



**Le billet de A. Bourrillon**

**Troubles fonctionnels respiratoires**

**Un germe et sa prévention : l'hépatite B**

**Enrichissement des formules infantiles :  
réels effets bénéfiques ou simple marketing ?**

**Conduite à tenir devant une hypertriglycéridémie**

**Quand prescrire un dosage de la calprotectine fécale ?**

**Les applications pour smartphone au cours des maladies chroniques**

**[www.realites-pediatriques.com](http://www.realites-pediatriques.com)**

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

## 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. Joussetme, 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

M. Anglade, M. Meissel

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## 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  
info@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission paritaire: 0122 T 81118  
ISSN: 1266 – 3697  
Dépôt légal: 1<sup>er</sup> trimestre 2019

## Sommaire

Février 2019

n° 228

## BILLET DU MOIS

- 6** Plonger dans le paysage  
A. Bourrillon

## UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 8** L'hépatite B  
F. Denis

## REVUES GÉNÉRALES

- 13** Troubles fonctionnels respiratoires  
É. Bidat
- 17** Enrichissement des formules  
infantiles : réels effets bénéfiques  
ou simple marketing ?  
P. Tounian
- 22** Les applications pour téléphones  
mobiles au cours des maladies  
chroniques : de la rhinite à d'autres  
affections allergiques  
G. Dutau
- 27** Conduite à tenir devant  
une hypertriglycéridémie  
J. Lemale



## REPÈRES PRATIQUES

- 30** Quand prescrire un dosage  
de la calprotectine fécale ?  
V. Guinard-Samuel

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 32** Dépistage néonatal des déficits  
immunitaires combinés sévères et  
des lymphopénies T : l'expérience  
californienne de 2010 à 2017

L'abondance de *Bifidobacterium*  
dans les premières semaines de  
vie influence-t-elle la réponse aux  
vaccins à l'âge de 2 ans ?  
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement  
est en page 12.

Image de couverture :  
© Katerina Bevz@shutterstock.com



# 20<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Pour cette 20<sup>e</sup> édition, les JIRP vous proposent  
2 journées exceptionnelles sur le thème

## 20 ans, 20 temps forts

sous la présidence du  
Professeur Jean-François MATTEI

**JEUDI 28 ET VENDREDI 29 MARS 2019**

**PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES**

Inscriptions en ligne :  
[www.realites-pediatriques.com](http://www.realites-pediatriques.com)  
[www.jirp.info](http://www.jirp.info)



**JEUDI 28 MARS 2019**  
**20 ANS, 20 TEMPS FORTS**  
Sous la présidence du Pr J.-F. MATTEI

**Mises au point interactives**

9 h 00  
–  
12 h 30

- Handicap chez l'enfant: quel rôle pour le pédiatre? *B. Chabrol*
- Portage des agents infectieux pathogènes: un bien ou un mal? *E. Grimprel*
- Tout savoir sur le calcium et la vitamine D *A. Linglart*

**Conférence inaugurale**

- Révisions des lois de bioéthique: quels enjeux pour le pédiatre? *J.-F. Mattei*

**Discussion générale**

**Mises au point interactives**

14 h 00  
–  
18 h 30

- Dysmorphologie en clinique pédiatrique de ville *S. Lyonnet*
- Le pédiatre face au médico-légal *D. Devictor*
- S'épanouir à l'école: une idée folle? *O. Revol*

**Questions flash**

- Suspicion d'allergie médicamenteuse: quand explorer et jusqu'où? *G. Pouessel*
- Projet d'accueil individualisé pour allergie: pour qui et comment? *G. Pouessel*
- Pourquoi ne faut-il pas demander de bilan hormonal systématique chez l'enfant obèse? *E. Giabicani*
- Retard de croissance staturale: quand s'inquiéter? *E. Giabicani*
- Puberté précoce: comment ne pas se tromper? *E. Giabicani*
- Biothérapies: de nouveaux traitements pour le psoriasis et l'eczéma? *E. Mahé*
- Pelade, vitiligo, Verneuil: comment ne pas les méconnaître? *E. Mahé*
- Coprologie: comment s'y retrouver? *M. Bellaïche*
- Gastrite à *Helicobacter pylori*: comment éviter les diagnostics par excès? *M. Bellaïche*
- Corps étrangers digestifs: lesquels extraire? *M. Bellaïche*

**Questions aux experts**

18 h 30  
–  
19 h 00

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

VENDREDI 29 MARS 2019

**20 ANS, 20 TEMPS FORTS**

Sous la présidence du Pr J.-F. MATTEI

**Mises au point interactives**

9 h 00  
–  
12 h 30

- Purpura rhumatoïde : quels pièges éviter ? *T. Ulinski*
- Le pédiatre face à l'œil rouge *D. Bremond-Gignac*
- Autoinflammation et immunité innée *I. Koné-Paut*
- Alimentation du prématuré au retour au domicile *J.-C. Picaud*
- Neurosciences et psychanalyse *C. Joussetme*

**Discussion générale**

**Questions flash**

14 h 00  
–  
17 h 30

- HTA idiopathique de l'enfant : pas si rare ? *T. Ulinski*
- Maladie de Kawasaki : quels pièges éviter ? *I. Koné-Paut*
- Souffle cardiaque : comment s'assurer de son caractère anorganique ? *A. Chantepie*
- Douleurs thoraciques : quand demander un avis cardiologique ? *A. Chantepie*
- Qu'est-ce que le syndrome de tachycardie orthostatique paroxystique (STOP) ? *A. Chantepie*
- Pourquoi craindre davantage les carences que les excès protéiques chez le nouveau-né ? *J.-C. Picaud*
- Strabisme précoce : lesquels prendre en charge ? *D. Bremond-Gignac*
- Inégalité des membres inférieurs : quand s'inquiéter ? *P. Mary*
- Scoliose : lesquelles opérer ? *P. Mary*
- Asthme : sous ou sur-diagnostiqué ? *B. Delaisi*
- Maigreur constitutionnelle : quand y penser et que faire ? *P. Tounian*

17 h 30  
–  
18 h 00

**Questions aux experts**

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

## I Billet du mois

# Plonger dans le paysage



A. BOURRILLON

Michel Serres perçoit dans le médecin d'aujourd'hui un être à deux têtes. L'une d'intelligence scientifique, soucieuse de compétence finalisée sur des problèmes à résoudre par la rigueur du rationnel, et l'autre préoccupée par la sollicitude, attentive à la situation singulière du patient.

*“L'une reste dans la science, l'autre plonge dans le paysage.”<sup>1</sup>*

La médecine est connaissances, sans cesse approfondies et renouvelées, des maladies, de leurs causes, de leurs traitements et de leurs pronostics. Les médecins de l'Égypte antique en avaient déjà bien cerné les objectifs.

Pour tout autant, le “prendre soin” est au cœur de l'art médical. Et la sollicitude ne va pas seulement du soignant au soigné mais traduit, plus encore, l'authentique réciprocité de l'échange au sein duquel trouvent refuge et réconfort le partage des voix ou l'étreinte de mains qui ont peur.

J'écoutais récemment avec bonheur l'admirable Françoise Molenat s'émerveillant de la chance que pouvaient avoir les médecins de l'enfant d'avoir la capacité d'aller “au-devant d'eux et de leurs familles”, à la “rencontre” de leurs vulnérabilités méconnues.

Quel privilège aussi, encore et toujours que celui pour le pédiatre de pouvoir préserver face aux enfants les témoignages d'une sollicitude *au plus près* de leurs inquiétudes partagées. Quels enjeux précieux que ceux de pouvoir reconnaître, témoigner et s'émerveiller de ces signes d'attachement qui, dans leur apparente obscurité, ne peuvent que nous éblouir.

Un regard, des bras tendus, de l'agrippement à l'embrassement.

Et le sourire.

**Avec eux plonger dans le paysage.**

Avec le sourire.

Leurs sourires.

<sup>1</sup> Michel Serres. L'éducation médicale vue par un philosophe. *Pédagogie médicale*, 2006;7:135-141.

Dans le cadre des 20<sup>es</sup> Journées Interactives  
de Réalités Pédiatriques



&



Nutrition

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT**  
sur internet du symposium :

## QUEL LIEN ENTRE INFECTIONS RESPIRATOIRES ET ALIMENTATION DU NOURRISSON ?

Modérateur : Dr Bertrand DELAISI (Boulogne-Billancourt)

**Les bronchiolites en pratique : prise en charge et traitement**  
Dr Hervé HASS (Nice)

**Prévenir les infections respiratoires basses du nourrisson :  
pourquoi et comment ?**  
Dr Hugues PILOQUET (Nantes)



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

**EN DIRECT** le 28 mars  
12 h 45 – 14 h 00

**EN DIFFÉRÉ** à partir du  
4 avril 2019

Retransmission réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

**Avis important :** Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

## Un germe et sa prévention

# L'hépatite B



**F. DENIS**  
Membre de l'Académie Nationale de Médecine, PARIS.

L'étiologie virale des hépatites infectieuses a été suspectée à partir des années 1944, et la distinction entre les virus à transmission parentérale et oro-fécale établie en 1967 dans des conditions non éthiques. Aujourd'hui, la nébuleuse des hépatites virales s'est éclaircie avec l'identification des virus A, B, C, D (ou delta) et E. La place de ces virus est considérable puisque l'OMS considère qu'actuellement ces virus tuent plus que le sida, le paludisme et la tuberculose réunis [1]. Le virus B serait responsable à lui seul de la moitié des hépatites mortelles.

### Découverte du virus de l'hépatite B (VHB)

Par hasard, en 1963, B.S. Blumberg (un non-virologue) découvrait, dans le plasma d'aborigènes d'Australie, un antigène dit "Ag australia" [2]. Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1976. Mais c'est A.M. Prince [3] qui a montré que cet

antigène était associé aux hépatites parentérales (sans être cité au Nobel). En 1970, D.S. Dane [4] observait en microscopie électronique que le virus de l'hépatite B (VHB) était un virus à ADN de 42 nm de diamètre et enveloppé. L'enveloppe recouvre le virus [5] mais elle est produite en excès et libérée sous forme de billes et de bâtonnets de 22 nm, très abondants (jusqu'à  $10^{13}$ /mL). Ces formes sont constituées d'antigène HBs (AgHBs avec s pour surface), base du vaccin (fig. 1). Le titre des particules infectieuses de Dane est plus faible mais peut dépasser  $10^9$ /mL dans le sang et  $10^7$ /mL dans les sécrétions sexuelles, ce qui explique la grande infectiosité du VHB.

### Épidémiologie de l'hépatite B

Outre la transmission du VHB par le sang et le sexe, d'autres modes existent : le virus est détectable dans le lait maternel,

la salive, les urines et les selles. Le virus est présent dans le sang à la phase aiguë et lors du portage chronique, ce portage étant souvent asymptomatique.

Ce fait rend les enquêtes délicates et limite la valeur des statistiques ainsi que la notion de groupe à risque. Mais, en France, on estime à 280 000 le nombre de porteurs chroniques et, chez 1/3 d'entre eux, aucun mode de transmission n'est identifié. Les risques se répartissent ainsi [6] : sexuel : 36 %, voyage en pays d'endémie : 21 %, exposition familiale : 7 %, pratiques invasives (telles piercing, tatouage) : 5 %, risque périnatal : 0,4 %. À noter le fait que le dépistage sanguin ou mère-enfant n'est réalisé que dans un nombre limité de pays en voie de développement. En France, la prévention de la transmission mère-enfant date de 1992. Cette action prévient annuellement entre 700 et 1 500 nouveau-nés porteurs chroniques.

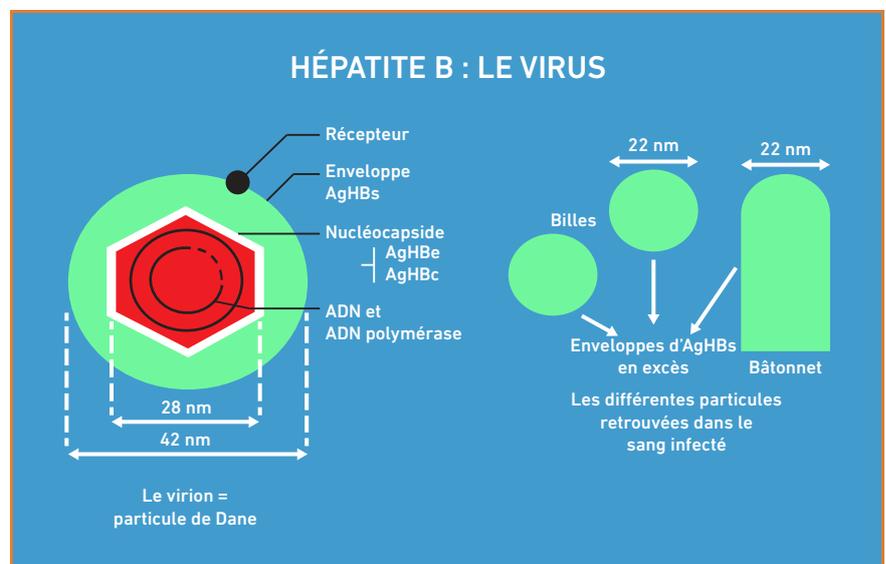


Fig. 1 : Le virus de l'hépatite B.

## Histoire naturelle et poids de la maladie liée au VHB [7, 8]

Chez l'adulte immunocompétent, on peut schématiser les étapes de la maladie (fig. 2). Mais l'évolution vers la chronicité varie avec différents facteurs tels que le terrain et l'âge, ce qui explique, avec l'inégalité des conditions d'hygiène, les disparités géographiques. En l'absence de prévention chez les nouveau-nés de mères AgHBs +, l'évolution vers la chronicité est de 90 %. Chez les plus âgés, ce taux chute à 30 % pour les 1 à 4 ans mais il reste nettement plus élevé que chez l'adulte immunocompétent (5 à 10 %). Chez l'adulte, une chronicité est retrouvée chez 30 à 40 % des immunodéprimés et elle peut atteindre 60 % chez les hémodialysés et les diabétiques. Toujours dans les populations adultes, le portage chronique est < 2 % en Europe de l'Ouest dont la France, zone de faible endémie, compris entre 2 et 7 % en Europe de l'Est et dans les pays méditerranéens, et de 8 à 20 % en Afrique sub-saharienne, Asie, Chine... Des contaminations très précoces expliquent de tels taux.

Au niveau mondial, on estime qu'environ 2 milliards de personnes ont été infectées par le VHB et que 300 à 400 millions sont infectés chroniques. Le nombre de décès attribuable

annuellement au VHB (infections aiguës, cirrhoses, cancers) serait de 650 000.

En France, près de 55 % des porteurs chroniques ignoreraient leur statut, et le VHB provoquerait 2 500 infections aiguës et 1 300 décès chaque année.

## Les vaccins

Dès 1972, il est apparu que le sérum des sujets ayant guéri d'une hépatite B contenait des anticorps contre l'AgHBs (Ac anti-HBs) et conférait une immunité protectrice. Cet AgHBs visible au microscope électronique était un "candidat vaccin" sérieux. Il était difficilement concevable à l'époque de fabriquer un vaccin antiviral alors que l'agent était (et reste) non cultivable.

