

## Analyse bibliographique

### Le risque d'infections en rapport avec la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons est-il lié au phénotype de CYP2C19 ?

BERNAL C, AKA I, CARROLL RJ *et al.* CYP2C19 phenotype and risk of proton pump inhibitor-associated infections. *Pediatrics*, 2019;144:in press.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde y compris dans la population pédiatrique, en particulier chez les nourrissons. Le reflux gastro-œsophagien et les inflammations du tube digestif haut sont les principales indications de mise en place du traitement. L'efficacité des IPP est dépendante de la concentration du médicament dans le plasma. Les IPP sont d'abord inactivés dans le foie par l'enzyme CYP2C19, les variations génétiques du gène *CYP2C19* déterminent l'activité de l'enzyme. Les individus avec des variants de diminution de fonction sont des métaboliseurs lents, entraînant une exposition élevée au médicament par rapport aux métaboliseurs normaux. À l'inverse, les individus avec des variants d'augmentation de fonction sont des métaboliseurs rapides ou ultrarapides, avec une exposition réduite au médicament pour une dose donnée. Il est maintenant reconnu que la prise d'IPP favorise les infections respiratoires et digestives.

Le but de ce travail était d'analyser le rôle des phénotypes de métaboliseur CYP2C19 sur la survenue d'infections respiratoires et digestives chez des enfants recevant des IPP.

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus des enfants dont les données étaient colligées dans un registre informatisé, exposés aux IPP entre 0 et 36 mois et ayant eu une analyse génétique du gène *CYP2C19*. L'objectif primaire était d'évaluer le nombre total d'infections (définies selon la classification internationale des maladies) dans l'année qui suivait la prescription d'IPP (de 1 semaine après la mise en place du traitement à 12 mois après son arrêt). L'objectif secondaire était de quantifier le nombre d'infections digestives et respiratoires. Un certain nombre de covariables était pris en compte (genre, origine géographique, âge au début du traitement par IPP), ainsi que des comorbidités (prématurité, pathologies respiratoires ou cardiaques chroniques, diarrhée chronique, anomalies anatomiques ou troubles de la motricité digestive).

670 enfants (56 % de garçons) avec un âge médian de 7 mois (3-13) ont été inclus. La majorité (84 %) avait une comorbidité associée. Dans l'année qui a suivi la prescription d'IPP, les enfants avaient en moyenne une infection (0-3). 27 % des nourrissons étaient des métaboliseurs lents pour CYP2C19, 40 % des métaboliseurs normaux et 33 % des métaboliseurs rapides. Selon le type de métaboliseurs, il n'y avait pas de différence en termes de covariables.

Un total de 1419 infections a été observé (1087 respiratoires et 332 digestives). Les métaboliseurs normaux avaient plus d'infections que les métaboliseurs rapides, que ce soient digestives ou respiratoires. Il n'y avait en revanche pas de différence significative concernant le nombre d'infections entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs normaux. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, la dose d'IPP et les comorbidités, le statut métaboliseur CYP2C19 restait un facteur de risque significatif dans la survenue des infections. L'*odds ratio* pour les métaboliseurs rapides par rapport aux métaboliseurs normaux était de 0,70 (IC 95 % : 0,5-0,97). Les enfants ayant des pathologies respiratoires chroniques et des anomalies anatomiques digestives avaient plus d'infections respiratoires, alors que les nourrissons avec des troubles de la motricité digestive et des diarrhées chroniques avaient plus d'infections digestives.

**Bien que rétrospectif, ce travail montre que tous les enfants n'ont pas le même risque de complications en prenant des IPP, notamment dans la survenue des infections digestives et respiratoires. Celles-ci sont influencées par le statut fonctionnel de l'enzyme CYP2C19. En effet, les métaboliseurs normaux pour cette enzyme ont plus de risque de développer des infections par rapport aux métaboliseurs rapides qui ont une augmentation de l'activité de CYP2C19. Ainsi, dans les populations à risque, il pourrait être intéressant en pratique clinique de déterminer en pharmacogénétique le statut de la fonction CYP2C19 des patients.**

### Kingella kingae et infections ostéo-articulaires

SAMARA E, SPYROPOULOU V, TABARD-FOUGÈRE A *et al.* *Kingella kingae* and osteoarticular infections. *Pediatrics*, 2019;144:in press.

