

Le billet de A. Bourrillon

Un germe et sa prévention : les rotavirus

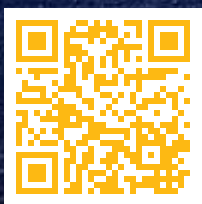
Peut-on prévenir les SHU post-diarrhée ?

Entorses de cheville de l'enfant

Impact des maladies de la peau sur le développement de l'enfant et de l'adolescent

Dernières recommandations sur la prise en charge de l'infection néonatale bactérienne précoce

Les formules infantiles avec des "biotiques", pré-, pro- et synbiotiques



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: 3^e trimestre 2020

Sommaire

Septembre 2020

n° 241

BILLET DU MOIS

- 5 Étonnement, émerveillement**
A. Bourrillon

UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 6 Les rotavirus**
E. Privat, A. Martinot

REVUES GÉNÉRALES

- 12 Peut-on prévenir les SHU post-diarrhée ?**
G. Deschênes
- 15 Dernières recommandations sur la prise en charge de l'infection néonatale bactérienne précoce: ce qu'il faut retenir**
L. Foix-L'Hélias, P. Boileau
- 23 Les formules infantiles avec des "biotiques", pré-, pro- et synbiotiques: quel intérêt dans la prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache ?**
F. Campeotto, M.-J. Butel
- 27 Impact des maladies de la peau sur le développement de l'enfant et de l'adolescent**
M. Squillante

- 32 Interféronopathies de type I**
I. Melki, B. Bader-Meunier,
M.-L. Frémond

- 39 Allergie au *Ficus benjamina***
G. Dutau

- 44 Entorses de cheville de l'enfant: lesquelles envoyer à l'orthopédiste ?**
A. Alves

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 50 L'application quotidienne d'émollients la première année de vie prévient-elle la survenue d'un eczéma ?**

Ingestion d'aiguille pour hijab: quelle prise en charge ?
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 31.

Images de couverture
photomontage réalisé à partir de
© esthermm@shutterstock.com
et © vitek3ds@shutterstock.com



Bepanthen[®] Pommade

Dexpanthénol 5%

Traitement efficace des fesses rouges de bébé

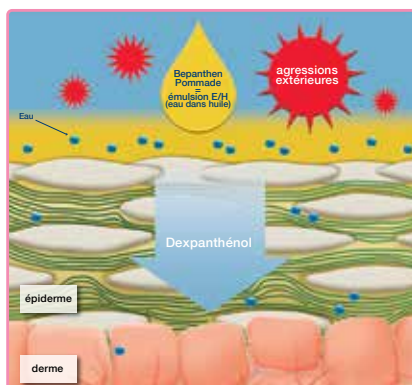
La Marque *n°1* des prescriptions¹

Mode d'action de Bepanthen[®] Pommade

Processus de guérison de l'érythème fessier^{2,3}

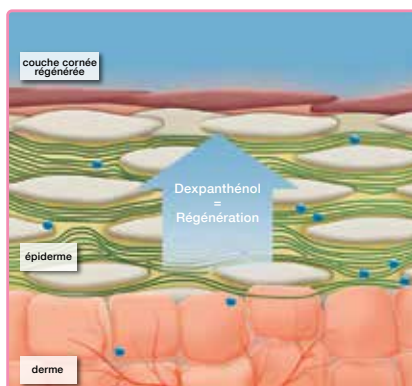


1



Apaise dès la 1ère application et protège la peau des nourrissons contre les agressions extérieures² **en restaurant le film hydrolipidique protecteur**

2



Favorise la régénération naturelle de la peau^{2,3}

Bepanthen[®] Pommade, une efficacité cliniquement démontrée⁴

Irritation de la peau notamment en cas d'érythème fessier (fesses rouges) du nourrisson. Une hygiène maximale au niveau du siège est recommandée en premier lieu (changes fréquents, lavage à l'eau savonneuse avec séchage minutieux)⁵

¹ BAYER SAS - données calculées à partir de données issues des bases de données IQVIA - Pharmatrend - en Pharmacie en France. Marché reconstitué à partir d'une liste de produits fournie par Bayer SAS sur différents marchés - CMA Avril 2020 - en valeur et en volume. ² Proksch E, et al. Topical use of dexpanthénol: a 70th anniversary article. Journal of Dermatological Treatment. 2017; 28:766-773. ³ Ebner F, et al. Topical Use of Dexpanthénol in Skin Disorders. American Journal of Clinical Dermatology. 2002;3:427-433. ⁴ Jolibois R.P. étude de l'action d'un onguent à la vitamine B5 sur les affections cutanées du siège du nouveau né. Médecine actuelle. 1976;3-6. ⁵ Avis de Transparence HAS - Septembre 2011

Médicament non soumis à prescription médicale. Non remboursable. Non agréé aux collectivités : 2 tubes aluminium de 100 g CIP 34009 391 999 1 7. Agréé aux collectivités : 1 tube aluminium de 30 g - CIP 34009 359 399 2 0 ; 1 tube aluminium de 100 g CIP 34009 359 401 7 9.
Mentions obligatoires disponibles sur www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

N° Visa n° 20/01/64835212/PW/002
L.FR.MKT.CC.12.2019.2358





21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

LE REPLAY à partir du 7 octobre 2020

Du fait des conditions sanitaires particulières dans lesquelles se sont déroulées les **21^{es} JIRP**, de nombreux médecins n'ont pas pu participer à ces journées.

À titre tout à fait exceptionnel, nous avons décidé cette année d'enregistrer toutes les conférences pour vous permettre de les retrouver en replay sur ce site.

Plusieurs solutions d'inscription vous sont proposées :

- ▶ **Vous vous êtes inscrit(e) aux 21^{es} JIRP** et avez payé votre inscription, vous pouvez retrouver gratuitement ces communications pendant **6 mois**. Un mail vous sera envoyé avec les instructions nécessaires.
- ▶ **Vous ne vous êtes pas inscrit(e) aux JIRP** ou avez annulé votre participation et avez été remboursé(e), vous devez vous inscrire sur ce site et vous acquitter d'un montant de **130 €** pour accéder à ce replay pendant une durée de **6 mois**. Un abonnement d'un an est compris dans cette inscription et une facture vous sera adressée.

