive, mais avec aussi des atteintes de PAN cutanéomuqueuses banales, des atteintes pouvant mimer une myosite inflammatoire et autres [29-30].

Par ailleurs, de nouvelles entités monogéniques ont été publiées, en particulier le syndrome HA20 lié à des mutations du gène *TNFAIP3* est associé à un tableau clinique mimant une maladie de Behçet précoce du fait d'anomalies de la voie NFkappaB [31].

Sur un versant auto-immun et auto-inflammatoire intriqués, avec une part de déficit immunitaire associé, le syndrome lié à des mutations du gène *COPA* est une maladie monogénique de transmission autosomique dominante, dont la physiopathologie implique un défaut de transport intra-cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique et du golgi avec donc un défaut d'homéostasie caractérisé cliniquement notamment par une atteinte pulmonaire et des arthrites [32].

Un autre syndrome auto-inflammatoire monogénique de transmission autoso-

mique dominante, avec rash urticaire et manifestations systémiques, très particulier car déclenché par les vibrations est lié à des mutations du gène *ADGRE2* (ou *EMR2*) et passe par l'activation inappropriée des cellules mastocytaires [33].

Des mutations affectant la déubiquitine Otuline – une protéine essentielle dans la régulation du processus d'ubiquitination, d'étiquetage d'autres protéines permettant leur *processing* intracellulaire et leur dégradation – favorisent également des manifestations auto-immunes et auto-inflammatoires précoces, parfois létales, parfois caractérisées par un tableau fébrile néonatal avec panniculite neutrophilique, avec un modèle murin montrant également une dérégulation de la voie NFkappaB [34,35].

Dans le domaine des maladies monogéniques liées à une dérégulation des interférons de type 1, une étude pilote a donné des résultats préliminaires intéressants sur l'efficacité et la relativement bonne tolérance à court terme d'un traitement par l'inhibiteur des janus kinases 1 et 2 chez des patients atteints du syndrome SAVI par mutation du gène *TMEM173* (codant pour STING) [36].

Enfin, l'expérience des traitements biologiques devrait rapidement s'étendre à des champs de la médecine comme la neurologie pédiatrique, avec une publication montrant des résultats préliminaires intéressants mais à consolider de l'administration d'un anticorps anti-TNF dans l'encéphalite de Rasmussen [37].

Bibliographie

- SCHULERT GS, FALL N, HARLEY JB *et al.* Monocyte MicroRNA Expression in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Implicates MicroRNA-125a-5p in Polarized Monocyte Phenotypes. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2300-2313.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