Il revient à Philippe Maupas et à son équipe tourangelle [9] d'avoir considéré que le caractère non cultivable n'était pas un obstacle, puisqu'on disposait dans le sang des porteurs chroniques d'une source inépuisable d'AgHBs vaccinal une fois purifié (en gardant les particules de 22 nm) et, bien sûr, après inactivation du virus par le formol. Après les premiers essais sur des chimpanzés (cinq) démontrant tolérance et immunogénicité, les auteurs procédèrent rapidement

à des essais en double aveugle sur des adultes (volontaires dont nous-mêmes et nos familles, personnel médical, patients d'hémodialyse...). La tolérance (malgré un excès initial de formol "par sécurité") et l'immunogénicité furent rapidement confirmés chez l'humain, de même que l'efficacité. Ces données entraînèrent rapidement la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse français. Les résultats (une première mondiale) furent publiés dans *The Lancet* en 1975 et l'AMM accordée en France en 1981. On est loin des procédures d'essais vaccinaux actuels engageant parfois des dizaines de milliers de personnes.

Avant préalablement réalisé des enquêtes séro-épidémiologiques et anatomopathologiques au Sénégal, nous avons démontré, d'une part, la grande précocité de l'infection par le VHB (80 % des enfants de 6-7 ans avaient déjà été infectés) et, d'autre part, la place majeure du VHB dans la genèse des carcinomes hépatocellulaires (CHC), avec une incidence annuelle de l'ordre de 30/100 000 chez les hommes et de 12/100 000 chez les femmes. Sur notre lancée, nous avons étudié la tolérance et l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes enfants (moins de 4 ans) puis chez les nouveau-nés dans le cadre d'un programme franco-sénégalais (fig. 3) visant, dans l'immédiat, à prévenir des infections précoces dès l'enfance et, à plus long terme, des hépatomes en zone de forte endémie (âge moyen des CHC au Sénégal : 38 ans).

**Pouvait-on démontrer qu'il était possible de prévenir un processus cancéreux par une vaccination en Afrique de l'Ouest ou plus rapidement dans des régions de très forte endémie ?**

Dès 1980, nous avons soutenu [10] dans le cadre des "Cold Spring Arbor meetings" à New-York la faisabilité d'une prévention des cancers viro-induits

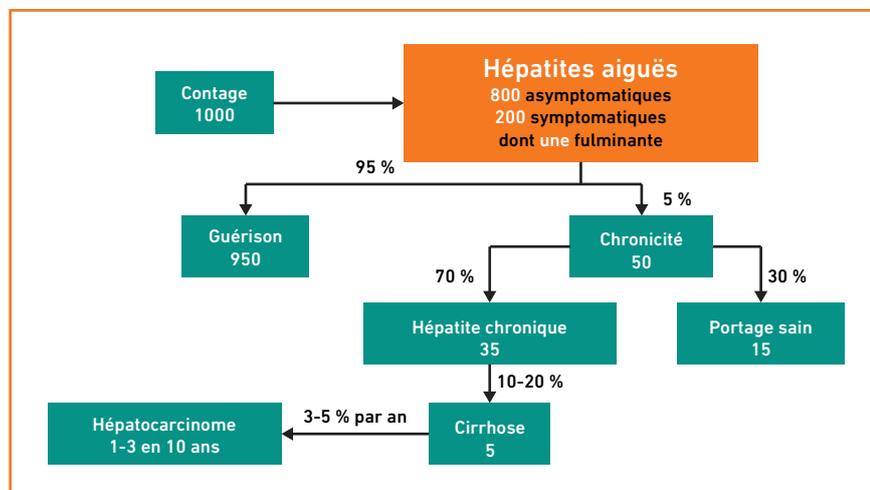


Fig. 2: Histoire naturelle de l'infection par le VHB chez l'adulte immunocompétent.

## Un germe et sa prévention

par la vaccination. Cette ambitieuse entreprise a rencontré les hostilités d'équipes concurrentes, qui n'empêchèrent pourtant pas la publication en 1981 dans *The Lancet* [11] et dans *Progress in Medical Virology* [12] de résultats *princeps* avec la vaccination des nourrissons contre le VHB dans le cadre d'études cas-contrôles, sans parler de l'immunisation des nouveau-nés (*The Lancet* 1982 [13]), alors même que des lanceurs d'alerte évoquaient l'impossibilité de prévenir une transmission mère-enfant (immaturité immunologique, etc.).

Alors que le vaccin plasmatisque avait fait ses preuves (efficacité et tolérance), le fait que nous étions dans la décennie sida, avec le scandale du sang contaminé, a rendu suspect tout produit d'origine sanguine, dont le vaccin VHB. De ce fait, une autre source d'AgHBs a été recherchée. On a donc cloné le gène S codant pour l'AgHBs et on l'a intégré dans le génome de cellules ovariennes de hamster (CHO) [5] ou un plasmide de levure (*Saccharomyces cerevisiae*), en s'affranchissant de la source sanguine et en produisant en quantité le précieux antigène dans des fermenteurs. Ainsi, Maurice Hilleman mit au point le premier vaccin hépatite B recombinant approuvé pour l'utilisation chez l'être humain aux États-Unis en 1986.

Actuellement, la plupart des vaccins utilisés sont obtenus par génie génétique et dosés à 10 ou 20 µg par dose. Pour les nourrissons, les injections de vaccins VHB multivalents se font, en France, à 2-4 et 11 mois; pour les nouveau-nés de mères porteuses d'AgHBs, le vaccin (3 injections) est démarré dès la naissance, associé à une dose d'immunoglobuline IgHB; enfin pour les adolescents, un schéma à 2 doses distantes de 6 mois peut être proposé.

En France, la couverture vaccinale des nourrissons a progressé avec la mise à disposition de vaccins hexavalents recommandés en 2003, remboursés

### LE SAVIEZ-VOUS ?



**Philippe MAUPAS (1939 -1981): le découvreur du vaccin contre l'hépatite B**

**C'était un homme hors du commun par sa culture et son intelligence.**

**Son cursus est exceptionnel: docteur vétérinaire, docteur d'État ès sciences, docteur en pharmacie et docteur en médecine, avec de nombreuses fonctions administratives.**

**C'était un homme d'action, capable de vaincre toutes les inerties et les obstacles.**

**Parti d'un petit laboratoire, dans une petite faculté (Tours), il a su créer et motiver une petite équipe afin de développer dès 1975 un vaccin contre le virus de l'hépatite B, virus non cultivable.**

**L'ambition était grande, mais son idée encore plus ambitieuse. Tout comme Martin Luther King, il aurait pu annoncer "I have a dream", celui de prévenir un processus cancéreux par une vaccination. Ce rêve, ce projet fut annoncé dès 1980 au prestigieux colloque de Cold Spring Harbor à New-York. Le projet prit forme dans le cadre d'une collaboration franco-sénégalaise "Prévention hépatite cancer du foie" dès 1976 avec des résultats remarquables.**

**Malheureusement, Philippe Maupas disparut accidentellement à l'âge de 41 ans, laissant une œuvre considérable et marquant à vie des générations, décomplexées, séduites par son esprit, sa joie de vivre, son originalité, son goût transgressif. Il tenait à la fois de Rabelais et de Bretonneau. C'était l'un des plus grands espoirs de la virologie française.**



**Fig. 3:** À gauche: affiche du programme sénégalais de vaccination contre l'hépatite B. À droite: F. Denis et I. Diop Mar, doyen de l'université.

## POINTS FORTS

- Objectifs OMS : vacciner 90 % des nourrissons et prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030.
- Le VHB est un virus très contagieux (sang, sexe, mère-enfant).
- C'est un grand tueur au niveau planétaire, sournois, car bon nombre d'infections sont inapparentes.
- Les traitements curatifs sont actuellement décevants.
- La vaccination efficace et bien tolérée permet de prévenir toutes les modalités d'infection (aiguë, chronique, cancer).
- Un programme vaccinal mondial est engagé.

en 2008, et plus récemment par la décision de rendre obligatoire la vaccination (contre 11 maladies) des nourrissons nés après janvier 2018. La couverture vaccinale, qui était de 72 % avec 3 doses à 24 mois en 2014, a nettement progressé depuis cette décision politique. Malheureusement, les adolescents (à l'âge de tous les risques) sont les oubliés puisqu'avec 1 vacciné sur 3 on est loin de l'objectif d'une CV de 75 % à 15 ans [8].

En population générale (adultes immunocompétents), le pourcentage de non-répondeurs est faible (5 à 7 %) et les facteurs de moindre réponse sont bien identifiés : sexe masculin, âge supérieur à 30 ans, obésité, tabagisme, immuno-dépression. Autant de facteurs qui ne concernent pas les nourrissons qui, répondeurs, sont pratiquement protégés à vie (par persistance des anticorps et du fait de la mémoire immunitaire) [14].

### ■ Efficacité

Tant les vaccins plasmatiques que ceux obtenus par génie génétique ont montré une remarquable efficacité avec une protection conférée à près de 90 % des vaccinés. Ces résultats individuels se sont trouvés confirmés par les vaccinations de masse en pays de forte endémie. Ainsi, en une vingtaine d'années, le

portage a chuté de 5,2 % à 0 % en Alaska, de 5,4 % à 0,8 % en Thaïlande, de 12 % à 0,7 % en Gambie, de 14,6 % à 1,4 % en Chine, alors même que 100 % de la population n'était pas vaccinée, mais les vaccinés protègent indirectement les non vaccinés du fait d'une immunité dite de masse ou de troupeau (*herd immunity*). Plus près de nous, en Italie, où les enfants étaient vaccinés jusqu'à 12 ans depuis 1991, l'incidence des hépatites aiguës a chuté de 14,3 à 3,7 pour 100 000 chez les 20-24 ans non vaccinés !

Parallèlement, on a assisté à une chute de l'incidence du CHC dans les pays d'endémie ayant opté pour la vaccination universelle [15] tels que Taiwan, la Chine, la Corée. En Thaïlande, l'incidence du CHC a chuté de 0,88 par million chez les non-vaccinés contre 0,07 chez les vaccinés. Notre hypothèse émise en 1975 se trouvait ainsi largement confirmée.

### ■ Tolérance

Dans la note de l'OMS actualisée en juillet 2017 [16], il est précisé que le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) a confirmé le profil d'innocuité de la vaccination anti-hépatite B.

De manière générale, seules des réactions indésirables minimales sont observées, la

plupart du temps dans les 24 h suivant la vaccination. Ces réactions bénignes ont tendance à être moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. L'incidence des réactions anaphylactiques graves après la vaccination est estimée à 1,1 cas par million de doses de vaccin (IC 95 % : 0,1-3,9).

De nombreuses études à long terme n'ont relevé aucune manifestation indésirable grave imputable à la vaccination contre l'hépatite B. Les données n'indiquaient pas de lien de causalité entre le vaccin anti-hépatite B et les affections neurologiques (y compris le syndrome de Guillain-Barré et la sclérose en plaques), le diabète, les troubles démyélinisants, le syndrome de fatigue chronique, l'arthrite, les maladies auto-immunes, l'asthme, la chute de cheveux ou le syndrome de mort subite du nourrisson.

Les vaccins multivalents à valence anti-hépatite B ne présentent pas de danger pour les femmes enceintes. La vaccination anti-hépatite B est contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents de réactions allergiques graves à l'un de ses constituants.

### ■ Conclusion

À ce jour, on se trouve devant une situation paradoxale concernant les deux "grands" virus des hépatites, VHB et VHC :

>>> On dispose d'une vaccination contre l'hépatite B, peu coûteuse, remarquablement efficace, susceptible de prévenir l'infection (même en post-exposition), les hépatites chroniques, les infections à virus delta et même les CHC. Cette vaccination bénéficie d'une stratégie ambitieuse de l'OMS, qui s'est fixée comme objectif de vacciner 90 % des nourrissons et de prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030. Au niveau mondial, l'opinion n'est pas polluée par les polémiques antivaccinales que connaît la France.



## Revue générale

# Troubles fonctionnels respiratoires

**RÉSUMÉ:** Les troubles fonctionnels respiratoires, ou désordres respiratoires somatoformes (DRS), sont des symptômes respiratoires ou des plaintes concernant la respiration, pour lesquels une étiologie organique n'est pas identifiée. Les DRS, non organiques, sont isolés ou associés à une pathologie organique, avant tout l'asthme.

Ces DRS sont très fréquents en consultation de pneumologie pédiatrique. Ils sont désespérants pour la famille, altèrent la qualité de vie, et peuvent conduire jusqu'à la déscolarisation. Il faut savoir y penser, les reconnaître et proposer une prise en charge qui sera acceptée.



**É. BIDAT**  
Allergologue et Pneumologue Pédiatre,  
PARIS.

### Consultation en pneumologie pédiatrique et DRS

Les premiers motifs de consultation en pneumologie pédiatrique sont les signes respiratoires chroniques (durant depuis plus de 4 semaines). Les principales plaintes sont la toux, les gênes respiratoires, les sifflements. La première étape est de porter un diagnostic. La démarche repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la mesure du souffle et parfois sur la prescription d'examens complémentaires ciblés.

Les principales étiologies de toux et gênes respiratoires chroniques chez l'enfant sont bien connues (**tableau I**). Une étiologie organique n'est pas toujours identifiée. Les désordres respiratoires somatoformes (DRS), non organiques, sont alors souvent en cause, isolés ou associés à une pathologie organique, avant tout l'asthme. Ces DRS sont très fréquents en consultation de pneumologie pédiatrique.

### Les désordres respiratoires somatoformes

Les DRS sont variés. Ils s'intègrent suivant la classification internationale des maladies (CIM-10) dans les troubles

somatoformes. Ces troubles ont pour caractéristique essentielle "l'apparition de symptômes physiques associés à une quête médicale incessante, persistant en dépit de bilans négatifs et de déclarations faites par les médecins selon lesquels les symptômes n'ont aucune base organique. S'il existe un trouble physique authentique, ce dernier ne permet pas de rendre compte ni de la nature ou de la gravité des symptômes, ni de la détresse ou des préoccupations du sujet."

|   |
|---|
| Asthme                                      |
| Toux équivalente d'asthme                   |
| Infections ORL répétées                     |
| Hyperréactivité bronchique post-infectieuse |
| Coqueluche                                  |
| Bronchite bactérienne persistante           |
| Reflux gastro-œsophagien ?                  |
| Désordres respiratoires somatoformes (DRS)  |

**Tableau I:** Principales étiologies de toux et gênes respiratoires chroniques chez l'enfant.

## Revue générale

Les DRS ont reçu différentes appellations [1, 2] (**tableau II**). Il est tenté de les classer dans le but d'adapter la prise en charge à chacun des troubles [3] (**tableau III**), ou dans une optique physiopathologique [4]. Certains classent les dysfonctionnements respiratoires en fonction des mouvements abdominaux et de la cage thoracique lors de la respiration [4]. Il est distingué le syndrome d'hyperventilation (SHV), les inspirations profondes périodiques, la respiration thoracique prédominante, l'expiration abdominale forcée et l'asynchronisme thoraco-abdominal [4].