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

■ Billet du mois

Étonnement, émerveillement



A. BOURRILLON

L'étonnement est souvent pour l'enfant la découverte de quelque chose d'extraordinaire, de singulier, d'inattendu ; la révélation d'une réalité qui lui échappe et le conduit à se poser des questions qui si souvent nous interpellent.

L'étonnement, la Philosophie n'a pas d'autre origine, écrit Socrate. La Science aussi d'ailleurs... *"Éteints sont les yeux de ceux qui dans leurs recherches ne pourraient plus éprouver ni étonnement ni surprise."*

L'étonnement surprend. Et il se donne souvent le temps de réussir à comprendre.

L'émerveillement éblouit. Il est simplicité, joie inattendue, suspension magique du temps.

Il se lit dans le regard, se perçoit dans le sourire, s'exprime dans les gestes fascinés de mains posées sur le visage. Il est fulgurance éphémère qui survivra parfois parmi les souvenirs des sentiments nostalgiques heureux.

Émerveillements souvent fragiles qui pourraient se dissiper à l'âge adulte qui réduit les temps de cette disponibilité émotionnelle qui laisse place à l'observation de la nature, au vol délicat d'un oiseau, à la couleur d'une fleur. À la splendeur des couchers de soleil, même s'ils ont rendu tristes des petits princes disparus.

"Nous nous éveillons les uns aux autres, entre étonnement et compréhension, émerveillement et terreur, apprentissage et invention, découvrant la réalité et explorant l'imaginaire", écrit si bien Jean-Claude Ameisen¹.

Les enfants ont souvent la sagesse de préserver durablement "ce sentiment océanique" né à la fois d'un étonnement et d'un émerveillement mêlé d'admiration. Puisse l'Esprit d'Enfance qui nous anime auprès d'eux n'avoir à jamais s'étonner de nous émerveiller encore...

¹ *Quand l'art rencontre la science*. Éditions de la Martinière, 2007.

I Un germe et sa prévention

Les rotavirus



E. PRIVAT, A. MARTINOT
Urgences pédiatriques,
CHU et Université de LILLE.

■ La découverte des rotavirus

Alors que de nombreux virus entériques avaient été découverts dans les années 1950-1960, aucun germe connu n'était encore identifié en 1973 dans plus de 20 % des gastroentérites aiguës (GEA) [1]. Cette année-là, Ruth F. Bishop, virologue australienne, identifiait en microscopie électronique de nouvelles particules virales de la famille des *Reoviridae* dans les cellules épithéliales duodénales d'enfants atteints de GEA [2]. La pathogénicité de ces nouveaux virus semblait attestée par le fait qu'ils n'étaient plus identifiés après guérison des enfants et n'étaient retrouvés sur aucune biopsie duodénale d'enfants sains [2]. En 1974, la même équipe identifiait ces virus dans les selles d'enfants atteints de GEA [3], puis ces virus étaient observés dans de nombreux pays sur tous les continents et se révélaient ubiquitaires, très répandus chez de nombreux mammifères ou certains oiseaux. Le nom initialement

proposé par Ruth F. Bishop était "duovirus" en raison de la localisation duodénale et de la double capsidie [1]. Le nom de "rotavirus" a été retenu plus tard sur suggestion de Thomas H. Flewett en raison de leur structure en rayon de roue (*rota* en latin) [4].

Ces rotavirus (RV) sont des virus non enveloppés, à ARN double brin segmenté. Le génome est constitué de 11 segments d'ARN codant pour 6 protéines structurales (VP1 à VP4, VP6, VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6) très impliquées dans la virulence et la pathogénicité [5]. Les protéines VP6 forment la couche intermédiaire de la capsidie et portent les antigènes déterminant 7 groupes distincts de A à G. Seuls les groupes A (très majoritaires), B et C sont présents chez l'homme. Les protéines VP4 (spicules) et la glycoprotéine VP7 forment la couche externe et constituent les antigènes de capsidie respectivement de type P et G qui induisent la production d'anticorps neutralisants. 5 types G (G1 à G4 et G9) et 3 types P (P[4], P[6], P[8]), avec des combinaisons G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], et G9P[8], sont responsables de plus de 90 % des GEA à RV chez l'homme, avec des disparités selon les régions et les années en France. Des cas de transmission interspèces peuvent être à l'origine de réassortants entre l'homme et l'animal [5].

■ Transmission, pathogénicité et gravité des rotavirus

La transmission de ces virus se fait avant tout par voie féco-orale interhumaine, directe par les mains ou indirecte par les contacts avec des surfaces souillées, notamment à l'hôpital [6]. Les RV sont

très résistants, pouvant survivre longtemps sur toutes sortes de surfaces. Ils sont très contagieux du fait de leur excrétion importante dans les selles alors même qu'un faible inoculum peut suffire à déclencher une infection et de leur présence dans les selles dès la période pré-diarrhéique ce qui renforce la difficulté de prévenir leur transmission. Cette prévention repose sur l'hygiène des mains (lavage avant et après chaque soin, si possible avec une solution hydroalcoolique), des sanitaires et de toutes les surfaces, et sur des mesures d'isolement en milieu hospitalier.

Les RV ont un tropisme pour les entérocytes des villosités de l'intestin grêle [7]. Ils se fixent sur la membrane baso-latérale pour pénétrer dans le cytoplasme, se répliquer et provoquer la lyse des entérocytes infectés, créant une malabsorption et libérant les particules virales qui vont infecter les cellules adjacentes [5]. Mais la diarrhée est aussi de nature osmotique et sécrétoire. Les RV inhibent l'activité des disaccharidases de la bordure en brosse, entraînant l'accumulation des disaccharides non absorbables dans la lumière intestinale à l'origine d'une diarrhée osmotique [7]. Les RV diminuent l'activité du transporteur SGLT1 (absorption couplée sodium-glucose), inhibant ainsi la réabsorption de l'eau. Enfin, la glycoprotéine virale NSP4 induit une augmentation du calcium intracellulaire activant la sécrétion de chlore et d'eau, et participe avec l'activation du système nerveux entérique à une diarrhée sécrétoire [8].