2. LI HW, XIE Y, LI F *et al.* Effect of miR-19a and miR-21 on the JAK/STAT signaling pathway in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Exp Ther Med*, 2016;11:2531-2536.
3. INOUE N, SHIMIZU M, TSUNODA S *et al.* Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*, 2016;169:8-13.
4. BRACAGLIA C, DE GRAAF K, PIRES MARAFON D *et al.* Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jun 13 [Epub ahead of print]
5. RAVELLI A, MINOIA F, DAVI S *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:481-489.
6. CONSTANTIN T, FOELDVARI I, VOJINOVIC J *et al.* Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*, 2016;43:816-824.
7. LOVELL DJ, RUPERTO N, MOUY R *et al.* Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:2759-2770.
8. YOKOTA S, ITOH Y, MORIO T *et al.* Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:1654-1660.
9. TAPPEINER C, MESQUIDA M, ADÁN A *et al.* Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*, 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
10. ORAY M, KHACHATRYAN N, EBRAHIMADIB N *et al.* Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016;254:1841-1849.
11. KEARSLEY-FLEET L, DAVIES R, BAILDAM E *et al.* Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology*, 2016;55:1556-1565.
12. QUARTIER P. Choice of biologic drug among children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2016;55:1534-1535.
13. BEUKELMAN T, XIE F, BADDLEY JW *et al.* The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2016;18:210.
14. BECKER I, HORNEFF G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with TNF-inhibitors and disease activity in the German BIKER registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016 Jul 7. [Epub ahead of print]
15. ZAHEDI NIAKI O, CLARKE AE *et al.* Malignancy incidence in 5294 patients with juvenile arthritis. *RMD Open*, 2016;2:e000212.
16. ALBERDI-SAUGSTRUP M, NIELSEN S, MATHIESSEN P *et al.* Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2016 Aug 25 [Epub ahead of print]
17. RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S *et al.* Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016;387:671-678.
18. ENDERS FB, BADER-MEUNIER B, BAILDAM E *et al.* Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2016 Aug 11 [Epub ahead of print].
19. DEAKIN CT, YASIN SA, SIMOU S *et al.* Muscle biopsy in combination with myositis-specific autoantibodies aids prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*, 2016 May 23 [Epub ahead of print].
20. CHICHE L, JOURDE-CHICHE N, BADER-MEUNIER B *et al.* Acute pancreatitis as a cause of mortality in pediatric systemic lupus erythematosus: Results of a multiple cause-of-death analysis in France. *Semin Arthritis Rheum*, 2016;46:e6-7.
21. LO B, ZHANG K, LU W *et al.* Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*, 2015;349(6246):436-440.
22. LÉVY E, STOLZENBERG MC, BRUNEAU J *et al.* LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis. *Clin Immunol*, 2016;168:88-93.
23. TER HAAR NM, JEYARATNAM J, LACHMANN HJ *et al.* The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: A series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2016 May 23. [Epub ahead of print]
24. PARK YH, WOOD G, KASTNER DL *et al.* Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 2016;17:914-921.
25. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016 30;8:332ra45.
26. GATTORNO M, OBICI L, CATTALINI M *et al.* Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jun 7. [Epub ahead of print]
27. KONE-PAUT I, QUARTIER P, FAIN O *et al.* Real-world experience and impact of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from the French observational study ENVOL. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016 Sep 16. [Epub ahead of print]
28. VOIT AM, ARNOLDI AP, DOUIS H *et al.* Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Clinical Longterm Assessment May Underestimate Activity. *J Rheumatol*, 2015;42:1455-1462.
29. VAN MONTFRANS JM, HARTMAN EA, BRAUN KP *et al.* Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations. *Rheumatology (Oxford)*, 2016;55:902-910.
30. UETTWILLER F, SARRABAY G, RODERO MP *et al.* ADA2 deficiency: case report of a new phenotype and novel mutation in two sisters. *RMD Open*, 2016;2:e000236.
31. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
32. VECE TJ, WATKIN LB, NICHOLAS SK *et al.* Copa Syndrome: a Novel Autosomal Dominant Immune Dysregulatory Disease. *J Clin Immunol*, 2016;36:377-387.
33. BOYDEN SE, DESAI A, CRUSE G *et al.* Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2. *N Engl J Med*, 2016 8;374:656-63.
34. DAMGAARD RB, WALKER JA, MARCO-CASANOVA P *et al.* The Deubiquitinase OTULIN Is an Essential Negative Regulator of Inflammation and Autoimmunity. *Cell*, 2016;166:1215-1230.e20.
35. ZHOU Q, YU X, DEMIRKAYA E *et al.* Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016;113:10127-10132.
36. FRÉMOND ML, RODERO MP, JEREMIAH N *et al.* Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016 Aug 20. [Epub ahead of print]
37. LAGARDE S, VILLENEUVE N, TRÉBUCHON A *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia*, 2016 Jun;57(6):956-966.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: Consultant, participation à des séminaires et coordination d'essais cliniques pour Abbvie, BMS, Novartis, Pfizer, Roche et SOBI, membre du *data safety board* d'un essai promu par Sanofi.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Réalisation d'une IRM pendant la grossesse : y a-t-il des conséquences pour l'enfant ?

RAY J *et al.* Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*, 2016;316:952-961.

En cas de pathologie maternelle pendant la grossesse nécessitant un acte de radiologie, une IRM peut être utilisée pour limiter les effets de l'irradiation sur le fœtus. Celle-ci est jugée sans risque pour le fœtus surtout au 2^e et 3^e trimestre de grossesse. En revanche, l'innocuité de l'examen au cours du 1^{er} trimestre – compte tenu des chocs sur les tissus sensibles par des champs de radiofréquence – est moins claire. De même, en dehors du 1^{er} trimestre de grossesse où elle est déconseillée car possiblement tératogène, les conséquences de l'utilisation de gadolinium au 2^e et 3^e trimestres de grossesse pour l'enfant ont été peu étudiées. Le gadolinium traverse le placenta, est excrété par le rein fœtal dans le liquide amniotique et recircule dans le fœtus. Son utilisation pourrait être responsable d'une fibrose néphrogénique systémique (FNS). Actuellement, le gadolinium n'est utilisé que dans de très rares cas pendant la grossesse.

Le but de ce travail est d'évaluer les effets à long terme d'une exposition à une IRM chez l'enfant pendant le premier trimestre de grossesse et/ou après utilisation de gadolinium.