Plus récemment, il est proposé [5] de modifier certaines appellations, la toux d'habitude devient toux tic, et la toux psychogénique (qui intègre le syndrome d'hyperventilation et la dyskinésie épisodique laryngée) s'intègre au trouble de symptôme somatique. Cette nouvelle classification a pour objectif d'être en accord avec la classification DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*).

Nous garderons dans cet article l'appellation de troubles respiratoires somatoformes (CIM-10) et la classification proposée par Grüber *et al.* [3].

|   |
|---|
| Dysfonctionnement respiratoire          |
| Désordre respiratoire fonctionnel       |
| Gêne respiratoire ou toux psychogénique |
| Gêne respiratoire comportementale       |
| Toux d'habitude                         |
| Toux psychogénique                      |
| Toux tic                                |

**Tableau II :** Différentes appellations des DRS [1, 2].

|                                |
|--------------------------------|
| Toux d'habitude                |
| Dyskinésie épisodique laryngée |
| Syndrome d'hyperventilation    |
| Soupirs profonds               |
| Attaques de panique            |

**Tableau III :** Classification selon Grüber *et al.* des DRS chez l'enfant et l'adolescent [3].

### Une pathologie très fréquente

Parmi les DRS, le syndrome d'hyperventilation est le plus fréquent et le mieux connu. Malgré l'absence d'étalon or diagnostique, on estime qu'il touche 6-10 % de la population générale [6]. Chez les asthmatiques adultes, pris en charge par un médecin généraliste, il concernerait 35 % des femmes et 20 % des hommes [7]. Dans le suivi d'asthmatiques adultes, en pneumologie, la prévalence serait de 36 % [8]. Chez l'enfant et l'adolescent asthmatique sévère ou difficile à contrôler, la prévalence du SHV, diagnostiqué par questionnaire de Nijmegen (**tableau IV**), est estimée à 5 %. Mais il est retrouvé chez 90,9 % des asthmatiques non contrôlés [4].

Afin de faciliter sa reconnaissance chez l'enfant, nous avons élaboré un questionnaire, le SHAPE (**tableau V**) [10]. Dans une population d'enfant et d'adolescent,

|   |
|---|
| Douleur thoracique                            |
| Sensation de tension                          |
| Flou de la vue, vertige                       |
| Confusion ou perte de contact avec la réalité |
| Respiration rapide ou profonde                |
| Respiration courte                            |
| Oppression thoracique                         |
| Ballonnement épigastrique                     |
| Fourmillements des extrémités supérieures     |
| Manque d'air                                  |
| Difficulté à respirer profondément            |
| Raideur ou crampes des doigts et des mains    |
| Crispation des lèvres                         |
| Froidure des extrémités                       |
| Palpitations                                  |
| Anxiété                                       |

**Tableau IV :** Questionnaire de Nijmegen. Chaque signe est coté de 0 à 4 : 0 : jamais ; 1 : rarement ; 2 : quelques fois ; 3 : souvent ; 4 : très souvent. Un score supérieur à 23 est en faveur du SHV. D'après [9].

|                                      | "Jamais ou presque jamais" | "Quelquefois" | "Souvent ou très souvent" |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|
| Raclement de gorge                   | 0                          | 3             | 6                         |
| Toux le jour                         | 0                          | 3             | 6                         |
| Toux au coucher                      | 0                          | 3             | 6                         |
| Boule dans la gorge                  | 0                          | 3             | 6                         |
| Blocage de la respiration            | 0                          | 3             | 6                         |
| Difficulté à prendre une inspiration | 0                          | 1             | 2                         |
| Soupir                               | 0                          | 1             | 2                         |
| Anxiété                              | 0                          | 3             | 6                         |
| Difficulté d'endormissement          | 0                          | 3             | 6                         |
| Maux de tête                         | 0                          | 3             | 6                         |
| Crampes                              | 0                          | 3             | 6                         |
| Gonflement du ventre                 | 0                          | 3             | 6                         |
| Douleurs articulaires                | 0                          | 1             | 2                         |
| Maux de ventre                       | 0                          | 1             | 2                         |
| Douleurs changeantes                 | 0                          | 1             | 2                         |
| Réveils nocturnes                    | 0                          | 1             | 2                         |
| Peau qui gratte                      | 0                          | 1             | 2                         |
| <b>TOTAL PAR COLONNE</b>             |                            |               |                           |
| <b>SCORE TOTAL</b>                   |                            |               |                           |

**Tableau V :** Questionnaire SHAPE chez l'enfant. Les patients ou leurs parents indiquent l'intensité ressentie de chaque signe au cours des 2 mois précédents. Un score supérieur à 24 est en faveur du diagnostic de SHV [8].

la prévalence du SHV, appréciée par le SHAPE, est, en région parisienne, de 18,6 % en population non asthmatique et de 50 % chez les asthmatiques [11]. Cette pathologie envahit nos consultations de pneumologie pédiatrique. La prévalence des autres DRS n'est pas connue.

## ■ Des présentations variées

>>> Les **toux d'habitudes** ou **toux tic** présentent des stéréotypies pour un individu. Elles peuvent être produites sur demande, disparaissent à la distraction ou dans le sommeil profond, ne sont pas améliorées ou améliorées transitoirement par les traitements pharmacologiques [3]. La plainte exprimée par la famille et l'enfant, motif de la consultation, est une toux.

>>> Les **soupirs profonds** peuvent être isolés ou répétés. La fréquence respiratoire reste normale, c'est surtout l'effort respiratoire qui gêne, plus que la détresse respiratoire. Ils ne gênent pas le sommeil [3]. La plainte exprimée par la famille et l'enfant, motif de la consultation, est une gêne respiratoire.

>>> Le **SHV** est caractérisé par une variété de signes somatiques affectant plusieurs systèmes. C'est la forme chronique qui nous intéresse. La forme aiguë correspond à l'ancienne spasmophilie. Les signes concernent plusieurs appareils : respiratoire, musculo-squelettique, cutané, cardio-vasculaire, digestif... Ces signes peuvent être récurrents ou continus, avec occasionnellement une majoration. L'intensité est variable, de discrète à sévère. Tous les signes peuvent coexister, mais parfois ils sont isolés. Le diagnostic est alors plus difficile, parfois porté après plus de 10 ans d'évolution. Nous sommes bien sûr surtout concernés par les signes respiratoires du syndrome d'hyperventilation. Une étude que nous avons menée montre que, chez l'enfant et l'adolescent, 5 signes respiratoires majeurs apparaissent : raclement de gorge, reniflements, difficulté à prendre

|    |   |
|----|---|
| 1  | Palpitations, battement de cœur ou accélération du rythme cardiaque               |
| 2  | Transpiration   |
| 3  | Tremblements ou secousses musculaires   |
| 4  | Sensations de "souffle coupé" ou impression d'étouffement                         |
| 5  | Sensation d'étranglement  |
| 6  | Douleur ou gêne thoracique  |
| 7  | Nausée ou gêne abdominale   |
| 8  | Sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement  |
| 9  | Déréalisation "sentiment d'irréalité" ou dépersonnalisation "être détaché de soi" |
| 10 | Peur de perdre le contrôle ou de devenir fou                                      |
| 11 | Peur de mourir  |
| 12 | Paresthésies "sensations d'engourdissement ou de picotements"                     |
| 13 | Frissons ou bouffées de chaleur   |

**Tableau VI :** Critères DSM-IV R d'une attaque de panique. Une période bien délimitée de crainte ou de malaise intenses, dans laquelle au minimum 4 des symptômes du tableau sont survenus de façon brutale et ont atteint leur acmé en moins de 10 min.

une inspiration, soupirs, bâillements. La toux est souvent présente, mais n'est pas spécifique à cette pathologie. 5 signes extra-respiratoires majeurs sont isolés : anxiété, difficulté d'endormissement, fatigue générale, maux de ventre, douleurs dans les articulations [12]. En consultation de pneumologie pédiatrique, la plainte exprimée par la famille et l'enfant, motif de la consultation, est une gêne respiratoire, un blocage respiratoire, des raclements, parfois une toux.

>>> La **dyskinésie épisodique laryngée** (DEL) est une entité à part, tant dans sa présentation que sa prise en charge [2]. Elle se manifeste par des accès de dyspnée, sifflements, toux, stridor, liés à une obstruction des voies aériennes supérieures par un trouble moteur des cordes vocales, variable dans le temps. Après investigations appropriées, ces anomalies ne peuvent pas être expliquées par un trouble organique connu. Les premières observations publiées sont souvent dramatiques, le délai diagnostique est long, en moyenne 36 mois, avec un maximum de 24 ans. Le plus souvent, la DEL est confondue avec de l'asthme.

>>> L'**attaque de panique** peut avoir une symptomatologie respiratoire dominante. Les critères diagnostiques sont rappelés dans le **tableau VI**.

## ■ Prise en charge des DRS

Une fois le diagnostic porté se pose le problème de la prise en charge. Une revue de 18 études comprenant 223 patients (90 % d'enfants et adolescents) analyse les différentes techniques de prise en charge proposées pour les DRS. Les techniques utilisées sont principalement non pharmacologiques. Ce sont l'hypnose, les suggestions éventuellement couplées à la distraction, les conseils, la réassurance basée sur des explications de la pathologie, la relaxation, l'adressage à un psychologue ou psychothérapeute [1]. L'hypnose a permis de résoudre la toux chez 78 % des patients, la suggestion (non associée à l'hypnose) chez 96 %. Toutes ces études présentent des défaillances méthodologiques, il n'existe pas de groupe contrôle.

En 2002, Ran D. Anbar, pneumopédiatre formé à l'hypnose, propose pour

## Revue générale

### POINTS FORTS

- LE DRS est une pathologie fréquente, souvent méconnue.
- Toujours analyser la sémiologie respiratoire face à une gêne respiratoire, même chez un asthmatique connu.
- Demander à l'enfant de reproduire le symptôme.
- S'aider d'auto-questionnaire (SHAPE).

les pathologies rencontrées en consultation de pneumo-pédiatrie, comprenant les DRS, une séance d'hypnose formelle de 45 min. Cette séance, le plus souvent unique, est généralement poursuivie par des "rappels" intégrés à la consultation habituelle de suivi de pneumologie pédiatrique [13]. Nous nous sommes inspirés de ces travaux pour proposer un protocole en hypnose conversationnelle pour les toux d'habitude ou toux tic, le syndrome d'hyperventilation et les soupirs profonds [14].

La DEL est une entité à part, tant dans sa présentation que dans sa prise en charge [2]. Dans notre expérience, la DEL ne peut pas être prise en charge lors d'une séance brève. Le traitement de la DEL est long et difficile. Durant la crise, une attitude rassurante, l'explication du mécanisme du trouble, une relaxation respiratoire, associée ou non à l'administration de tranquillisants voire de neuroleptiques, suffit le plus souvent à faire cesser les symptômes. Le traitement de fond nécessite une approche multidisciplinaire pouvant inclure les médecins, les psychiatres et les orthophonistes.

Les attaques de paniques sont surtout vues dans les services d'urgences, elles bénéficient en phase aiguë de réassurance, voire d'un sédatif.

### BIBLIOGRAPHIE

1. HAYDOUR Q, ALAHDAB F, FARAH M *et al.* Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest*, 2014;146:355-372.
2. BOULDING R, STACEY R, NIVEN R *et al.* Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*, 2016;25:287-294.
3. GRÜBER C, LEHMANN C, WEISS C *et al.* Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol*, 2012;47:199-205.
4. DE GROOT EP, DUIVERMAN EJ, BRAND PL. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur Respir J*, 2013;41:1068-1073.
5. VERTIGAN AE, MURAD MH, PRINGSHEIM T *et al.* Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: chest guideline and expert panel report. *Chest*, 2015;148:24-31.
6. LUM LC. Hyperventilation: the tip of an iceberg. *J Psychosom Res*, 1975;19:375-383.
7. THOMAS M, MC KINLEY AK, FRIEMAN E *et al.* Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ*, 2001;322:1098-1100.
8. MARTINEZ-MORAGON E, PERPINA M, BELLOCH A *et al.* Prevalence of hyperventilation syndrome in patients treated for asthma in a pulmonology clinic. *Arch Broncopneumol*, 2005;41:267-271.
9. VAN DIXHOORN J, DUIVENVOORDEN HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*, 1985;29:199-206.
10. SZNAJDER M, STHENEUR C, BARANES T *et al.* Diagnostic value of the SHAPE questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome in children: a pilot study. *Arch Pediatr*, 2009;16:1118-1123.
11. GRIDINA I, BIDAT E, CHEVALLIER B *et al.* Prévalence du syndrome d'hyperventilation chronique chez les enfants et les adolescents. *Archives de Pédiatrie*, 2013;20:265-268.
12. BIDAT E, SZNAJDER M, FERMANIAN C *et al.* Élaboration d'un questionnaire diagnostique du syndrome d'hyperventilation chez l'enfant. *Rev Mal Respir*, 2008;25:829-838.
13. ANBAR RD. Hypnosis in pediatrics: applications at a pediatric pulmonary center. *BMC Pediatr*, 2002;2:11.
14. BIDAT E. Consultation de pneumologie pédiatrique, apport de l'hypnose conversationnelle. *Médecine & Enfance*, 2017;37:51-56.

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

## ■ Revues générales

# Enrichissement des formules infantiles : réels effets bénéfiques ou simple marketing ?

**RÉSUMÉ :** L'objectif de cet article est de faire le point sur l'intérêt des enrichissements en différents ingrédients des formules infantiles. Une revue de la littérature permet d'attribuer des bénéfices relativement solides à certains laits enrichis en probiotiques ou prébiotiques. Les formules enrichies en lactoferrine semblent offrir un intérêt particulier dans la prévention des infections sévères des prématurés et enfants de faible poids de naissance.

Celles enrichies en oligosaccharides du lait humain demandent encore à faire leurs preuves. Enfin, aucune donnée ne permet de soutenir les bénéfices potentiels apportés par les laits enrichis en symbiotiques ou en ferments lactiques.



**P. TOUNIAN**

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Depuis de nombreuses années, les industriels des préparations infantiles enrichissent leurs produits avec des ingrédients dans l'objectif de leur conférer de nouvelles propriétés bénéfiques aux nourrissons. Dans la majorité des cas, cet enrichissement concerne des éléments présents, sous la même forme ou pas, dans le lait de mère, avec toujours la même idée de s'approcher au plus près de cet aliment-étalon. Si une telle volonté est louable, il semble légitime de s'interroger sur l'intérêt réel de ces ajouts pour la santé de l'enfant.

L'objectif de cet article sera d'analyser l'intérêt des enrichissements en probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, ferments lactiques, oligosaccharides du lait humain (HMO pour *human milk oligosaccharides*) et lactoferrine.

### ■ Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes vivants produisant un effet

bénéfique pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate. Bien que le lait de mère ne soit pas stérile, ce ne sont pas exactement les microorganismes qu'on y trouve qui sont ajoutés dans les préparations infantiles.