La gravité tient avant tout aux conséquences d'une diarrhée profuse, souvent associée à des vomissements itératifs, pouvant aboutir à une déshydratation et, dans les cas les plus graves,

à un état de choc hypovolémique et au décès. Un risque accru de déshydratation ou de décompensation d'une maladie chronique est observé sur des terrains à risque : âge < 6 mois, dénutrition, prématurité ou retard de croissance intra-utérin, iléostomie, maladie de Hirschsprung, déficit immunitaire, mucoviscidose, drépanocytose, maladie métabolique, diabète, insuffisance surrénale, insuffisance rénale chronique [9].

Des premières tentatives vaccinales aux deux principaux vaccins actuels

La recherche de vaccins contre les RV administrés par voie orale était fondée sur l'hypothèse qu'un vaccin vivant atténué pourrait générer une réponse immunologique similaire à l'infection naturelle sans provoquer de symptômes et fournir ainsi une protection contre la maladie. L'objectif de la vaccination était avant tout de prévenir les formes graves de GEA du nourrisson, survenant le plus souvent à l'occasion du premier épisode d'infection à RV. Au début des années 1980, la première génération de vaccins utilisait des souches animales atténuées, mais l'efficacité de ces vaccins animaux monovalents était le plus souvent insuffisante et aucun n'a été commercialisé au terme des essais cliniques, à l'exception d'un vaccin développé en Chine (*LLR, Lanzhou lamb rotavirus vaccine*) [10]. Les vaccins de seconde génération sont produits à partir de souches recombinées humain-animal atténuées ou d'une souche humaine atténuée. Breveté en 1991 et homologué en 1998, un vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus recombinée avec trois souches de RV humain était commercialisé aux États-Unis après des essais cliniques ayant montré une efficacité de 82 à 91 % contre les GEA graves à RV. Mais ce vaccin a été retiré du marché américain moins d'une année après et 1,5 million de doses administrées, en raison d'une augmentation d'invagination intestinale aiguë (IIA)

après la première dose (1 cas pour 10 000 enfants vaccinés) [10].

Les efforts pour le développement d'un vaccin se sont poursuivis et deux vaccins vivants atténués administrés par voie orale ont été commercialisés depuis 2004 pour l'immunisation active des nourrissons à partir de 6 semaines et diffusés dans le monde :

- un vaccin pentavalent réassortant humain (génotypes G1, G2, G3, G4 et P[8]) -bovin (souche WC3) administré en 3 doses [11];
- un vaccin monovalent (souche atténuée RIX4414 de génotype G1P[8] d'origine humaine), administré en 2 doses [12].

Pour le vaccin pentavalent réassortant humain, il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire cependant, la troisième dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines. Pour le vaccin monovalent, le schéma de vaccination en 2 doses sera préférentiellement administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Compte tenu de l'histoire du vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus, ces deux vaccins ont fait d'emblée l'objet d'essais pivots sur de très importantes populations (plus de 60 000 nourrissons) pour bien évaluer leur sécurité [11, 12]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées, des vomissements, une fièvre ou une irritabilité. L'invagination intestinale aiguë est en revanche très rare (moins de 1 cas sur 10 000 vaccinés).

Pour les deux, une efficacité vaccinale constamment supérieure à 85 % a été montrée contre les formes graves de GEA à RV et les hospitalisations dans les pays riches, que ce soit en Europe, aux États-Unis, en Amérique latine et en Asie [10-13]. Cette efficacité était moindre dans les pays pauvres d'Afrique ou d'Asie, autour de 60 %, mais avec un

gain de mortalité et de morbidité supérieur du fait d'une incidence plus élevée de formes sévères [10]. Ces vaccins, inscrits au calendrier vaccinal de nombreux pays européens, ne sont pas recommandés dans le calendrier vaccinal français et ne sont pas remboursés (cf. encadré "Le saviez-vous?"). Enfin, d'autres vaccins existent mais de diffusion limitée à quelques pays : deux vaccins en Inde, préqualifiés par l'OMS et distribués par l'alliance GAVI, et un au Vietnam.

Épidémiologie des infections à rotavirus en l'absence de vaccination

Les RV constituent toujours, dans les pays ne recommandant pas une vaccination de routine des nourrissons, des agents majeurs des GEA du jeune enfant, tant par leur fréquence que par leur gravité, particulièrement lors du premier épisode d'infection chez de jeunes nourrissons. Les RV restent les agents les plus fréquents des GEA, avec en Europe un caractère saisonnier, le pic épidémique se situant en hiver au mois de février et mars. L'infection à RV est pratiquement inévitable et touche avec prédilection les nourrissons de 6 mois à 2 ans. La quasi-totalité des enfants a été contaminée au moins une fois à l'âge de 5 ans. Plus de 90 % des enfants ont des anticorps anti-RV, partout dans le monde. Ce qui n'empêche pas les infections à RV d'être récidivantes, le plus souvent par différents sérotypes. À l'âge de 2 ans, près d'un enfant sur 10 a été infecté jusque 5 fois. Avant l'âge de 3 mois, les infections sont le plus souvent asymptomatiques.

En France, on évaluait l'incidence à 300 000 infections par an chez les moins de 5 ans, plus de 130 000 consultations en ville, près de 20 000 hospitalisations [14, 15]. Il persiste encore une mortalité faible mais évitable liée au RV : 10 à 15 décès par an en France [14, 15], 200 à 250 décès en Europe [16]. Dans le monde, il était estimé pour la période

I Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France (fig. 1)

L'histoire débute mal aux États-Unis où un premier vaccin oral vivant atténué contre les infections à RV, mis sur le marché en 1998, est retiré début 2000 en raison d'un risque accru d'invagination intestinale aiguë de l'ordre de 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés. Il faut attendre ensuite 2006 pour que deux autres vaccins oraux obtiennent une AMM européenne et soient commercialisés en France. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans un premier avis en 2006, "tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel constate au regard de l'épidémiologie que le mode de prise en charge des diarrhées aiguës doit encore être amélioré [...] recommande, dans un premier temps, de différer la recommandation de la vaccination RV systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois et, dans un second temps, de réévaluer cet avis après deux ans..." Dès 2007, les sociétés savantes européennes et françaises prennent position en faveur de cette vaccination. De nombreux pays la mettent en place (États-Unis, Autriche, Belgique, Finlande, pays d'Amérique latine). L'efficacité de ces vaccins se confirme "sur le terrain" en diminuant le nombre d'hospitalisations, de passages aux urgences, de consultations, d'infections nosocomiales et, dans les pays en voie de développement, en diminuant la mortalité.