Il s'agit d'un travail rétrospectif réalisé entre 2003 et 2015 au Canada. Deux groupes d'études ont été constitués : la cohorte 1 comprenant les femmes ayant eu une IRM au 1^{er} trimestre de grossesse et la cohorte 2 constituée de femmes ayant reçu du gadolinium pendant leur grossesse. Pour la cohorte 1, les enfants étaient suivis jusqu'à l'âge de 4 ans : une mort fœtale après 20 SA ou néonatale avant 28 jours de vie, l'existence d'une anomalie congénitale hors anomalies chromosomiques, la survenue d'une néoplasie, un déficit sensoriel étaient recherchés. Pour la cohorte 2, la survenue d'une FNS-like avec atteinte inflammatoire cutanée et/ou articulaire était aussi colligée.

Sur les 1 424 105 grossesses de la période d'étude, 5 654 femmes ont eu une IRM, 1 737 ont été incluses dans la cohorte 1 et 397 dans la cohorte 2. Ces deux cohortes ont été comparées aux 1 418 451 grossesses sans IRM. Le taux de prématurité était de 9 % dans la cohorte 1, 14 % dans la cohorte 2 versus 7 % dans le groupe contrôle. Ces examens étaient réalisés respectivement en moyenne à 5,8 SA et 10,1 SA dans la cohorte 1 et 2. Parmi les femmes ayant eu une IRM avec gadolinium, 13 % avaient eu une autre IRM sans gadolinium au cours de la grossesse.

>>> Dans la cohorte 1, il y avait 10,9 pour 1 000 décès *in utero* ou dans le premier mois de vie versus 6,9 pour 1 000 dans le groupe contrôle. Après ajustement, le risque relatif (RR)

de décès précoces était de 1,68 (IC 95 % : 0,97-2,90). Le taux d'anomalies congénitales n'était pas significativement plus important dans la cohorte 1 (33,8 pour 1 000 personnes/année) que chez les contrôles (24 pour 1 000 personnes/année) avec un HR (*hazard ratio*) de 1,16. Le risque de néoplasie et de déficit sensoriel n'était pas significativement différent à l'âge de 4 ans entre les deux groupes.

>>> Dans la cohorte 2, il y avait 17,6 pour 1 000 décès *in utero* ou dans le premier mois de vie, soit un RR ajusté de 3,70 (IC 95 % : 1,55-8,85). Le HR d'avoir une FNS n'était pas significativement différent par rapport au groupe contrôle. En revanche, la survenue d'une pathologie inflammatoire articulaire ou cutanée était plus importante dans la cohorte 2 par rapport aux contrôles avec un HR de 1,36 (IC 95 % : 1,09-1,69), mais ce risque augmenté survenait principalement quand l'IRM avec gadolinium était réalisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Le risque de survenue d'une anomalie congénitale n'était pas significativement augmenté dans la cohorte 2 par rapport au groupe contrôle.

Ce travail, effectué sur une large cohorte, montre que la réalisation d'une IRM chez la mère au cours du 1^{er} trimestre de grossesse n'est pas associée à plus de préjudices pour le fœtus et le jeune enfant par rapport aux enfants nés de femmes n'ayant pas été exposées. En revanche, l'administration de gadolinium, quel que soit le terme de la grossesse, est associée à un risque augmenté de mort *in utero* ou néonatale précoce et à des pathologies inflammatoires cutanées et articulaires de l'enfant.

Un traitement préventif par amitriptyline ou topiramate est-il efficace dans le traitement des migraines de l'enfant ?

POWERS S, COFFEY CS, CHAMBERLIN LA *et al.* Trial of amitriptyline, topiramate and placebo for pediatric migraine. *N Eng J Med*, 2016. [Epub ahead of print]

Les migraines sont fréquentes chez les enfants et les adolescents, et représentent un coût important en termes de santé publique. Le traitement des migraines a été défini dans des *guidelines* basées davantage sur des consensus que fondées sur des preuves. Les traitements préventifs par amitriptyline et topiramate ont été approuvés aux États-Unis suite aux résultats encourageants obtenus dans de petites séries de patients.

L'objectif primaire de ce travail était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par amitriptyline ou topiramate par rapport à un placebo dans la prévention des migraines de l'enfant. L'efficacité était définie par une réduction relative d'au

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

moins 50 % du nombre de jours de céphalées sur une période de 28 jours après 24 semaines de traitement par rapport à une période de base de 28 jours avant la mise en place du traitement.