On notera qu'il s'agit d'une prouesse technique d'enrichir les laits avec une bactérie qui reste vivante à l'état latent dans la poudre et parvient à coloniser le tube digestif en résistant au pH acide gastrique après ingestion du lait reconstitué. C'est probablement pour cette raison que peu d'industriels parviennent à ajouter des probiotiques dans leurs préparations (Guigoz, Lactalis, Sodilac).

La dernière méta-analyse des effets des laits avec probiotiques publiée en 2017 [1] a mis à jour la précédente effectuée par la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) en 2011 [2]. Elle a colligé 20 études contrôlées et randomisées (jusqu'en septembre 2016).

## I Revues générales

Les auteurs retiennent la réduction du risque de diarrhée infectieuse (*Bifidobacterium lactis Bb12*, *Lactobacillus reuteri ATCC55713*, *Lactobacillus salivarius CEC5713*) et d'épisodes respiratoires (*Lactobacillus salivarius CEC5713*), la diminution des coliques (*Bifidobacterium lactis Bb12* + *Streptococcus thermophilus*), l'augmentation de la fréquence des selles (*Lactobacillus rhamnosus GG*), et la réduction des régurgitations (*Lactobacillus reuteri DSM17938*) comme étant des propriétés ayant démontré leur efficacité. Ces bénéfices rapportés ne concernent pas tous les probiotiques mais uniquement ceux mentionnés, tous étant inclus dans une formule infantile. Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été rapporté.

La conclusion des auteurs de cette revue est prudente dans la mesure où ils estiment qu'il n'existe pas suffisamment de données robustes pour recommander l'utilisation courante de ces laits enrichis en probiotiques. Il nous semble cependant possible de prescrire l'un d'entre eux dans l'indication que l'industriel lui attribue, à condition qu'une étude sérieuse en ait clairement démontré l'intérêt. La prévention des infections digestives en collectivités nous semble être l'une des indications les plus solides.

On rappellera qu'il n'est pas possible d'extrapoler ni les propriétés d'un lait avec probiotiques à un autre produit similaire qui n'a pas fait la preuve de son efficacité, ni les effets d'un probiotique étudié seul (c'est-à-dire non incorporé dans une préparation infantile) à un lait qui le contiendrait.

### ■ Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances non digestibles induisant un effet bénéfique pour l'hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de populations bactériennes de la flore colique habituelle.

Les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS) et les oligosaccharides acides (AOS) sont les principaux prébiotiques utilisés dans les formules infantiles. Le lait humain contient des oligosaccharides, mais ils sont différents de ceux mentionnés précédemment.

Les préparations infantiles enrichies en prébiotiques sont bien plus nombreuses que celles contenant des probiotiques, donnant presque l'impression que l'ajout de prébiotiques est devenu la règle dès qu'une nouvelle formule arrive sur le marché ou qu'un industriel modifie simplement la composition d'une de ses préparations infantiles.

La plus récente des méta-analyses étudiant l'intérêt des laits enrichis en prébiotiques a été publiée en 2018 [3], elle a également remis à jour la précédente de l'ESPGHAN [2]. Elle a réuni 41 études contrôlées et randomisées (jusqu'en mars 2017).

Les auteurs retiennent les propriétés suivantes pour ces préparations enrichies en prébiotiques : augmentation de la fréquence et ramollissement des selles (mais pas d'efficacité démontrée dans le traitement de la constipation) pour un grand nombre de laits étudiés quels que soient les prébiotiques qu'ils contenaient, réduction du risque de survenue de manifestations allergiques (un lait avec FOS/GOS [4]) et d'eczéma (un lait avec FOS/GOS/AOS [5]), diminution du risque d'infections digestives et plus rarement respiratoires (laits avec FOS/GOS/AOS), mais cette dernière propriété est jugée discutable en raison des méthodologies employées.

Il est important de préciser qu'en dehors des quelques propriétés précédemment mentionnées, la majorité des études analysées n'ont montré aucun effet bénéfique significatif entre le lait enrichi en prébiotiques testé et le lait témoin. Comme pour les probiotiques, aucun effet indésirable notoire n'a été rapporté.

Les auteurs concluent que ces données ne permettent pas de recommander de manière courante les laits enrichis en prébiotiques, mais que les effets bénéfiques démontrés pour certains d'entre eux méritent d'être pris en considération, notamment le ramollissement des selles qui peut être utile chez certains nourrissons.

Nous partageons cette conclusion en y ajoutant les rares laits qui semblent efficaces dans la prévention de l'allergie, mais une nouvelle fois, seules les formules enrichies en prébiotiques ayant démontré l'effet qu'elles allèguent doivent être prescrites, sans extrapoler aux autres laits, même s'ils contiennent les mêmes prébiotiques.

### ■ Symbiotiques

Les formules enrichies en symbiotiques contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques. Il n'y a pas de méta-analyse récente évaluant l'intérêt des laits avec symbiotiques, la dernière date de 2012 et ne répertorie que 3 travaux [6]. Les travaux contrôlés et randomisés disponibles sont très disparates et ont tous comme principal objectif d'étudier la tolérance de ces formules. On trouve ainsi à la fois des préparations standards ou des formules à base d'acides aminés enrichies en symbiotiques comparées soit à une formule équivalente sans probiotiques ni prébiotiques, soit un lait enrichi en probiotiques ou en prébiotiques seuls.

De manière unanime, toutes les études montrent que la tolérance des préparations enrichies en symbiotiques est comparable à celle du lait témoin et qu'elles entraînent une croissance également identique. Bien qu'il s'agisse à chaque fois d'objectifs secondaires, une tendance à augmenter la fréquence des selles [6, 7] et une autre encore plus discutable à diminuer l'incidence des infections respiratoires [8] ont été rapportées.

En conclusion, il n'existe à ce jour aucune donnée solide pour recommander la prescription de formules enrichies en symbiotiques.

## ■ Ferments lactiques

Certaines formules sont fermentées lors de leur fabrication avec des bactéries produisant de l'acide lactique à partir du lactose des laits. Le produit fini ne contient plus de bactéries vivantes, mais bénéficient des effets de la fermentation (digestion partielle du lactose et des protéines) et des résidus cellulaires des bactéries utilisées pour le processus.

La méta-analyse la plus récente a analysé les 5 études contrôlées et randomisées publiées jusqu'en mars 2015 [9]. Parmi ces rares travaux, seuls 2 ont prétendu dégager des effets bénéfiques pour la préparation étudiée qui était la même (lait fermenté par *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus*). Le premier visait à réduire l'incidence et la sévérité des diarrhées infectieuses [10] et le second la fréquence et l'intensité des signes d'inconfort digestif [11]. Même si dans les deux cas les auteurs ont tenté de dégager quelques effets soutenant leur hypothèse de travail, l'analyse précise des données montre que ce n'était pas le cas.

Comme le font les auteurs de la revue générale, nous pouvons conclure que les études réalisées jusqu'à maintenant ne permettent pas de cibler une indication particulière pour la prescription des formules avec ferments lactiques, même si des effets bénéfiques sont parfois rapportés en pratique clinique.

## ■ Oligosaccharides du lait humain (HMO)

Le lait humain contient 200 différents oligosaccharides qui représentent le 3<sup>e</sup> composant le plus abondant après le lactose et les lipides (10-15 g/L).

Les HMO ont surtout une action au niveau intestinal, mais une petite proportion est absorbée et pourrait ainsi expliquer certains effets systémiques.

Deux industriels (Nestlé et Abbott) sont parvenus à synthétiser les 2 plus abondants HMO, le 2'-fucosyllactose (les 2) et le lacto-N-néotétraose (Nestlé seulement). En France, seules les formules de Nestlé sont disponibles.

Deux revues récentes ont analysé les données disponibles sur les laits enrichis en HMO [12, 13]. On notera que l'un des papiers est soutenu par Nestlé [12] et l'autre par Abbott [13], ce qui n'est en rien une entrave à leur qualité scientifique, même si le second se limite aux laits enrichis en 2'-fucosyllactose seul.

Les études *in vitro* et chez l'animal ont clairement mis en exergue les nombreux bénéfices des HMO. Ils stimulent la multiplication des bifidobactéries bénéfiques du microbiote intestinal du nourrisson, ont des effets antimicrobiens en entrant en compétition avec les récepteurs entérocytaires des virus et des bactéries, modulent les réponses entérocytaires lors des stimulations antigéniques, favorisent le développement du système immunitaire intestinal, promeuvent le développement neurologique par l'intermédiaire des métabolites produits à partir des HMO et améliorent l'adaptation intestinale après résection [12, 13].

Les premiers travaux cliniques réalisés ont avant tout cherché à vérifier la bonne tolérance des préparations enrichies en HMO en les comparant à un lait standard sans HMO. La croissance était identique dans les 2 groupes et les laits avec HMO n'entraînaient pas davantage de troubles digestifs (flatulences, régurgitations, vomissements), mais certains ramollissaient les selles [12, 13]. Les mêmes études ont également rapporté une moindre concentration des cytokines inflammatoires plasmatiques et une modification du microbiote intestinal se rapprochant de celui des enfants allaités.

Si tous les travaux mentionnés précédemment sont encourageants, aucune étude n'a encore été réalisée avec comme objectif principal de démontrer un bénéfice clinique aux laits avec HMO. Des effets favorables ont néanmoins été rapportés dans un seul des travaux publiés, mais il s'agissait d'objectifs secondaires. Il a trouvé significativement moins de bronchites et moins d'utilisation d'anti-pyrétiques et d'antibiotiques dans le groupe recevant le lait avec HMO [14]. Un autre travail pas encore publié a également mis en évidence moins de prescriptions d'antibiotiques [12]. Enfin, une réduction des troubles mineurs (gaz, pleurs, irritabilité, régurgitations) et des infections respiratoires a aussi été rapportée dans des données également non publiées [13].

En conclusion, les préparations enrichies en HMO sont bien tolérées et semblent apporter des bénéfices, notamment en matière de prévention des infections. Il n'existe cependant pas encore d'étude clinique fiable pour soutenir leur prescription dans une indication précise.

## ■ Lactoferrine

La lactoferrine est une protéine soluble du lait présente à une concentration de 2 g/L dans le lait humain. Elle résiste partiellement à la digestion chez le nourrisson pour ainsi exercer son action tout le long du tube digestif. Initialement connue pour ses capacités à favoriser l'absorption du fer du lait de mère, les études effectuées *in vitro* et chez l'animal ont mis en évidence d'autres propriétés intéressantes.

Son activité bactériostatique et immunomodulatrice lui confère une action antimicrobienne, elle diminue également la production de cytokines inflammatoires et a une influence sur la prolifération et la différenciation des entérocytes [15, 16]. La lactoferrine du lait de vache a une structure moléculaire proche de celle du lait

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Certains laits enrichis en probiotiques ou prébiotiques ayant fait la preuve de leur efficacité apportent un bénéfice pour la santé des nourrissons.
- Les formules enrichies en lactoferrine semblent avoir un intérêt dans la prévention des infections sévères du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance.
- Les préparations enrichies en oligosaccharides du lait humain n'ont pas encore démontré leur intérêt clinique.
- Aucune donnée objective ne soutient l'intérêt des laits enrichis en symbiotiques ou en ferments lactiques.

de mère et partage ainsi les mêmes propriétés. Cependant, dans la mesure où la concentration de la lactoferrine bovine est 20 fois inférieure (0,1 g/L) à celle de son équivalente humaine, les préparations infantiles sont très pauvres en lactoferrine.

Deux industriels (Modilac et Mead Johnson) ont décidé d'ajouter de la lactoferrine dans certaines de leurs préparations infantiles. En France, seules les formules de Modilac sont en vente.

Les études cliniques contrôlées et randomisées visant à évaluer l'intérêt de la lactoferrine sont relativement nombreuses, mais la grande majorité d'entre elles n'ont pas comparé un lait enrichi en lactoferrine à un lait non enrichi, mais une supplémentation en lactoferrine vs un placebo. Les résultats de ces travaux cliniques sont particulièrement probants chez le prématuré et le nouveau-né de faible poids de naissance. Tous ont été réalisés en comparant la lactoferrine administrée en supplémentation à un placebo. Les deux méta-analyses les plus récentes aboutissent à la même conclusion [17, 18].

La première, publiée en 2017, a analysé 6 études [17]. Les auteurs concluent que la supplémentation en lactoferrine réduit de 41 % le risque de sepsis tardif et de 60 % celui d'entérococolite nécrosante

de stade II et III. Ils précisent également que l'adjonction de probiotiques à la lactoferrine réduit encore plus ces mêmes risques pour atteindre respectivement 73 % et 96 %. Ils notent enfin qu'aucun effet indésirable notable n'est à déplorer.

La seconde, publiée en 2018, porte sur 9 études impliquant au total 1834 patients [18]. Les auteurs concluent qu'une supplémentation en lactoferrine réduit de 53 % l'incidence des sepsis tardifs objectivés par une culture bactérienne et celle des infections nosocomiales. Ils ajoutent qu'elle raccourcit le délai de la tolérance d'une nutrition entérale exclusive (et donc du sevrage de la nutrition parentérale) et la durée d'hospitalisation. Là encore, aucun effet indésirable notable n'a été rapporté.

Les travaux sont beaucoup moins nombreux chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons. Un premier travail a comparé 26 nourrissons recevant une formule enrichie en lactoferrine à 26 autres alimentés avec une formule non enrichie pendant 12 mois [19]. Le groupe nourri avec le lait supplémenté avait 3 fois moins d'épisodes respiratoires et un hémocrite significativement supérieur au groupe témoin.

Une autre étude plus récente a randomisé 555 enfants péruviens âgés de 12 à

18 mois pour recevoir une supplémentation en lactoferrine (n = 277) ou un placebo (n = 278) [20]. L'incidence des diarrhées infectieuses au cours des 6 mois de supplémentation était identique dans les 2 groupes mais la sévérité des épisodes était significativement moins importante dans le groupe supplémenté.

En conclusion, bien que la grande majorité des études réalisées n'aient pas été effectuées avec des formules enrichies en lactoferrine mais une supplémentation, l'intérêt de la lactoferrine dans la prévention des infections sévères et des entérocolites nécrosantes du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance est particulièrement solide. Il devra être confirmé en utilisant des préparations pour prématurés enrichies en lactoferrine. Les données sont en revanche encore insuffisantes pour attribuer aux formules enrichies en lactoferrine un effet préventif sur les infections respiratoires et digestives des nourrissons, mais les rares travaux disponibles sont encourageants.

### Conclusion

Bien que l'enrichissement en différents ingrédients des formules infantiles soit devenu très fréquent, les réels bénéfices de ces ajouts tardent à être objectivés. L'intérêt de certains laits enrichis en probiotiques dans la prévention des infections, notamment digestives, et celui de formules enrichies en prébiotiques dans le ramollissement des selles ou la réduction de l'incidence de l'eczéma peuvent être retenus, à condition de choisir une préparation qui a fait la preuve de son efficacité. L'enrichissement des formules en lactoferrine semble particulièrement prometteur pour prévenir les risques infectieux des prématurés et des nouveau-nés de faible poids de naissance, voire des nourrissons.