En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) réévalue la situation mais ne se prononce pas encore en faveur d'une recommandation, en soulignant trois éléments : la présence de circovirus porcine (dont il sera par la suite démontré qu'il n'est pas pathogène pour l'homme), un signal faible d'augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivant la première dose de vaccin et l'absence attendue d'effet sur la mortalité des nourrissons compte tenu du faible nombre de décès en France. Les données d'efficacité et de sécurité, notamment l'absence d'augmentation des IIA aux États-Unis dans les 3 ans suivant le démarrage de la vaccination de routine s'accumulant, le HCSP reconsidère son avis en novembre 2013 et émet cette fois une recommandation de vaccination de routine des jeunes nourrissons. Mais cette vaccination n'a pas le temps d'être inscrite au calendrier vaccinal français, l'admission au remboursement des vaccins et la fixation de leur prix n'étant pas encore déterminées, et la commission de transparence émettant même le 1^{er} avril 2015 un avis de service médical rendu insuffisant pour une vaccination de routine. Le HCSP décide, peu de temps après, de suspendre sa recommandation dans un avis publié le 7 mai 2015, au vu d'un rapport de pharmacovigilance indiquant deux cas d'enfants décédés d'IIA, dont l'analyse ultérieure montrera les particularités exceptionnelles de prise en charge pour l'un (retard majeur de la prise en charge) et l'imputabilité très discutable pour l'autre (IIA après la 3^e dose du vaccin). À ce jour, de nombreux pays nous entourant pratiquent une vaccination de routine des nourrissons. En France, cette vaccination ne figure pas parmi les recommandations vaccinales en vigueur et n'est pas remboursée.

2000-2003 que la mortalité par diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans était plus importante que celle causée par le sida, le paludisme et la rougeole réunis. Les GEA à RV tuaient environ 600 000 enfants par an et étaient responsables de 2,3 millions d'hospitalisations (40 % des hospitalisations pour GEA chez les moins de 5 ans) et 23 millions de consultations dans le monde avant la vaccination [10, 16]. Ces infections à RV participent pour une grande part à la saturation hivernale des capacités d'accueil des services d'urgences et de pédiatrie des hôpitaux et à la désorganisation du système de Santé, notamment en France où il existe fréquemment un chevauchement avec les épidémies de grippe ou de VRS. L'impact est aussi économique avec des coûts directs

(consultations, traitements, hospitalisations, transports) estimés à 28 millions d'euros annuels en France [14]. Mais les coûts les plus importants pour la Société sont les coûts indirects, surtout en raison des arrêts de travail : en Europe, les parents prenaient en moyenne 3 à 7 jours d'arrêt de travail selon les pays quand leur enfant était pris en charge en soins primaires [17]. Le montant était estimé en France à 279 000 journées/an, ce qui représente un coût total supérieur à 100 millions d'euros. À noter que ces coûts indirects ne sont pas pris en compte dans le calcul de la balance coût/bénéfice en France, contrairement à d'autres pays comme par exemple aux États-Unis. Enfin, l'impact sur la vie familiale est également notable : les parents rapportent une grande anxiété

au cours des GEA, jugent la maladie grave, et décrivent pertes de sommeil et retentissement important sur la vie familiale [18].

Les RV sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales (31 à 87 % des causes de diarrhées nosocomiales), avec une prévalence estimée à 3,6 % des hospitalisations du jeune enfant, du fait de leur grande contagiosité, de leur transmission féco-orale, de leur présence dans les selles en période présymptomatique et de la fréquence des formes asymptomatiques de l'infection chez de très jeunes nourrissons [19]. La cause première d'hospitalisation de ces GEA nosocomiales est une bronchiolite chez des nourrissons plus jeunes que dans les infections communautaires.