Les infections ostéo-articulaires peuvent être graves car elles ont des conséquences sur le développement et la fonction de l'os. L'identification de l'agent bactérien est importante pour adapter l'antibiothérapie. Jusqu'à présent, le *Staphylococcus aureus* était considéré comme le micro-organisme le plus fréquent. Il est cependant reconnu que l'agent infectieux responsable de ces infections dépend de l'âge de l'enfant, des comorbidités, de son statut immunitaire et du niveau socio-économique de la famille. Ces dernières années, les nouvelles méthodes de biologie moléculaire ont permis une meilleure détection des germes responsables.

Le but de ce travail était d'évaluer l'évolution des données épidémiologiques bactériologiques sur 2 périodes de 10 ans, avant et après l'utilisation de la PCR.

## ■ Analyse bibliographique

Les dossiers des enfants suisses de 0 à 15 ans pris en charge pour une infection ostéo-articulaire entre 1997 et 2016 ont été revus rétrospectivement. La première période d'étude s'échelonnait de janvier 1997 à décembre 2006, période où les agents infectieux étaient recherchés par des cultures classiques. À partir de 2007, l'utilisation de la PCR a permis de détecter *Kingella kingae*. Le diagnostic d'une infection était fait sur la clinique et confirmé par une atteinte osseuse à l'imagerie (scintigraphie, IRM, scanner) et/ou un germe isolé dans le sang, ou en culture d'un épanchement articulaire ou d'une biopsie osseuse. Les enfants ayant présenté une ostéomyélite chronique ou des infections secondaires à une fracture ou une intervention chirurgicale étaient exclus.

369 enfants (57 % de garçons), âgés de 15 jours à 15,7 ans, ont été inclus au cours des 20 années de l'étude. Rapportée à la population pédiatrique suisse, l'incidence des infections ostéo-articulaires était de 25,5 nouveaux cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Sur la première période d'étude, 129 enfants (58,9 % de garçons) ont été admis pour une infection ostéo-articulaire avec un âge moyen de  $71 \pm 57,2$  mois, l'incidence était alors de 18,3 nouveaux cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. 3,1 % des enfants avaient moins de 6 mois et 50 % plus de 4 ans. Les cas d'ostéomyélites aiguës et d'arthrites septiques étaient les plus fréquents. L'identification d'un microorganisme était possible dans 59,4 % des cas. Un *S. aureus* était retrouvé dans 57,9 %, un *S. pyogenes* dans 14,5 %, un *S. pneumoniae* dans 7,9 % et un autre germe dans 13,2 %. Une seule infection à *K. kingae* était observée. Aucun germe n'était retrouvé dans 40,6 % des cas.

Sur la période de 2007 à 2016, 241 enfants (56,4 % de garçons) avec un âge moyen de  $51 \pm 53,3$  mois ont eu une infection ostéo-articulaire, soit une incidence de 32,7 nouveaux cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. 5,3 % avaient moins de 6 mois et 30 % avaient plus de 4 ans. Les cas d'arthrites septiques et d'ostéomyélites aiguës restaient les plus fréquents. Un microorganisme était identifié chez 62,7 % des patients. *K. kingae* était retrouvé dans 32 % des cas devant *S. aureus* (20,7 %), *S. pyogenes* (3,2 %) et *S. pneumoniae* (0,8 %). Un autre microorganisme était mis en évidence dans 8,7 % alors qu'aucun agent pathogène n'était retrouvé dans 21,5 % des cas.

**Cette étude suisse met en évidence que la PCR a amélioré la détection des infections ostéo-articulaires chez l'enfant, particulièrement entre 6 et 48 mois. Dans cette population, *Kingella kingae* devient l'agent pathogène le plus fréquent, devant les bactéries pyogènes. Ces méthodes d'identification doivent être utilisées de manière systématique.**



**J. LEMALE**

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