Les laits enrichis en HMO doivent encore faire leurs preuves, là encore une prévention des infections paraît envisa-

geable. Enfin, aucune donnée fiable ne permet encore de soutenir l'intérêt des formules avec symbiotiques ou ferments lactiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- SKÓRKA A, PIESCIK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al.* To add or not to add probiotics to infant formulae? An updated systematic review. *Benef Microbes*, 2017;8:717-725.
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011;52:238-250.
- SKÓRKA A, PIESCIK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al.* Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*, 2018;119:810-825.
- IVAKHNENKO OS, NYANKOVSKYY SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatrics Polska*, 2013;88:398-404.
- GRÜBER C, VAN STUIJVENBERG M, MOSCA F *et al.* Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoreactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:791-797.
- MUGAMBI MN, MUSEKIWA A, LOMBARD M *et al.* Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*, 2012;11:81.
- HARVEY BM, LANGFORD JE, HARTHOORN LF *et al.* Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res*, 2014;75:343-351.
- SZAJEWSKA H, RUSZCZYŃSKI M, SZYMAŃSKI H *et al.* Effects of infant formula supplemented with prebiotics compared with synbiotics on growth up to the age of 12 mo: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*, 2017;81:752-758.
- SZAJEWSKA H, SKÓRKA A, PIESCIK-LECH M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr*, 2015;174:1413-1420.
- THIBAUT H, AUBERT-JACQUIN C, GOULET O. Effects of long term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004;39:147-152.
- ROY P, AUBERT-JACQUIN C, AVART C *et al.* Intérêt d'une formule infantile épaissie avec activité lactasique dans la prise en charge des troubles digestifs bénins du nourrisson. *Arch Pediatr*, 2004;11:1546-1554.
- VANDENPLAS Y, BERGER B, CARNIELLI VP *et al.* Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) in infant formula. *Nutrients*, 2018;10.pii:E1161.
- REVERRI EJ, DEVITT AA, KAJZER JA *et al.* Review of the clinical experiences of feeding infants formula containing the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose. *Nutrients*, 2018;10.pii:E1346.
- Puccio G, ALLIET P, CAJAZZO C *et al.* Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:624-631.
- DEMMELMAIR H, PRELL C, TIMBY N *et al.* Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants. *Nutrients*, 2017;9.pii: E817.
- MANZONI P. Clinical benefits of lactoferrin for infants and children. *J Pediatr*, 2016;173S:S43-S52.
- PAMMI M, SURESH G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD007137.
- HE Y, CAO L, YU J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A Prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018;97:e11976.
- KING JC, CUMMINGS GE, GUO N *et al.* A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007;44:245-251.
- OCHOA TJ, CHEA-WOO E, BAIOCCHI N *et al.* Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. *J Pediatr*, 2013;162:349-356.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Carrefour, CNIEL, Danone/Blédina, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, PédAct et Sodilac.

## I Revues générales

# Les applications pour téléphones mobiles au cours des maladies chroniques : de la rhinite à d'autres affections allergiques

**RÉSUMÉ :** Depuis quelques années, les nouvelles technologies se sont multipliées pour aider les patients à mieux gérer les symptômes de leurs maladies chroniques. En prenant d'abord l'exemple de la rhinite allergique nous pouvons mesurer l'importance de ce phénomène, sa diffusion à de nombreuses pathologies, et tenter d'en évaluer les conséquences possibles.

Un recul plus important est nécessaire pour estimer la place des applications pour smartphones dans la prise en charge des maladies chroniques, en particulier pour l'asthme et les allergies. L'analyse de la littérature montre que le principal intérêt de ces applications est du domaine de l'éducation thérapeutique. Il faut privilégier celles conçues avec l'aide des médecins, en collaboration avec les patients.



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

Depuis quelques années, les nouvelles technologies se sont multipliées pour aider les patients à mieux gérer les symptômes de leurs maladies chroniques. L'un des premiers outils de prédiction des épidémies de grippe, Google Flu [1], avait été envisagé pour mettre à profit les moteurs de recherche et les flux des réseaux sociaux sur la grippe, en pensant qu'ils seraient plus souples que les systèmes traditionnels de surveillance des épidémies et des maladies contagieuses (comme les Réseaux Sentinelles gérés par Santé publique France). Mais le Big Data n'a pas supplanté les méthodes de surveillance épidémiologiques classiques de la grippe, et son exploitation s'est trompée pour prédire l'épidémie de grippe [2]. En 2015, Google a donc arrêté de prévoir (mal) les épidémies de grippe qui étaient largement surestimées [3].

Dans le même ordre d'idées, Google a mis au point un outil de surveillance

–Google Trends– ayant pour objectif de prédire, entre autres, l'épidémiologie de la rhinite allergique aux États-Unis. Une étude de Kang *et al.* [4] a montré une saisonnalité répétitive avec un pic de fin avril à début mai et un second pic en septembre. Ces données étaient corrélées avec les questions posées sur les comptes polliniques, les antihistaminiques (loratadine et cétirizine), les ventes d'antihistaminiques sans prescription, les pages consultées sur ces médicaments, et même les comptes de 21 pollens dans l'atmosphère des États-Unis ( $p < 0,001$ ) [4].

Toutefois, s'agissant des pollens, Bousquet *et al.* [5, 6] ont montré que la terminologie influençait les résultats des recherches en raison du manque d'uniformité dans 15 pays d'Europe pour dénommer certains pollens (par exemple *ragweed* pour *Ambrosia*), ainsi que des termes comme "pollens" et "allergie".

Avec la diffusion mondiale des smartphones, diverses applications (apps) se sont multipliées. En prenant d'abord l'exemple de la rhinite allergique, nous pouvons mesurer l'importance de ce phénomène, sa diffusion à de nombreuses pathologies, et tenter d'en évaluer les conséquences possibles.

## ■ Rhinites allergiques et apps

En 2015-2016, Bousquet *et al.* [7, 8] ont développé MASK-rhinite (*Mobile Airways Sentinel Network*) pour la gestion de la rhinite allergique et de ses nombreuses morbidités. En substance, il s'agit "d'un outil de technologie de l'information et des communications (TIC) centré sur le patient"<sup>1</sup> et qui "suit les bonnes pratiques médicales pour les maladies chroniques, et les recommandations proposées par l'Union européenne" [9]. Une app gratuite pour smartphones Allergy Diary<sup>2</sup> a été lancée dans 23 pays (UE, Argentine, Australie, Canada, Brésil, Mexique, Turquie, Suisse) en 16 langues. À la fin de l'année 2017, il y avait plus de 17 000 utilisateurs [3].

Les données sont enregistrées sous la forme d'une échelle visuelle analogique avec laquelle le patient peut évaluer ses symptômes de rhinite, de conjonctivite, le contrôle d'un asthme (dont on sait qu'il est très fréquemment associé à la rhinite), et même sa productivité au travail ! L'app comporte également les différents traitements de la rhinite allergique, y compris l'immunothérapie allergénique (ITA). Grâce à des questionnaires, cette app permet également de distinguer les principaux types de rhinite. Des études cliniques ont permis de vérifier que la perte de productivité au travail était fortement associée à un mauvais contrôle de la rhinite, de la conjonctivite et de l'asthme [9, 10].

Les patients peuvent ainsi colliger quotidiennement leurs symptômes et les effets du traitement (y compris ceux de l'ITA) comme certains le faisaient naguère, avant la formidable diffusion des smartphones, sur des carnets de surveillance en papier. Mais chacun sait que les patients étaient plutôt peu nombreux à tenir ces "carnets de bord du Monde ancien" (sauf les carnets de désensibilisation bien remplis par la plupart des médecins).

Il est donc permis de penser que les patients, portés par la vague des smartphones, surveilleront mieux leur affection en utilisant ces fonctionnalités nouvelles. Mais nul doute que la concurrence des apps ludiques et autres sera rude ! Néanmoins, les patients pourront imprimer une fiche, au rythme qu'ils souhaitent, et l'envoyer à leur médecin en fichier joint depuis leur ordinateur [9]. Pour l'app MASK, les retombées possibles concernent la pratique médicale, l'accès du patient à une plus grande autonomie et même, pour le futur, l'enregistrement et le remboursement des traitements !

Une autre app, appelée POLLAR pour *Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis*, a pour objectifs d'étudier les liens entre la rhinite allergique, l'asthme, les allergènes et les polluants de l'air extérieur [11]. POLLAR aura pour impacts :

- de proposer de nouvelles voies de soins intégrant la pollution, le sommeil et l'alphabétisation des patients ;
- d'étudier les conséquences de la pollution sur le sommeil et sur les maladies chroniques fréquentes ;
- d'améliorer la productivité du travail ;
- de proposer la base d'un réseau sentinelle au niveau de l'Union européenne pour la pollution et les allergies ;
- d'évaluer les implications sociétales de l'interaction avec MASK-rhinite.

Globalement, Zhou *et al.* [12] ont identifié 72 apps liées à la rhinite allergique. 54 étaient uniques (Apple ou Google), et 18 existaient sur les deux systèmes d'exploitation. 40 apps (55,5 %) étaient disponibles dans l'App Store d'Apple et 32 apps (44,4 %) sur Google Play. Les apps appartenaient aux catégories suivantes : éducation des patients (18 ; 25 %), journaux (15 ; 20,8 %), suivi des symptômes (14 ; 19,4 %), pratique clinique/privée (13 ; 18,1 %), prévision de l'exposition pollinique (7 ; 9,7 %), formation médicale (4 ; 5,6 %) ou autres (1 ; 1,4 %). La majorité des apps étaient gratuites (67 ; 93,1 %). Le prix des apps payantes allait de 1,47 à 4,99 dollars. Les apps examinées par ces auteurs ont obtenu une note moyenne de 3,9/5.

À noter que les médecins n'ont participé qu'au développement de 37 apps (51,4 %), soit seulement une sur deux [12] !

## ■ Autres maladies allergiques et apps

Une recherche sur PubMed avec "app, smartphone and allergy" fournit une vingtaine de références : les apps pour mobiles sont utilisées en asthmologie en particulier pour la gestion de l'asthme de l'enfant et de l'adolescent, pour le diagnostic de l'asthme pollinique, pour se familiariser avec les techniques d'injection d'adrénaline à l'aide des stylos auto-injecteurs, en allergologie oculaire, etc.

### 1. Asthme

Hollenbach *et al.* [13] ont voulu savoir quelles étaient les attentes des médecins de soins primaires et celles des pneumologues concernant les apps pour smartphones dédiées à l'asthme chez les enfants. La question était de savoir s'ils pensaient qu'elles pouvaient améliorer la prise en charge des patients.

Pour cela, les auteurs ont recruté des participants dans 3 centres urbains de

<sup>1</sup> C'est la moindre des choses !

<sup>2</sup> <https://itunes.apple.com/fr/app/allergy-diary-by-macvia-aria/id983596216?mt=8> (consulté le 14 octobre 2018).

## I Revues générales

soins primaires et dans un cabinet de pneumologie de juillet à septembre 2015 à Hartford (Connecticut). 41 ont participé à quatre groupes de discussion qui comportait une démonstration de la technologie. Les participants ont été interrogés à l'aide de questions ouvertes sur le type, la fréquence et le format des informations délivrées aux patients entre les visites. Ces participants, âgés en moyenne de 49 ans ( $\pm 13,7$  ans) étaient des cliniciens agréés par le conseil d'administration et pratiquaient la médecine en moyenne depuis 19 ans ( $\pm 14$  ans).

Les cliniciens souhaitaient des informations sur l'adhésion aux traitements par inhalation et les techniques d'inhalation. Ils souhaitaient ces informations au moment des visites programmées à la clinique, mais également entre les visites sous forme d'alertes pour éviter le recours excessif aux traitements de secours. Les pneumologues ont apprécié les informations fournies par le spiromètre mobile sur la fonction respiratoire entre les visites.

Les pédiatres ne partageaient pas ce point de vue. Des préoccupations concernant l'exactitude des données ont été soulevées en raison de l'accès aux smartphones (75 % de la population aux USA en possède) et la protection des informations de santé.

Entre 2011 et 2015, le nombre des apps pour asthme a plus que doublé, passant de 93 à 191, malgré le retrait de 25 % de celles qui existaient au début [14]. Les apps les plus récentes ne sont pas plus susceptibles que celles de 2011 d'inclure des informations complètes, telles que l'utilisation de plans d'action, ou de donner des conseils cohérents avec des éléments de preuve. Seulement 13 % ( $n = 19/147$ ) de toutes les apps et 39 % ( $n = 9/23$ ) de celles qui étaient destinées à gérer l'asthme aigu ont recommandé des procédures de soins assurés par les patients eux-mêmes, mais non étayées par des preuves [14].

Malgré l'augmentation du nombre des apps utilisant des compétences spécifiques, telles que la gestion de l'asthme aigu ( $n = 12$  à 23) et la technique d'inhalation ( $n = 2$  à 12), la proportion de celles qui correspondaient aux directives était faible (17 %,  $n = 4/23$ ), ainsi que les instructions sur le maniement des inhalateurs (25 %,  $n = 3/12$ ) [14]. Pour les auteurs, la plupart des apps ne fournissent que des informations basiques sur l'asthme ou des fonctions simples de journal. Ainsi se trouve posée l'utilité des apps "dans un environnement dominé par des applications et des outils d'information génériques de qualité médiocre, qui ne respectent pas les pratiques médicales acceptées" [14].

Les apps peuvent contribuer efficacement à la surveillance de la plupart des maladies chroniques, en particulier de l'asthme. Dans l'étude de Rudin *et al.* [15], une app combine de manière itérative les principes de recherche qualitative, de conception centrée sur l'utilisateur et de "gamification"<sup>3</sup> pour comprendre les besoins des patients et des prestataires, développer et affiner les composants d'intervention, développer des prototypes et créer une app utilisable pour intégrer des flux de travaux cliniques.

Les auteurs ont effectué 19 séances individuelles de conception avec 9 patients adultes et 7 cliniciens d'un centre médical universitaire, et ont identifié 4 composantes essentielles de l'intervention :  
 – invitation : les patients sont invités par leur médecin ;  
 – vérification des symptômes : les patients reçoivent via l'application des questionnaires hebdomadaires à 5 éléments avec un délai de réponse de 48 h. En fonction des symptômes, les patients peuvent avoir la possibilité de demander un appel à une infirmière ou d'en recevoir automatiquement un ;

– examen des patients : dans l'application, les patients peuvent visualiser graphiquement leurs données auto-déclarées ;  
 – visite en personne : les médecins ont accès aux symptômes signalés par le patient dans le dossier de santé électronique et ils peuvent les consulter avant les visites en personne [15].

Dans l'ensemble, les fonctionnalités des apps pour asthme sont relativement réduites mais cette dernière app, élaborée grâce à la collaboration de médecin et de patients, a permis d'identifier des caractéristiques spécifiques d'adoption et d'engagement répondant aux besoins des utilisateurs soucieux de bien surveiller les symptômes de l'asthme, débouchant sur des interventions systématiques [15].