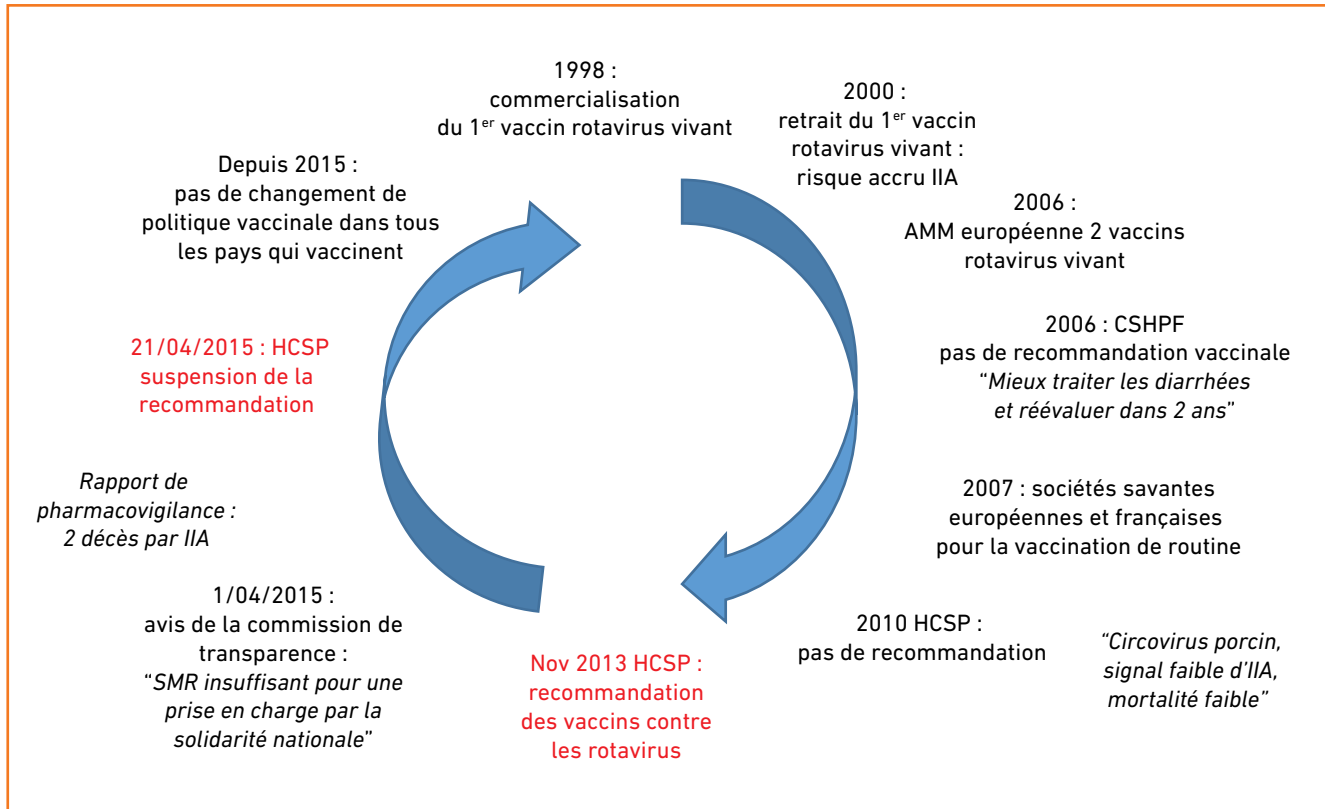


Fig. 1 : La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France. AMM: autorisation de mise sur le marché; CSHPF: Conseil supérieur d'hygiène publique de France; HCSP: Haut Conseil de la santé publique; IIA: invagination intestinale aiguë; SMR: service médical rendu.

Épidémiologie des infections à rotavirus dans les pays vaccinant en routine les nourrissons

Une majorité de pays européens proches de la France vaccinent en routine les nourrissons : Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, Italie, Autriche, pays scandinaves (hors Danemark). Des taux de couverture vaccinale élevés compris entre 85 et 96 % y ont été rapidement obtenus [20, 21]. Les taux d'efficacité vaccinale sur les formes graves de GEA observée dans les essais cliniques se sont confirmés "en vie réelle" dans ces pays européens. Non seulement on observe une réduction importante des hospitalisations et des consultations, mais aussi un décalage dans le temps du pic d'incidence qui, très diminué, est également retardé et ne se superpose plus en Europe

au pic de VRS et/ou de grippe [20, 22]. L'impact favorable de la vaccination sur des indicateurs de qualité des soins a été démontré dans les hôpitaux belges en lien avec une moindre suroccupation des structures hospitalières [23]. Les nourrissons atteints sont plus âgés d'environ 2 mois. Dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, on observe une réduction du nombre de GEA chez les enfants trop jeunes ou trop âgés pour être vaccinés variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale [24], ainsi qu'une diminution des GEA nosocomiales évaluée à 76 % aux États-Unis et en Australie témoignant d'une protection de groupe [24, 25]. Le taux de couverture vaccinale constitue un élément déterminant de l'efficacité sur le terrain de ces vaccins et notamment de cette protection de groupe qui apparaît pour des taux supérieurs à 65 % [20].

En Afrique et en Asie, malgré des taux d'efficacité vaccinale inférieurs, entre 50 et 80 % selon les pays, l'impact en termes de mortalité et de morbidité est majeur, ces pays totalisant plus de 85 % de la mortalité par diarrhée aiguë. La diffusion de ces vaccins y est rendue plus difficile par la nécessité de préserver la chaîne du froid au cours du transport, par la fenêtre vaccinale relativement étroite et par son coût, mais l'alliance GAVI y a financé le développement de cette vaccination [10].

Les études d'impact et de surveillance ont, pour certaines, montré que les deux vaccins étaient associés à une légère augmentation du risque d'IIA de 1 à 3 cas additionnels pour 100 000 vaccinations dans la première semaine suivant l'administration de la première dose, ce que n'avaient pas montré les essais

Un germe et sa prévention

cliniques [26]. L'OMS a néanmoins conclu que les bénéfices de la vaccination étaient largement supérieurs au faible risque d'IIA. Il était estimé par exemple au Mexique que la vaccination prévenait 33 décès et 280 hospitalisations liés aux GEA à RV pour chaque décès ou hospitalisation par IIA liée au vaccin. De plus, ce sur-risque d'IIA semble plus que compensé par une réduction globale de l'incidence des IIA dans les pays vaccinant. Ainsi, une étude récente montrait une réduction de 28 % des IIA durant la première année de vie en Allemagne cinq ans après le début de la vaccination de masse avec un taux de couverture vaccinale de 80 % [22]. Cela pourrait s'expliquer par le rôle des infections à RV dans la survenue de cas d'IIA. L'absence de recommandation dans certains pays européens, et notamment la France, est encore en partie expliquée par ces craintes sur le risque accru d'IIA [21].

Autres effets potentiels des vaccins contre les rotavirus

Des manifestations extra-digestives des infections à RV ont été décrites, notamment neurologiques avec la description de rares cas de méningo-encéphalites ou une fréquence accrue de convulsions, mais aussi des cas de myosite, d'hépatite, et le déclenchement de manifestations auto-immunes [10]. L'impact des vaccins est influencé par des facteurs génétiques de l'hôte et des interactions avec le microbiote intestinal. Ces manifestations doivent être prises en compte dans l'évaluation des bénéfices de la vaccination. Une réduction d'environ 20 % de l'incidence des convulsions dans l'année suivant la vaccination a été observée notamment aux États-Unis [27] mais n'a pas été confirmée dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Espagne.

Enfin, il a été récemment montré que les vaccins contre les rotavirus pourraient être efficaces pour lutter contre la résistance à l'immunothérapie de certains cancers de l'enfant et de l'adulte. Ces vac-

cins ont en effet démontré une capacité à infecter préférentiellement les cellules cancéreuses en comparaison aux cellules normales et à provoquer la mort immunogénique de ces cellules cancéreuses [28].