Il s'agit d'un essai clinique (CHAMP) de phase III, multicentrique, réalisé dans 31 centres hospitaliers nord-américains, en double aveugle, contrôlé contre placebo. La randomisation a été effectuée en stratifiant les patients par tranche d'âge: 8-12 ans *versus* 13-17 ans. Le nombre de jours de céphalées sur une période de 28 jours était défini comme épisodique (4 à 14 épisodes) ou chronique (> 15 épisodes). Les critères d'inclusion concernaient des enfants présentant des migraines avec ou sans aura selon la classification internationale des céphalées de l'enfant, avec un score de l'échelle pédiatrique de migraine compris entre 11 et 139 (PedMIDAS), et aux moins 4 épisodes de céphalées sur une période de 28 jours. Les enfants étaient randomisés pour recevoir pendant 24 semaines soit un traitement oral par amitriptyline, soit un traitement par topiramate, soit un placebo selon un ratio 2:2:1. Les doses des traitements étaient augmentées progressivement et ajustées en fonction de la survenue éventuelle d'effets secondaires. À l'issue du traitement, il y avait une période de sevrage de 2 semaines et un suivi prolongé de 4 semaines.

Sur les 488 enfants sélectionnés, 361 ont été randomisés, 144 dans le groupe amitriptyline, 145 dans le groupe topiramate et 72 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques étaient identiques entre les groupes avec un âge moyen de $14,2 \pm 2,4$ ans, une prédominance féminine (68 %) et une majorité de Blancs (70 %). Le nombre moyen de jours de céphalées dans les premiers 28 jours de l'étude était de $11,4 \pm 6,1$ jours. En analyse en intention de traiter sur 328 enfants inclus ayant complété l'étude, une réduction rela-

tive du nombre de jours avec céphalées d'au moins 50 % était obtenue dans 52 % des cas dans le groupe amitriptyline, dans 55 % des cas dans le groupe topiramate et dans 61 % des cas dans le groupe placebo en comparaison avec la période avant traitement. L'*odds ratio* [OR] ajusté pour l'objectif primaire était de 0,71 pour l'amitriptyline *versus* placebo ($p = 0,26$) et de 0,81 pour le topiramate *versus* placebo ($p = 0,48$).

En termes d'objectifs secondaires, les scores PedMIDAS ne différaient pas significativement dans les trois groupes ($p = 0,77$). Le nombre de jours de céphalées dans un modèle ajusté diminuait de -0,7 jours avec l'amitriptyline par rapport au placebo ($p = 0,36$) et de -0,6 avec le topiramate *versus* le placebo ($p = 0,41$). Douze effets secondaires sérieux ont été observés pendant l'étude, 6 dans le groupe amitriptyline (dont 3 altérations de l'humeur, 1 syncope), 4 dans le groupe topiramate (dont 1 tentative de suicide) et 2 dans le groupe placebo. Des effets secondaires plus mineurs ont également été observés; ils étaient significativement augmentés dans le groupe amitriptyline par rapport au placebo (fatigue, bouche sèche) et dans le groupe topiramate par rapport au placebo (paresthésies, perte de poids, fatigue, perte de mémoire...).

Cet essai de phase III a été arrêté de façon prématurée pour futilité car il met clairement en évidence qu'un traitement préventif par amitriptyline ou topiramate n'a aucun effet sur la prévention des migraines de l'enfant, ces deux traitements entraînant par ailleurs des effets secondaires parfois graves. Ces traitements efficaces chez l'adulte n'ont pas de place en pédiatrie dans cette indication.

J. LEMALE

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

www.realites-pediatriques.com

L'actualité pédiatrique de référence, partout, tout le temps

Adaptable sur tous les supports numériques

La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour
préparer la médecine de demain.

réalités PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES CAS CLINIQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE

DOSSIER : DÉPISTAGE AU CABINET

DOSSIER : REMISE EN CAUSE DE NOS CERTITU...

réalités PÉDIATRIQUES

18^e JIRP
23-24 MARS 2017
PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES

LE DOSSIER :
Épilepsie

Le billet d'Antoine Bourillon
Faut-il craindre les infections par le virus Zika en pédiatrie ?
La pédiatrie au 1^{er} Congrès francophone d'allergologie
Le harcèlement scolaire

Inscription
gratuite



Menjugate® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de Menjugate® doit suivre les recommandations officielles.¹
Le Haut Conseil de Santé Publique recommande la vaccination systématique avec Menjugate® en 1 seule dose pour les nourrissons à partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.²



LA MÉNINGITE C A TROUVÉ SON MAÎTRE :
LA VACCINATION

Menjugate®

10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin conjugué méningococcique groupe C

Gardez-le bien en tête

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

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

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

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

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

1. RCP Menjugate® - 2. HCSP. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C. 24 avril et 26 juin 2009. www.hcsp.fr