### 2. Autres apps en allergologie en dehors de la rhinite allergique et de l'asthme

#### >>> Aide à l'injection d'adrénaline

L'anaphylaxie est une affection allergique de plus en plus fréquente, mettant en jeu le pronostic vital. Elle nécessite que les personnes anaphylactiques et leurs soignants soient formés à la prévention de l'exposition aux allergènes déclenchants et à l'administration d'adrénaline à l'aide de stylo auto-injecteurs.

Si l'administration rapide et correcte d'adrénaline est essentielle dans la gestion de l'anaphylaxie, malheureusement, malgré de nombreuses recommandations précises, beaucoup de personnes (patients et aussi médecins) ne savent pas utiliser les auto-injecteurs, ne les utilisent pas ou les utilisent de façon incorrecte. Cela est partiellement dû à des lacunes dans la formation et à l'absence de système encourageant une pratique parfaite avec retour d'informations.

<sup>3</sup> La gamification (anglicisme pour ludification) est l'utilisation des mécanismes du jeu dans d'autres domaines, en particulier des sites web, des situations d'apprentissage, des situations de travail ou des réseaux sociaux. Voir : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ludification> (consulté le 15 octobre 2018).

AllergiSense est une app pour smartphone et un système de détection de la gestion de l'anaphylaxie [16]. Une étude randomisée, contrôlée, pré-post formation à l'injection AllergiSense, associée à des outils de rétroaction, a été effectuée avec des personnels de santé. Les participants dont la formation a été complétée par un retour d'informations ont réalisé des injections de bien meilleure façon que les témoins : 90,5 % d'injections correctes contre seulement 28,6 % dans le groupe témoin. Ces derniers ne disposaient que d'instructions écrites sur un support papier [16].

### >>> Allergie oculaire et cosmétiques

Les réactions immunitaires indésirables aux produits cosmétiques sont le plus souvent le résultat d'une sensibilisation aux conservateurs, aux parfums et aux colorants utilisés dans ces produits.

Des métaux tels que le nickel, le cobalt, le chrome et le plomb sont utilisés dans des produits comme les fards à paupières et les crayons pour les yeux ainsi que dans les ensembles de maquillage pour jouer en quantités supérieures à la quantité recommandée de 1 ppm. Les produits cosmétiques constituent la majorité des dermatites de contact induites par les parfums.

L'ACDS (*American Contact Dermatitis Society*) a développé récemment une application gratuite pour smartphone qui permettrait aux patients de mieux utiliser les données de leurs tests cutanés lors de leurs achats de produits cosmétiques [17].

Malgré des progrès significatifs dans la compréhension de ces réactions, des recherches supplémentaires seront nécessaires pour élucider les mécanismes à l'origine de ces réactions et apporter ces connaissances au chevet du patient, afin d'améliorer les soins des patients présentant des allergies potentiellement liées aux cosmétiques : cette app pourrait y contribuer [17].

Dans une étude, Bennike *et al.* [18] ont identifié des allergènes de contact parmi 5 588 produits cosmétiques grâce à l'utilisation d'une nouvelle app pour smartphone permettant d'identifier 26 fragrances (ou substances parfumantes). Entre décembre 2015 et octobre 2016, les produits étudiés ont été vérifiés conformément à la nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques (INCI), afin de détecter la présence de 26 substances parfumantes ou la mention "parfums/fragrances/arômes". Les principales catégories de produits étudiés étaient les "crèmes, lotions et huiles" (n = 1 192), les "shampooings et les revitalisants" (n = 968) et les "déodorants" (n = 632).

Parmi les produits cosmétiques étiquetés comme contenant au moins un des 26 parfums, 85,5 % et 73,9 % en contenaient respectivement au moins 2 et au moins 3 [18]. Le linalol (49,5 %) et le limonène (48,5 %) ont été étiquetés le plus souvent parmi tous les produits étudiés. De l'hydroxyisohexyl-3-cyclohexène carboxaldéhyde (HICC/Lyral) a été trouvé dans 13,5 % des déodorants. 6 des 26 substances parfumantes étaient étiquetées sur moins de 1 % de tous les produits, y compris les extraits naturels d'*Evernia furfuracea* (mousse d'arbre) et d'*Evernia prunastri* (mousse de chêne).

Globalement, 329 produits (5,9 %) contenaient une ou plusieurs des 26 substances parfumantes étiquetées, mais ne contenaient pas de "parfums/fragrances/arômes".

Les consommateurs sont largement exposés à des allergènes de contact de substances parfumantes bien connues, souvent multiples, par le biais de divers produits cosmétiques d'usage quotidien. Plusieurs substances parfumantes qui sont des causes courantes d'allergie de contact ont rarement été étiquetées dans ce grand échantillonnage de produits cosmétiques, et c'est là l'un des enseignements importants de cette app [18].

## ■ Commentaires et conclusion

En dehors des allergies et de l'asthme, des apps pour smartphones existent pour les maladies cardio-vasculaires (en particulier les affections coronariennes et l'hypertension artérielle), les néphropathies, les dyslipidémies, le diabète, les maladies rhumatismales, les bronchopneumopathies chroniques obstructives, etc. Il existe aussi de nombreuses apps pour évaluer l'activité physique.

Les études ont montré que les apps sur smartphones étaient des outils totalement ou, au moins, partiellement efficaces pour aider à gérer certaines maladies chroniques [19]. Avec ces aides, les patients atteints d'affections de longue durée :

- sont convaincus que leurs maladies sont étroitement surveillées ;
- participent plus efficacement à la gestion de leur santé ;
- estiment qu'ils n'ont pas été oubliés par leurs médecins et sont pris en charge même en dehors des hôpitaux ou des cliniques [19].

Toutefois, comme le rappellent Huckvale *et al.* [14], entre 2011 et 2015 le nombre des apps pour asthme a plus que doublé, passant de 93 à 191, malgré le retrait de 25 % de celles qui existaient déjà. Les mêmes auteurs s'interrogent sur l'utilité des apps "dans un environnement dominé par des apps et des outils d'information de qualité douteuse, qui ne respectent pas les pratiques médicales acceptées" [14].

Un recul plus important est donc nécessaire pour estimer la place des apps pour smartphones dans la prise en charge des maladies chroniques, en particulier celles de l'asthme et des allergies. L'analyse de la littérature montre que leur principal intérêt est du domaine de l'éducation thérapeutique. Il faut privilégier les apps conçues avec l'aide des médecins en collaboration avec les patients, comme dans l'étude de Rudin *et al.* [15].

Enfin, il existe des professionnels qui considèrent certaines de ces apps comme

## I Revues générales

des gadgets, il ne faudrait pas que leur utilisation dispense les médecins (et les patients) de ce qui doit rester la base de la pratique médicale : l'interrogatoire et l'examen clinique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.google.org/flutrends/about/> (consulté le 13 octobre 2018).
2. <https://www.usine-digitale.fr/article/quand-les-big-data-de-google-se-trompent-pour-predire-l-epidemie-de-grippe.N249225> (consulté le 13 octobre 2018).
3. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/e-sante/google-arrete-de-prevoir-mal-les-epidemies-de-grippe\\_18748](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/e-sante/google-arrete-de-prevoir-mal-les-epidemies-de-grippe_18748) (consulté le 13 octobre 2018).
4. KANG MG, SONG WJ, CHOI S *et al.* Google unveils a glimpse of allergic rhinitis in the real world. *Allergy*, 2015;70:124-128.
5. BOUSQUET J, AGACHE I, BERGER U *et al.* Differences in reporting the ragweed pollen season using Google Trends across 15 countries. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018;176:181-188.
6. BOUSQUET J, AGACHE I, ANTO JM *et al.* Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries. *Allergy*, 2017;72:1261-1266.
7. CINGI C, GEVAERT P, MÖSGES R *et al.* Multimorbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Task Force report. *Clin Transl Allergy*, 2017;7:17.
8. BOUSQUET J, SCHUNEMANN HJ, FONSECA J *et al.* MACVIA-ARIA sentinel network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guidelines implementation. *Allergy*, 2015;70:1372-1392.
9. BOUSQUET J, ANNESI-MAESANO I, ARNAVIELHE S *et al.* Place des nouvelles technologies dans la prise en charge des patients allergiques. *Rev Fr Allergol*, 2018;58:383-385.
10. CAIMMI D, BAIZ N, TANNO LK *et al.* Validation of the MASK-rhinitid visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy*, 2017;47:1526-1533.
11. BOUSQUET J, ANTO JM, ANNESI-MAESANO I *et al.* POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy*, 2018;8:36.
12. ZHOU AH, PATEL VR, BAREDES S *et al.* Mobile applications for allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018;127:836-840.

## POINTS FORTS

- En 2018, on dénombrait 72 applications liées à la rhinite allergique. La note donnée par les analystes était de 3,9/5.
- Entre 2011 et 2015, le nombre des apps pour asthme a plus que doublé, passant de 93 à 191, malgré le retrait de 25 % de celles qui existaient au début.
- Malgré l'augmentation du nombre des apps utilisant des compétences spécifiques, telles que la gestion de l'asthme aigu et les techniques d'inhalation, la proportion de celles qui correspondent aux directives des sociétés savantes est faible. Il en est de même pour les apps dédiées aux instructions sur le maniement des inhalateurs.
- La plupart des apps ne fournissent que des informations basiques sur l'asthme ou des fonctions simples de journal.
- Une app sur deux est conçue sans le concours des médecins. Les meilleures apps sont celles qui sont élaborées grâce au concours des médecins et des patients.
- Les apps pour smartphones sont au moins partiellement efficaces pour aider les patients à gérer certaines maladies chroniques, ces derniers sont convaincus que leurs maladies sont étroitement surveillées, participent plus efficacement à la gestion de leur santé, sont pris en charge même en dehors des hôpitaux ou des cliniques.
- Pour l'instant, leur principal intérêt est du domaine de l'éducation thérapeutique.
- Un recul plus important est nécessaire pour estimer leur place dans la prise en charge des maladies chroniques, en particulier celles de l'asthme et des allergies.

13. HOLLENBACH JP, CUSHING A, MELVIN E *et al.* Understanding clinicians' attitudes toward a mobile health strategy to childhood asthma management: A qualitative study. *J Asthma*, 2017;54:754-760.
14. HUCKVALE K, MORRISON C, OUYANG J *et al.* The evolution of mobile apps for asthma: an updated systematic assessment of content and tools. *BMC Med*, 2015;13:58.
15. RUDIN RS, FANTA CH, PREDMORE Z *et al.* core components for a clinically integrated mhealth app for asthma symptom monitoring. *Appl Clin Inform*, 2017;8:1031-1043.
16. HERNANDEZ-MUNOZ LU, WOOLLEY SI, LUYT D *et al.* Evaluation of Allergisense smartphone tools for adrenaline injection training. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2017;21:272-282.

17. NORRIS MR, BIELORY L. Cosmetics and ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018;18:404-410.
18. BENNIKE NH, OTURAI NB, MÜLLER S *et al.* Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:79-85.
19. WANG J, WANG Y, WEI C *et al.* Smartphone interventions for long-term health management of chronic diseases: an integrative review. *Telemed J E Health*, 2014;20:570-583.

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

## Revue générale

# Conduite à tenir devant une hypertriglycéridémie

**RÉSUMÉ :** La découverte fortuite d'une hypertriglycéridémie chez l'enfant est un fait fréquent. Il faut avant tout vérifier que le prélèvement a bien été fait à jeun et le contrôler à distance. En cas de confirmation d'un taux élevé de triglycérides, des causes secondaires d'hypertriglycéridémie devront être éliminées car elles sont de loin les plus fréquentes en pédiatrie et le traitement est celui de la cause. L'expression des hypertriglycéridémies primitives est rare chez l'enfant et concerne essentiellement l'hyperchylomicronémie, due le plus souvent à un déficit en lipoprotéine lipase. Il faut savoir reconnaître ces formes car elles exposent à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Chez ces patients, le traitement repose sur un régime spécifique avec une exclusion à vie des triglycérides à chaînes longues.



**J. LEMALE**

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

L'hypertriglycéridémie (HTG) est une anomalie métabolique dont la prévalence est difficile à estimer chez l'enfant et l'adolescent. Une étude américaine récente a estimé que 10,7 % des adolescents nord-américains présentaient une HTG [1]. Sa définition varie selon l'âge : le diagnostic est évoqué devant des taux de triglycérides après 12 h de jeûne supérieurs à 1 g/L chez l'enfant de moins de 10 ans, et supérieurs à 1,3 g/L après cet âge.

### ■ Physiopathologie

On distingue 2 types de lipoprotéines riches en triglycérides. Les chylomicrons, synthétisés dans l'entérocyte après un repas et composés de triglycérides d'origine alimentaire, sont exportés dans la lymphe puis dans la circulation sanguine où ils sont hydrolysés, au niveau de l'endothélium vasculaire, par la lipoprotéine lipase (LPL) en acide gras et glycérol.

Les autres lipoprotéines riches en triglycérides sont les VLDL, qui transportent les lipides synthétisés par les hépatocytes vers les tissus périphériques

où ils seront également hydrolysés. Deux grands mécanismes vont donc être responsables d'une HTG : une surproduction de triglycérides par le foie ou un défaut de leur catabolisme (lipolyse intravasculaire, épuration hépatique).

### ■ Conduite à tenir

Devant la découverte d'une HTG chez l'enfant, il faut avant tout s'assurer que le prélèvement a bien été fait à jeun. Idéalement, 12 h de jeûne sont nécessaires. Chez le nourrisson, notamment en cas d'allaitement maternel, ce critère est difficile à respecter. Un jeûne le plus long possible sera souhaitable, l'aspect du sérum et le taux de triglycérides permettront d'évaluer l'HTG. En cas d'élévation confirmée des triglycérides, il faut contrôler le dosage sur un deuxième prélèvement après 12 h de jeûne, un mois plus tard. Des fausses hypertriglycéridémies par hyperglycémie doivent être éliminées avec les biochimistes en cas de doute.

Une fois le diagnostic posé, il est nécessaire de définir le degré (**tableau I**) et le type de dyslipidémie responsable de l'hypertriglycéridémie (**tableau II**).

## I Revues générales

| Âge (ans) | Normale | Borderline  | Haute      | Très haute | Sévère |
|-----------|---------|-------------|------------|------------|--------|
| 0-9       | < 0,75  | > 0,75-0,99 | > 1-4,99   | > 5-9,99   | > 10   |
| 10-19     | < 0,9   | > 0,9-1,29  | > 1,3-4,99 | < 5-9,99   | > 10   |

Tableau I: Triglycéridémie: valeurs normales et pathologiques selon l'âge (g/L) [1].

| Phénotype                           | Anomalies LP                  | Bilan lipidique   |
|-------------------------------------|-------------------------------|---|
| I Hyperchylomicronémie              | Chylomicrons                  | TG > 99 <sup>e</sup> P  |
| Ila hypercholestérolémie familiale  | LDL                           | CT > 90 <sup>e</sup> P, selon le type<br>TG > 90 <sup>e</sup> P |
| Ilb Dyslipidémie combinée familiale | LDL et VLDL                   | CT et TG > 90 <sup>e</sup> P                                    |
| III Dysbétalipoprotidémie           | VLDL remnants et chylomicrons | CT et TG > 90 <sup>e</sup> P                                    |
| IV HTG familiale                    | VLDL                          | TG > 90 <sup>e</sup> P, cholestérol non HDL < 1,60 g/L          |
| V HTG mixte                         | Chylomicrons et VLDL          | TG > 99 <sup>e</sup> P  |

Tableau II: Classification des dyslipidémies. P = percentiles.