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIDSON GP, BISHOP RF, TOWNLEY RR *et al.* Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet*, 1975;1:242-246.
2. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 1973;2:1281-1283.
3. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*, 1974;1:149-151.
4. FLEWETT TH, BRYDEN AS, DAVIES H *et al.* Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 1974;2:61-63.
5. ESTES MK, COHEN J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*, 1989;53:410-449.
6. ANSARI SA, SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS *et al.* Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*, 1988;26:1513-1518.
7. LUNDGREN O, SVENSSON L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect*, 2001;3:1145-1156.
8. TIAN P, ESTES MK, HU Y *et al.* The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 mobilizes Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum. *J Virol*, 1995;69:5763-5772.
9. GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
10. YEN C, TATE JE, PATEL MM *et al.* Rotavirus vaccines Update on global impact and future priorities. *Hum Vaccines*, 2011;7:1282-1290.
11. VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006;354:23-33.
12. RUIZ-PALACIOS GM, PÉREZ-SCHAEL I, VELÁZQUEZ FR *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2006;354:11-22.
13. VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R *et al.* Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007;370:1757-1763.
14. MELLIEZ H, BOELLE P-Y, BARON S *et al.* Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Med Mal Infect*, 2005;35:492-499.
15. Haut Comité de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 28 mai 2010. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151>
16. PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-15.
17. GIAQUINTO C, VAN DAMME P, HUET F *et al.* Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis*, 2007;195:S36-44.
18. MAST TC, DEMURO-MERCON C, KELLY CM *et al.* The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr*, 2009;9:11.
19. GLEIZES O, DESSELBERGER U, TATOCHENKO V *et al.* Nosocomial Rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis*, 2006;25:S12-S21.
20. BURNETT E, JONESTELLER C, TATE J *et al.* Global impact of Rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*, 2017;215:1666-1672.
21. POELAERT D, PEREIRA P, GARDNER R *et al.* A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*, 2018;36:2243-2253.
22. MARQUIS A, KOCH J. Impact of Routine Rotavirus Vaccination in Germany: Evaluation Five Years After Its Introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-116.
23. STANDAERT B, ALWAN A, STRENS D *et al.* Improvement in hospital Quality of Care (QoC) after the introduction of

- rotavirus vaccination: An evaluation study in Belgium. *Hum Vaccines Immunother*, 2015;11:2266-2273.
24. PRELOG M, GORTH P, ZWAZL I *et al.* Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. *J Infect Dis*, 2016;214:546-555.
25. ZLAMY M, KOFLER S, ORTH D *et al.* The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*, 2013;13:112.
26. GLASS RI, PARASHAR UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *New Engl J Med*, 2014;370:568-570.
27. PAYNE DC, BAGGS J, ZERR DM *et al.* Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:173-177.
28. SHEKARIAN T, SIVADO E, JALLAS AC *et al.* Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade. *Sci Transl Med*, 2019;11:eaat5025.

E. Privat n'a pas de lien d'intérêt. A. Martinot a déclaré des liens d'intérêt avec Pfizer, GSK vaccins, MSD, Sanofi-Pasteur en tant que consultant, intervenant ou auditeur invité.

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

I Revues générales

Peut-on prévenir les SHU post-diarrhée ?

RÉSUMÉ : Le nombre de cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) déclarés en 2017 a été de 167, c'est le record depuis le début de la surveillance nationale en 1996.

Les aliments porteurs d'*Escherichia coli* sécrétant de vérotoxines qui sont la cause de la maladie sont principalement les viandes et les produits laitiers. Les actions de prévention ne peuvent donc concerner que la chaîne alimentaire du producteur au consommateur. La prévention à la source repose exclusivement sur le dépistage des *Escherichia coli* sécrétant de vérotoxines dans les lots alimentaires avant leur commercialisation.

L'épidémie de SHU en région Rhône-Alpes en avril 2019 et les 167 cas de SHU déclarés en 2017 démontrent amplement que le système de surveillance microbiologique des aliments au niveau national est toujours une vraie passoire. Les mesures de protection individuelle pour les enfants de moins de 15 ans restent donc les seuls moyens de contrôler l'endémie française et ont été diffusées sur le site de Santé publique France.



G. DESCHÊNES
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Le pays de Louis Pasteur a le triste privilège d'être une zone d'endémie pour le syndrome hémolytique et urémique (SHU) post-diarrhéique, avec une incidence annuelle moyenne de 150 cas pédiatriques. Il est probable qu'une fraction non négligeable de malades peu symptomatiques ne sont pas reconnus mais tous, quelle que soit la gravité de la maladie initiale et des ses séquelles immédiates, font leur entrée dans la maladie rénale chronique à l'occasion de cette maladie aiguë. Vingt ans après, au moins 60 % d'entre eux seront symptomatiques sous la forme d'une hypertension artérielle, d'une microalbuminurie, d'un abaissement du débit de filtration glomérulaire ou au pire d'une insuffisance rénale chronique. Il est bon de rappeler que 80 % des malades ont moins de 5 ans au moment de la maladie aiguë.

Le syndrome hémolytique et urémique est une maladie infectieuse contagieuse due à *Escherichia coli* et plus spécifiquement en France aux sous-types O157, O80 et O26 qui ont la capacité de sécréter des vérotoxines. L'infection à *Escherichia coli* est responsable d'une diarrhée

souvent invasive et les vérotoxines sont responsables de la maladie rénale [1]. Le réservoir principal des *Escherichia coli* sécrétant de vérotoxines est l'intestin des mammifères (sauf l'homme qui n'est pas porteur sain chronique) et des vertébrés, en particulier les oiseaux [2]. Plusieurs approches vaccinales ont été proposées et certaines essayées pour réduire la diffusion de la colonisation dans les troupeaux domestiques et les animaux sauvages, mais la tâche est telle que l'éradication des *Escherichia coli* sécrétant de vérotoxines n'est pas envisageable à court terme [3].

Les aliments porteurs d'*Escherichia coli* sont principalement les viandes et les produits laitiers. Les actions de prévention ne peuvent donc concerner que la chaîne alimentaire du producteur au consommateur.

La prévention industrielle à la source

La prévention à la source repose exclusivement sur le dépistage des *Escherichia*

POINTS FORTS

- Le nombre de cas de SHU déclarés en 2017 a été de 167, c'est le record depuis le début de la surveillance nationale en 1996.
- Les aliments porteurs d'*Escherichia coli* sont principalement les viandes et les produits laitiers.
- Les actions de prévention ne peuvent concerner que la chaîne alimentaire du producteur au consommateur.
- La prévention à la source repose exclusivement sur le dépistage des *Escherichia coli* sécréteurs de vérotoxines dans les lots alimentaires avant leur commercialisation.
- L'épidémie de SHU en région Rhône-Alpes en avril 2019 et les 167 cas de SHU déclarés en 2017 démontrent amplement que le système de surveillance microbiologique des aliments au niveau national est toujours une vraie passoire.
- Santé publique France a publié sur son site l'ensemble des mesures à respecter par les parents d'enfants âgés de moins de 15 ans.

coli sécréteurs de vérotoxines dans les lots alimentaires avant leur commercialisation. Les sociétés industrielles du secteur agro-alimentaire animal sont de plus en plus sensibles aux problèmes microbiologiques et investissent dans des laboratoires performants en microbiologie, afin de bloquer précocement la distribution des lots alimentaires contaminés par des micro-organismes pathogènes pour l'homme [4]. D'autres industriels organisent une filière complexe de contrôle dans des laboratoires publics et privés [5]. La discrétion qui entoure ce type de problème rend cependant impossible la possibilité de connaître l'étendue, la nature et la qualité des contrôles.

La multiplication des rappels de lots de produits laitiers ou carnés contaminés rend compte d'une prise de conscience croissante des groupes industriels les plus importants sur la nécessité d'une qualité microbiologique sans faille des aliments, mais montre que le système de contrôle à la source est loin d'être complètement opérationnel. Le problème spécifique des *Escherichia coli* sécréteurs de vérotoxines n'est cependant

jamais spécifiquement mentionné par ces mêmes groupes industriels.

D'autre part, il est probable qu'un très grand nombre de producteurs indépendants n'ont, au mieux, pas les moyens de cette surveillance microbiologique et n'ont, au pire, aucune conscience du problème. L'épidémie de SHU en région Rhône-Alpes véhiculée en avril 2019 par des fromages fabriqués par la fromagerie Alpine et contaminés par un *Escherichia coli* O26 et les 167 cas de SHU déclarés en 2017 (le record depuis le début de la surveillance nationale en 1996) [6] démontrent amplement que le système de surveillance microbiologique des aliments au niveau national est toujours une vraie passoire.

Il n'est sûrement pas inutile de rappeler que la surveillance nationale a été débutée en France après la description d'une épidémie de SHU véhiculée par du fromage de chèvre dans le département de l'Indre en 1992 [7]. Il est particulièrement triste de constater que 21 ans de surveillance nationale n'ont pas vraiment stimulé les pouvoirs publics à promou-

voir la plus élémentaire des politiques de prévention. Le carnet de santé que le monde entier nous envie ne porte toujours aucune mention informant les parents du caractère dangereux de la consommation de viande hachée crue ou insuffisamment cuite et de produits lactés non pasteurisés avant l'âge de 15 ans.

La protection individuelle à la maison

Les mesures individuelles prennent tous leur intérêt et doivent être expliquées très méthodiquement par les pédiatres et les médecins généralistes. L'ambiance générale d'une alimentation saine proche de la nature éloigne facilement les adultes et les parents des produits pasteurisés et d'une cuisson complète des aliments. Santé publique France a publié sur son site l'ensemble des mesures à respecter par les parents d'enfants âgés de moins de 15 ans [8] :

>>> Les viandes – et surtout la viande hachée de bœuf – doivent être bien cuites à cœur ou mieux longuement cuites dans un bouillon.

>>> Le lait cru et les fromages à base de lait cru ne doivent pas être consommés par les jeunes enfants : proposer exclusivement les fromages à pâte pressée cuite (type Emmental, Comté, etc.), les fromages fondus à tartiner et tous les fromages au lait pasteurisé.

>>> Les légumes, les fruits et les herbes aromatiques, en particulier ceux qui vont être consommés crus, doivent être soigneusement lavés.

>>> Les aliments crus ou non pasteurisés doivent être conservés séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés. Les boîtes contenant ces aliments doivent être régulièrement aseptisées.

>>> Les restes alimentaires et les plats cuisinés doivent être suffisamment réchauffés et consommés rapidement.

I Revues générales

>>> Les ustensiles de cuisine (surtout lorsqu'ils ont été en contact préalablement avec de la viande crue) ainsi que le plan de travail doivent être soigneusement lavés et aseptisés.

>>> Le lavage des mains doit être systématique avant de préparer à manger et en sortant des toilettes.

>>> En cas de gastro-entérite, il convient d'éviter de se baigner dans des lieux de baignade publics et de préparer des repas.

>>> Les enfants ne doivent pas boire d'eau non traitée (eau de puits, torrents, etc.) et éviter d'en avaler lors de baignades (lac, étang, etc.).

>>> Enfin, il faut éviter le contact des très jeunes enfants (moins de 5 ans) avec les vaches, veaux, moutons, chèvres, daims, etc. et leur environnement.

Les résultats de la surveillance de l'endémie française en 2017 montrent que la population générale n'est toujours pas sensibilisée à cette approche préventive. Ce travail de pédagogie alimentaire reste entièrement à faire.