Une HTG peut être primitive ou secondaire. Un taux de triglycérides > 5 g/L évoque une HTG primitive par un défaut de synthèse ou du métabolisme des triglycérides. Ces causes sont rares. À l'inverse, les causes secondaires sont de loin les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent. Ainsi, dans une cohorte d'enfants âgés de 2 à 19 ans présentant une hypertriglycéridémie, une cause secondaire a été identifiée dans les trois quarts des cas [2].

Parmi celles-ci, l'obésité est une cause fréquente de dyslipidémie, comme l'a montrée une étude portant sur 384 enfants obèses où 8 % d'entre eux avaient une HTG, 9 % un LDL cholestérol élevé et 13 % un HDL cholestérol abaissé [3]. D'autres causes endocriniennes doivent être évoquées: un diabète de type I ou II, un hypercorticisme, une hypothyroïdie ou encore une lipodystrophie congénitale ou acquise. Des causes rénales (syndrome néphrotique ou insuffisance rénale chronique), hépatiques (glycogénose de type I ou III, hépatite aiguë), un lupus, un syndrome d'activation macrophagique ou encore la consommation d'alcool (chez les adolescents) doivent être recherchés.

L'interrogatoire doit également éliminer la prise de médicaments favorisant une HTG: une contraception à base d'œstrogène, des anti-psychotiques, des antidépresseurs, des corticoïdes, des diurétiques thiazidiques et surtout la prise d'un traitement par isotrétinoïne pour le traitement d'une acné.

### Classification des dyslipidémies (tableau II)

Pour typer une HTG, un bilan lipidique complet est nécessaire chez l'enfant ainsi que chez ses parents. La formule de Friedewald pour calculer le LDL cholestérol ne peut être utilisée lorsque le taux de TG est supérieur à 4 g/L. Chez l'enfant et l'adolescent, 4 types de dyslipidémies peuvent être responsables d'une augmentation des triglycérides [4].

La classification de Fredrickson a été remplacée par une nouvelle classification qui distingue l'hyperchylomicronémie, l'hypertriglycéridémie familiale, entraînant une augmentation isolée des triglycérides, et la dysbétalipoprotidémie et l'hyperlipidémie combinée familiale, qui sont des dyslipidémies mixtes conduisant également à une élévation du cholestérol.

L'hyperchylomicronémie est la cause d'HTG à connaître en pédiatrie, car elle est la seule à nécessiter une prise en charge et un suivi régulier. Il s'agit d'une dyslipidémie autosomique récessive liée le plus souvent à une mutation du gène de la LPL. Son incidence est rare, évaluée à 1/500 000 individus. La LPL et son cofacteur l'apoprotéine CII (Apo CII) agissent au niveau de l'endothélium des capillaires pour libérer les acides gras des triglycérides, des chylomicrons et des VLDL.

Quand cette enzyme fonctionne mal, il y a une accumulation massive de chylomicrons dans le sang, donnant un aspect lactescent du sérum. Ces lipoprotéines peuvent s'accumuler dans les organes et notamment dans le pancréas, où les lésions inflammatoires aboutissent à des pancréatites aiguës. Le diagnostic précoce est donc nécessaire pour éviter la survenue de ce type de complication. Le diagnostic est confirmé par l'analyse en biologie moléculaire du gène de la LPL (> 100 mutations identifiées) et de l'Apo CII principalement. D'autres mutations comme celles des gènes de l'Apo AV, l'Apo CIII, GPIHBP1, LMF1 peuvent aboutir au même tableau clinique [5, 6].

L'hypertriglycéridémie familiale (type IV endogène) est très rare chez l'enfant, elle ne s'exprime qu'après la puberté [7]. Elle est caractérisée par une augmentation de la production des VLDL, une diminution des HDL avec des taux normaux d'Apo B100. Cette dyslipidémie serait secondaire à une anomalie de l'absorption des acides biliaires, par diminution de leur transporteur iléal (SCL10A2).

L'hyperlipidémie combinée familiale (type IIB) est relativement fréquente puisqu'elle touche entre 1 et 2 % de la population. Elle est due à une surproduction de VLDL et d'Apo B100 par le foie et à une diminution de la récupération des acides gras par le tissu adipeux. Son phénotype est variable dans le temps. Son expression est rare chez l'enfant, souvent limitée à une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie isolée, le plus

souvent favorisée par une obésité ou la prise d'un médicament. Il n'y a pas d'hérédité mendélienne classique, de nombreux variants génétiques ont été identifiés (mutations hétérozygotes de l'Apo AV...).

La dysbétalipoprotéïnémie (type III) est également très rare, sa prévalence est estimée entre 1/5 000 et 1/10 000. Elle associe une hypercholestérolémie (> 4 g/L) et une hypertriglycéridémie (de 4 à 8 g/L). Un haplotype E2/E2 est souvent retrouvé. Elle est caractérisée par une accumulation des chylomicrons, des VLDL et des LDL due à une anomalie de la captation et du métabolisme des remnants de chylomicrons. Cliniquement, des xanthomes au niveau des plis palmaires sont pathognomoniques. Chez l'adolescent, une dysbétalipoprotéïnémie peut être favorisée par une obésité, une hypothyroïdie ou la prise d'estrogènes.

### ■ Prise en charge

En pratique, devant la découverte d'une HTG, il faut rassurer les familles avant tout, le risque athérogène avec une HTG isolée reste toujours débattu. Une HTG pourrait être un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant à l'âge adulte mais n'a pas de conséquences à l'âge pédiatrique [8].

Il faut éviter de mettre en place un régime strict inadapté sans essayer de comprendre la cause de l'HTG. Un régime spécifique est principalement à mettre en place en cas d'hyperchylomicronémie afin d'éviter le risque de survenue de pancréatites aiguës. Celles-ci surviennent le plus souvent lorsque les taux de TG sont > 10 g/L, mais peuvent également survenir pour des taux plus bas dans des contextes de variants génétiques.

Le traitement diététique consiste à exclure à vie les triglycérides à chaînes longues, en favorisant les apports en triglycérides à chaînes moyennes, en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles. L'objectif est d'obtenir un taux de TG < 10 g/L. Une activité physique régulière

est préconisée. Les médicaments comme le fénofibrate et l'acide nicotinique ne sont pas recommandés chez l'enfant.

Dans le cas de l'hyperlipidémie combinée familiale, il n'y a pas de traitement spécifique chez l'enfant, mais une surveillance régulière devra être mise en œuvre à l'âge adulte.

Dans la dysbétalipoprotéïnémie et l'hypertriglycéridémie familiale, la prise en charge est essentiellement diététique avec une diminution des sucres simples et des acides gras saturés, et en favorisant l'utilisation de lipides mono-insaturés (huile d'olive, canola, noisettes) et la consommation d'aliments riches en oméga 3 (poissons). Un traitement par statines sera mis en place selon les recommandations en cas d'élévation du LDL cholestérol dans la dysbétalipoprotéïnémie.

Dans le cas des hypertriglycéridémies secondaires, il convient de traiter la cause, notamment d'arrêter un médicament, ou d'équilibrer une pathologie responsable.

Les HTG de l'enfant et de l'adolescent sont le plus souvent dues des mauvaises conditions de prélèvement ou secondaires à une pathologie ou un traitement médicamenteux en cours. Les rares HTG primitives concernent surtout l'hyperchylomicronémie, dont la principale complication est la pancréatite aiguë.

## POINTS FORTS

- Devant une HTG de l'enfant confirmée par un prélèvement à jeun, il faut avant tout éliminer une cause secondaire.
- Un bilan lipidique complet chez l'enfant et ses parents est nécessaire pour trouver le type de dyslipidémie.
- Les rares HTG primitives chez l'enfant par déficit en lipoprotéine lipase sont responsables le plus souvent de taux de triglycérides > 5 g/L. Elles doivent être reconnues car la principale complication est la pancréatite aiguë.
- La prise en charge des HTG primitives de l'enfant repose sur un régime spécifique excluant les triglycérides à chaînes longues.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NCEP expert panel on cholesterol levels in children. *Int Pediatrics*, 2011.
2. DE FERRANTI SD, CREAN S, COTTER J *et al.* Hypertriglyceridemia in a pediatric referral practice: experience with 300 patients. *Clin Pediatr (Phila)*, 2011;50:297-307.
3. MIMOUN E, AGGOUN Y, POUSSET M *et al.* Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*, 2008;153:65-70.
4. MANLHIOT C, LARSSON P, GUROFSKY RC *et al.* Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. *Pediatrics*, 2009;123:458-465.
5. SHAH A, WILSON D. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipid*, 2015;9:S20-28.
6. CORTNER JA, COATES PM, GALLAGHER PR. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr*, 1990;116:514-519.
7. CLAUSS SB, KWITEROVICH PO. Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog Pediatr Cardiol*, 2003;17:123-133.
8. MILLER M, STONE NJ, BALLANTYNE C *et al.* Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:2292-2333.

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

## I Repères pratiques



**V. GUINARD-SAMUEL**

Centre d'Exploration digestive de l'Enfant,  
BOULOGNE-BILLAN COURT.

# Quand prescrire un dosage de la calprotectine fécale ?

La calprotectine est une protéine relarguée par les polynucléaires neutrophiles impliqués dans l'inflammation muqueuse intestinale. Stable dans les matières fécales, elle peut être dosée sur échantillon et reflète de façon particulièrement fiable le degré d'inflammation de la muqueuse. Ainsi, la calprotectine fécale est constamment élevée en cas de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) en poussée. Sa valeur prédictive négative pour exclure une MICI est proche de 100 %.

Le dosage de la calprotectine par test ELISA est réalisé en routine par les laboratoires de ville et à l'hôpital, ou sur des kits de diagnostic rapide vendus en pharmacie (**fig. 1**). En France, le test est à la charge du patient, sauf lorsqu'il est réalisé en milieu hospitalier.

En pratique clinique, on peut résumer l'intérêt de ce dosage à 3 situations, convergeant vers l'objectif de réduire les explorations endoscopiques :

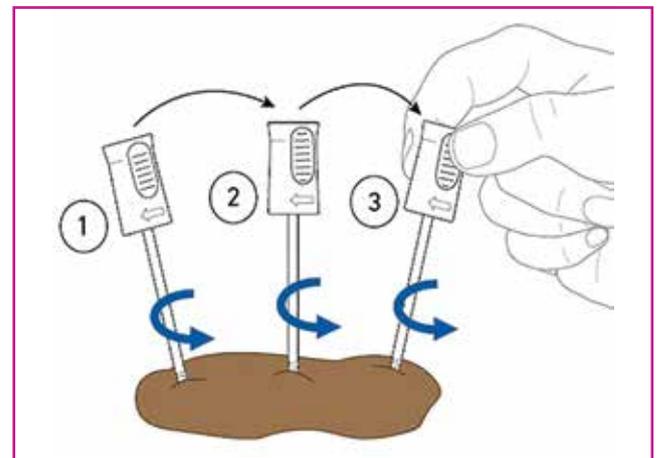
- exclure une étiologie inflammatoire dans le cadre de douleurs abdominales récurrentes dont l'origine fonctionnelle n'est pas d'emblée certaine et, de façon corollaire, sélectionner les patients pour lesquels un bilan endoscopique est indiqué ;
- distinguer les symptômes fonctionnels d'une inflammation active chez un patient suivi pour MICI ;
- évaluer de façon non invasive la guérison de la muqueuse des patients suivis pour MICI.

Les MICI comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Pour certains patients difficiles à classer a été définie la notion de colite indéterminée, non pertinente dans le cadre de cette mise au point.

La symptomatologie révélant une RCH comporte de façon presque systématique des rectorragies récidivantes (90 % [1]), le plus souvent sous la forme d'une diarrhée glairo-sanglante d'intensité croissante. Dans ce contexte, le bilan endoscopique devient rapidement justifié, et le dosage de la calprotectine n'a pas de grand intérêt diagnostique.

Au contraire, la majorité des patients (environ 80 % [1]) atteints de MC ne présentent pas de rectorragies lors de la poussée inaugurale. Ainsi, la présentation clinique d'une MC débutante peut être aspécifique, constituée de douleurs abdominales récurrentes parfois isolées. L'infléchissement pondéral, signe le plus constamment retrouvé chez l'enfant (avec les douleurs abdominales), peut être modéré. Enfin, les examens de biologie standard, comme la CRP, peuvent être normaux. Dans une large cohorte pédiatrique anglaise, seuls 25 % des enfants atteints de Crohn présentaient au diagnostic la triade classique douleurs abdominales récurrentes – diarrhée – amaigrissement [2]. Près de la moitié des patients avaient un transit normal.

En cas de forte suspicion clinique ou de suspicion clinique étayée par une anomalie biologique évocatrice (élévation de la CRP, hypoalbuminémie), la réalisation d'endoscopies



**Fig. 1 :** Schéma illustrant la technique de prélèvement pour un test de dosage rapide de la calprotectine, réalisable à domicile avec lecture de la cassette par le biais d'un smartphone.

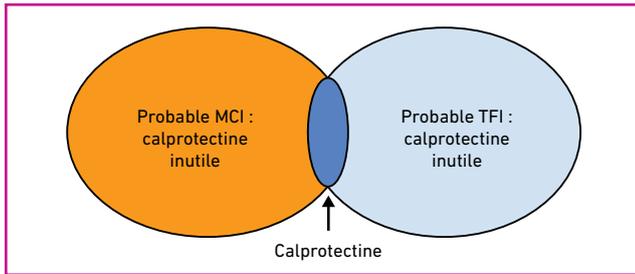


Fig. 2 : Diagnostic différentiel entre MICI et TFI : intérêt de la calprotectine.

| Symptômes isolés justifiant un dosage de la calprotectine   | Dosage de la calprotectine inutile   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● DA récurrentes en fosse iliaque droite</li> <li>● Diarrhée chronique</li> <li>● Amaigrissement</li> <li>● DA intenses ou insomniantes</li> <li>● Symptôme digestif dans le cadre d'une pathologie à risque de MICI : cholangite auto-immune, arthrite juvénile...</li> </ul> | <p><b>Forte suspicion de MICI :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lésions périnéales</li> <li>– amaigrissement massif</li> <li>– atteinte extradiigestive spécifique</li> <li>– rectorragies chroniques</li> <li>– hypoalbuminémie, élévation de la CRP</li> </ul> <p><b>Forte suspicion de TFI :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– symptomatologie digestive chronique, peu intense, sans retentissement sur la croissance</li> </ul> |

Tableau 1 : Exemples de symptômes justifiant ou non un dosage de la calprotectine fécale.

digestives haute et basse sera d'emblée indiquée, et le dosage de la calprotectine n'impactera pas les décisions diagnostiques.

C'est en cas de faible suspicion clinique de MICI (situation où le diagnostic différentiel avec un trouble fonctionnel intestinal se pose (fig. 2)) que le dosage de la calprotectine revêt tout son intérêt : par l'excellence de sa valeur prédictive négative, un dosage normal de calprotectine fécale permettra d'éviter des explorations invasives. Nous établissons une liste (non exhaustive) des situations cliniques correspondantes dans le **tableau I**.

### Quelles valeurs limites faut-il retenir pour le dosage de la calprotectine ?

Un *cutoff* de 50 µg/g confère une sensibilité de 100 % pour le diagnostic de MICI, mais une spécificité insuffisante, rapportée entre 44 et 94 % [2]. Ainsi, on risque d'explorer à tort un grand nombre de patient atteint de troubles fonctionnels intestinaux (TFI) en considérant tout résultat supérieur à 50 µg/g comme pathologique. La spécificité devient satisfaisante au-dessus de 150 µg/g.

En pratique, un premier dosage compris entre 50 et 150 ne peut être interprété de façon isolée. En l'absence d'élément clinique

## POINTS FORTS

- Une calprotectine négative permet de confirmer une étiologie fonctionnelle dans les cas atypiques où le diagnostic différentiel avec une MICI se poserait.
- Une calprotectine positive permet un dépistage précoce des MICI paucisymptomatiques.
- Il existe une zone de doute entre 50 et 150 µg/g pour laquelle analyse clinique, avis spécialisé et souvent patience s'imposent.
- Bien utilisée, la calprotectine permet probablement de réduire le nombre d'endoscopies pratiquées.
- Le dosage de la calprotectine n'est pas pris en charge, en France, par l'Assurance maladie.

supplémentaire, on préconisera un avis gastroentérologique, et éventuellement un contrôle de calprotectine à distance. Un taux supérieur à 150 µg/g sera généralement considéré comme un élément suffisant pour pratiquer une exploration endoscopique.

### ■ TFI au cours d'une MICI

La prévalence des TFI associés aux MICI est de l'ordre de 25 % chez l'enfant [3]. Chez un patient suivi pour MICI asymptomatique, ou présentant des symptômes digestifs aspécifiques (diarrhée modérée, douleurs abdominales périombilicales) sans signes généraux ni anomalie biologique, le dosage de la calprotectine permettra d'évaluer l'activité inflammatoire sans procéder systématiquement à une endoscopie.

### BIBLIOGRAPHIE

1. SAWCZENKO A, SANDHU BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*, 2003;88:995-1000.
2. WAUGH N, CUMMINS E, ROYLE P *et al.* Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2013;17:xv-xix,1-211.
3. WATSON KL JR, KIM SC, BOYLE BM *et al.* Prevalence and impact of functional abdominal pain disorders in children with inflammatory bowel diseases (IBD-FAPD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:212-217.

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

## Analyse bibliographique

### Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères et des lymphopénies T : l'expérience californienne de 2010 à 2017

AMATUNI GS, CURRIER RJ, CHURCH JA *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont des pathologies rares d'origine génétique responsables d'une atteinte de l'immunité adaptative. L'atteinte de l'immunité cellulaire et humorale expose les patients à des infections sévères bactériennes, virales et fongiques. Dans la mesure où les formes familiales sont inférieures à 20 % des cas et que les nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance, un dépistage néonatal a été préconisé par certaines équipes afin de proposer une prise en charge précoce évitant les complications infectieuses. Parmi les traitements proposés, on distingue l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'enzymothérapie dans certaines formes (déficit en ADA) et la thérapie génique. Les résultats obtenus sont meilleurs lorsque la prise en charge est précoce.

Le but de ce travail était de rapporter l'expérience sur 6,5 ans du dépistage néonatal des DICS chez plus de 3,25 millions de nouveau-nés nés en Californie.

Entre mi-2010 et 2017, les nouveau-nés ont tous eu à la naissance un test néonatal au buvard avec lequel la quantification des TRECs (*T-cell receptor excision circle*) était réalisée par PCR. Les TRECs sont des séquences d'ADN excisées lors de la maturation des lymphocytes T qui reflètent le nombre de lymphocytes T naïfs matures dans le sang d'un individu. Ils sont donc indétectables dans le sang des enfants atteints de DICS. Ainsi, dans cette cohorte, les nourrissons ayant des taux indétectables ou très bas étaient orientés dans un service spécialisé pour des explorations plus approfondies.

Sur la période d'étude, 3 252 156 nouveau-nés ont été testés. Parmi ceux-ci, 562 ont eu des résultats de quantification des TRECs anormaux. Sur les 562, 213 avaient un phénotype lymphocytaire anormal avec 50 cas de DICS identifiés (1 sur 65 000 naissances) et 163 cas de lymphopénie d'autres causes (syndrome, autre déficit immunitaire, lymphopénie transitoire...).

Sur les 50 DICS, 49 ont été hospitalisés dans un service spécialisé pour une prise en charge immédiate, le 50<sup>e</sup> patient, non américain, a été suivi dans son pays d'origine. Tous les patients sauf 2 étaient asymptomatiques au diagnostic, l'un présentait une éruption cutanée fébrile et l'autre une bronchiolite. 10 enfants étaient à risque de développer un DICS en raison d'antécédents familiaux. Sur les 49 enfants, 46 (94 %) étaient en vie au dernier suivi. Les 3 décès étaient dus à une infection à

CMV, et à des complications liées au conditionnement avant la greffe. Dans cette cohorte, tous les cas de DICS typiques ont pu être dépistés avec la quantification des TRECs à la naissance. En revanche, 2 enfants avec des TRECs normaux à la naissance ont été diagnostiqués à l'âge de 7 et 23 mois. Le 1<sup>er</sup> a présenté une pneumopathie à *Pneumocystis* (mutation hypomorphe *IL2RG* liée à l'X) et le 2<sup>e</sup> des otites à répétition (déficit incomplet en ADA). Tous les 2 ont été traités avec succès par allogreffe de cellules hématopoïétiques.

Les enfants ayant une lymphopénie qui n'était pas en rapport avec un DICS ont été également pris en charge dans un service spécialisé. 4 ont eu une greffe de thymus dans le cadre d'un syndrome de Di George.

**Ce travail souligne que le dépistage néonatal systématique par test au buvard avec quantification des TRECs a une bonne sensibilité et spécificité pour identifier les DICS et les autres lymphopénies sévères. La précocité de la prise en charge des nourrissons malades améliore le taux de survie de ces patients. Ces résultats encouragent à la généralisation du dépistage néonatal, notamment en Europe.**

### L'abondance de *Bifidobacterium* dans les premières semaines de vie influence-t-elle la réponse aux vaccins à l'âge de 2 ans ?

HUDA MN, AHMAD SM, ALAM MJ *et al.* *Bifidobacterium* abundance in early infancy and vaccine response at 2 years of age. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

La mémoire vaccinale est induite par la production d'anticorps et le développement de cellules T effectrices. La maintenance de cette mémoire dépend des cellules mémoires B et T. Chez certains enfants, cette réponse vaccinale varie et l'efficacité de protection est abaissée. Certains auteurs ont suggéré que ces variations pourraient être dues à des interactions entre le microbiote intestinal et le développement du système immunitaire du nourrisson. Chez les souris sans germe, l'absence de bactérie altère le développement local et systémique du compartiment lymphoïde alors que la colonisation de ces souris induit le développement de l'immunité innée et adaptative. Ainsi, des anomalies de colonisation du microbiote intestinal pourraient avoir un impact sur le développement du système immunitaire.

Le genre *Bifidobacterium* est associé à des taux élevés d'IgA sécrétoires et salivaires et de cellules B mémoires. Les espèces *Bifidobacterium longum infantis* sont abondantes chez l'enfant allaité, particulièrement dans les pays en voie de

développement. Dans les pays occidentaux, les proportions de *Bifidobacterium longum* diminuent depuis quelques décennies de façon concomitante à l'augmentation des pathologies auto-immunes et allergiques.

Le but de ce travail était d'évaluer si une exposition à *Bifidobacterium longum* chez le jeune nourrisson au moment des vaccinations avait un effet sur la réponse vaccinale à l'âge de 2 ans.

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective nord-américaine d'une cohorte de 306 enfants nés au Bangladesh chez qui la réponse à 4 vaccins était évaluée : le BCG (réalisé à la naissance), les vaccins contre le virus de la polio oral (réalisé à la naissance et à 6, 10 et 14 semaines), et contre le tétanos et l'hépatite B (réalisés à 6, 10 et 14 semaines). L'analyse de l'abondance des *Bifidobacterium* dans les selles des nourrissons était réalisée à 6, 11 et 15 semaines. La réponse vaccinale (cellulaire et anticorps) était étudiée à 6, 15 semaines et 2 ans d'âge.

L'étude du microbiote fécal a pu être réalisée chez 291 enfants à 6, 11 et 15 semaines de vie et chez 249 enfants à 2 ans. À 6 semaines de vie, tous les enfants étaient encore exclusivement ou principalement allaités. Le genre *Bifidobacterium* avait une abondance moyenne à 6, 11 et 15 semaines de 0,637 (0,0020 à 0,921). *B. Longum* était la principale espèce, suivie de *B. breve*. L'abondance de *Bifidobacterium* à 6, 11 et 15 semaines de vie était positivement corrélée à la réponse des cellules T CD4 au BCG à 15 semaines de vie et à 2 ans.

Chez les patients ayant une grande abondance de *Bifidobacterium* (> 90<sup>e</sup> percentile), l'index de stimulation des cellules T était respectivement de 85 % et de 64 % plus élevé à 15 semaines et 2 ans par rapport aux enfants ayant une faible abondance de *Bifidobacterium* (< 10<sup>e</sup> percentile). De même, l'abondance des *Bifidobacterium* était positivement associée à la réponse aux vaccins contre le tétanos et l'hépatite B avec un index de stimulation à 15 semaines supérieur de 76 % pour

le tétanos et 45 % pour l'hépatite B chez les enfants ayant une forte abondance de ce genre bactérien par rapport aux enfants ayant une faible abondance. Cet effet bénéfique était retrouvé à l'âge de 2 ans pour le tétanos. Enfin, concernant le vaccin de la polio oral, encore une fois, l'abondance des *Bifidobacterium* était associée à de meilleurs taux de réponses (IgA et IgG) à 15 semaines et 2 ans. Ces associations étaient surtout marquées avec l'espèce *B. longum* de type *infantis*.

**Cette étude suggère qu'une grande abondance de bifidobactéries dans les premières semaines de vie, période d'interaction forte entre les bactéries intestinales et le système immunitaire, améliore la mémoire vaccinale à l'âge de 2 ans. Ainsi, l'administration de *B. longum* *infantis* sous forme de probiotiques pourrait avoir un impact intéressant sur la mise en place des voies immunitaires. D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer ces données.**



**J. LEMALE**

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

# 20<sup>es</sup> Journées Interactives de Réalités Pédiatriques

Jeudi 28 mars 2019

Retransmission  
**EN DIRECT**  
par internet

Déjeuner-débat – 12h45 – 14h00  
Salle Lulli (niveau -1)

## Quel lien entre infections respiratoires et alimentation du nourrisson ?

**Modérateur :** Dr Bertrand Delaisi (Boulogne-Billancourt)

- **Les bronchiolites en pratique :  
prise en charge et traitement** – Dr Hervé Hass (Nice)
- **Prévenir les infections respiratoires basses du nourrisson :  
pourquoi et comment ?** – Dr Hugues Piloquet (Nantes)

Avec le soutien institutionnel de



&



Nutrition

Déjeuner-débat – 12h45 – 14h00  
Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)

## 20 ans, 20 temps forts... de la flore intestinale au microbiote 2.0

**Modérateur :** Pr Patrick Tounian (Paris)

- **De l'évolution historique** – Dr Alexis Mosca (Paris)
- **À la pratique clinique** – Dr Marc Bellaïche (Paris)

Avec le soutien institutionnel de

**PediAct**



# 20<sup>es</sup> Journées Interactives de Réalités Pédiatriques

Vendredi 29 mars 2019

**Déjeuner-débat – 12h45 – 14h00**

**Salle Lulli (niveau -1)**

## Actualités en vaccinologie

- **Bilan 1 an après l'obligation vaccinale / Les nouveautés du calendrier 2019 / Les perspectives futures**  
– Dr Marie-Aliette Dommergues (Le Chesnay)
- **Le geste vaccinal : hier et aujourd'hui** – Auteur en attente
- **État des lieux de la perception de l'obligation vaccinale par les familles et préoccupations persistantes**  
– Dr Georges Thiebault (Montpellier)

Avec le soutien institutionnel de



**Déjeuner-débat – 12h45 – 14h00**  
**Salle Colbert-Montesquieu (niveau +2)**

## Actualités en nutrition pédiatrique

- **Enrichissement des laits en lactoferrine : effet bénéfique ou effet marketing ?** – Dr Marc Bellaïche (Paris)
- **Pourquoi doit-on enrichir en graisses l'alimentation des nourrissons ?** – Pr Patrick Tounian (Paris)

Avec le soutien institutionnel de



# Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux

Par R. Cohen et F. Vié Le Sage

[REVUES GÉNÉRALES](#)

**DOSSIER : QUESTIONS DE BIODÉTHIQUE**

[Le regard éthique sur les cellules souches](#)

[Vitamine D: pourquoi "fer" ?](#)

[La coqueluche](#)

**BILLET DU MOIS**



18 FÉVRIER 2019

**Performances**

Le sens premier du mot performance est celui de la manière dont se comporte un cheval de course durant une...

17 JANVIER 2018

**Et elle nous a dit merci**

30 DÉCEMBRE 2018

**Des mots et Démos: du jargon des mots**

13 NOVEMBRE 2018

**Quand je vois un enfant que je ne connais pas...**

17 OCTOBRE 2018

**De Cristal et de Marbre**



**REVUES GÉNÉRALES**

25 FÉVRIER 2019

**Vitamine D: pourquoi "fer" ?**

La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive. Et pourtant, cette interaction, démontrée tant dans les modèles cellulaires qu'in vivo, semble de la plus haute importance en pédiatrie. Tout d'abord, parce que la carence martiale et la carence en vitamine D sont fréquentes en population générale pédiatrique. Ensuite, parce que nous avons à disposition des moyens de les prévenir. Et cela, disons-le, nous pouvons l'imaginer, est probablement le meilleur moyen de corriger la carence globale et de rendre la médecine préventive à corriger ces deux carences.



**REVUES GÉNÉRALES**

21 FÉVRIER 2019

**Effets indésirables et réactions secondaires aux vaccins : distinguer le vrai du faux**

L'innocuité est un impératif majeur pour les vaccins car ils sont administrés à des personnes en bonne santé (souvent des enfants). Ni complètement exempts de réactions secondaires, ni totalement efficaces, ils figurent parmi les traitements présentant les meilleurs rapports bénéfices/risques. Le succès de la vaccination, en permettant une réduction de la morbidité et de la mortalité, est dû à une focalisation sur des manifestations cliniques post-vaccination (effets indésirables). Bien que



**ARCHIVES NUMEROS >**



**EDITIONS SPECIALES >**