BIBLIOGRAPHIE

1. KARMALI MA, PETRIC M, LIM C *et al.* The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*, 1985;151:775-782.
2. HEREDIA N, GARCIA S. Animals as sources of food-borne pathogens: A review. *Anim Nutr*, 2018;4:250-255.
3. SAEEDI P, YAZDANPARAST M, BEHZADI E *et al.* A review on strategies for decreasing *E. coli* O157:H7 risk in animals. *Microb Pathog*, 2017;103:186-195.
4. AgroImmo, 20 avril 2018 : Isigny Sainte-Mère va investir 60 millions dans une nouvelle usine ; www.agroimmo.fr/isigny-sainte-mere-va-investir-60-millions-dans-une-nouvelle-usine/.
5. LSA, 9 octobre 2018 : Le grand retour de Lactalis sur la nutrition infantile ; www.lsa-conso.fr/le-grand-retour-de-lactalis-sur-la-nutrition-infantile,299671.
6. www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/epidemie-de-shu-pediatrique-a-e.-coli-o26-en-france-metropolitaine-en-lien-avec-la-consommation-de-fromages-saint-marcellin-et-saint-felicien-poi
7. DESCHENES G, CASENAVE C, GRIMONT F *et al.* Cluster of cases of haemolytic uraemic syndrome due to unpasteurised cheese. *Pediatr Nephrol*, 1996;10:203-205.
8. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/syndrome-hemolytique-et-uremique-pediatrique/notre-action/#tabs

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

Revue générale

Dernières recommandations sur la prise en charge de l'infection néonatale bactérienne précoce : ce qu'il faut retenir

RÉSUMÉ : Depuis 2001, la mise en place en France du dépistage systématique du portage vaginal du streptocoque du groupe B (SGB) et de l'antibioprophylaxie per-partum a permis de réduire l'incidence des infections néonatales précoces à SGB. En 2017, une actualisation de la prise en charge de l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) a été publiée. Les principaux éléments à retenir de ces nouvelles recommandations qui concernent les nouveau-nés de plus de 34 semaines d'aménorrhée sont présentés dans cet article.

Ces recommandations introduisent quelques changements importants : les prélèvements bactériologiques de naissance (liquide gastrique, prélèvements périphériques) ne sont plus recommandés, un nouveau-né asymptomatique à risque d'INBP doit bénéficier d'une surveillance clinique standardisée en maternité et, enfin, l'antibiothérapie probabiliste est réservée aux nouveau-nés symptomatiques après prélèvement d'une hémoculture.



L. FOIX-L'HÉLIAS¹, P. BOILEAU²

¹ Service de Néonatalogie, CHU A. Trousseau, Université Paris Sorbonne Université, PARIS.

² Service de Médecine et Réanimation néonatales, CHI POISSY SAINT-GERMAIN-EN-LAYE, Université VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES.

Intérêts des nouvelles recommandations

Les recommandations publiées en 2017 par la Société française de néonatalogie et la Société française de pédiatrie, sous l'égide de la Haute Autorité de santé, permettent d'identifier les nouveau-nés à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) qui relèvent d'un traitement antibiotique ou d'une surveillance clinique et/ou de la réalisation d'examen complémentaires. Leur application doit permettre de réduire les antibiothérapies administrées chez le nouveau-né indemne d'INBP ainsi que le nombre d'associations triples d'antibiotiques et la durée des antibiothérapies instaurées à la naissance, dans le but de réduire la médicalisation de nouveau-nés bien portants, d'obtenir une utilisation raisonnée des antibiotiques et de diminuer la pression antibiotique

afin de limiter le développement et la dissémination des résistances bactériennes. Enfin, elles doivent permettre également de limiter la réalisation des prélèvements sanguins ainsi que des prélèvements bactériologiques de naissance chez les nouveau-nés.

Les effets délétères d'une antibiothérapie excessive chez le nouveau-né sont, d'une part, l'émergence de résistance bactérienne [1] et, d'autre part, les modifications induites sur l'implantation de la flore digestive à une période cruciale dans la mise en place du système immunitaire. Celles-ci peuvent entraîner des perturbations dans la maturation du système immunitaire, exposé à moins d'antigènes bactériens ou à des antigènes différents par l'utilisation d'antibiotiques. Ainsi, des associations entre l'antibiothérapie néonatale et la survenue des années plus tard d'allergie, de

I Revues générales

diabète de type 1 ou d'une obésité [2-4] ont été rapportées. Un consensus émerge aujourd'hui quant à la nécessité de préserver le microbiote intestinal afin de maintenir un équilibre entre l'hôte et les bactéries.

L'incidence des INBP (prouvées par une hémoculture ou par la culture du liquide céphalo-rachidien) qui surviennent avant 72 heures de vie a été estimée aux États-Unis entre 0,7 et 1 pour 1 000 naissances vivantes [5-6]. Ainsi, l'INBP est une maladie de faible incidence mais dont les conséquences sont potentiellement graves. La mortalité varie en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né : de 2 à 3 % chez le nouveau-né à terme, elle s'élève à plus de 20 % chez le prématuré [6] et est encore plus élevée en cas de méningite, respectivement 10 et 26 % [7].

Depuis 2001, la mise en place en France du dépistage systématique du portage vaginal du streptocoque du groupe B (SGB) et de l'antibioprophylaxie per-partum [8] a permis de réduire l'incidence des infections néonatales précoces à SGB, mais sans les éradiquer. L'incidence des infections néonatales précoces à SGB a diminué suite à ces recommandations, se stabilisant à 0,5 pour 1 000 naissances vivantes. Ainsi, en 2006, près de la moitié des INBP étaient encore dues au SGB [9]. Cependant, l'incidence des INBP est probablement sous-estimée du fait de l'absence de prélèvement systématique d'une hémoculture dans les situations à risque.

Si l'INBP prouvée est rare, la suspicion d'INBP est fréquente dans la pratique quotidienne puisque la moitié des nouveau-nés faisaient en France l'objet d'examen complémentaires pour la rechercher [10, 11]. Cette suspicion d'INBP générerait la réalisation d'examen complémentaires superflus et un excès de prescription d'antibiotiques, augmentant de plus la durée d'hospitalisation de la mère et du nouveau-né.

Épidémiologie des INBP chez le nouveau-né de plus de 34 semaines d'aménorrhée

La majorité des INBP sont dues à des bactéries de portage vaginal maternel et surviennent après une colonisation par voie ascendante. Actuellement, dans les pays développés, *Streptococcus agalactiae* est la cause la plus fréquente de l'INBP chez le nouveau-né à terme ou proche du terme avec 40 à 50 % des cas, *Escherichia coli* vient en second avec 10 à 15 % des cas [5, 6]. Dans le reste des cas, d'autres bactéries sont impliquées comme *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus pneumoniae*. La voie hématogène est beaucoup moins fréquente. Elle survient essentiellement lors des pyélonéphrites maternelles, en particulier à *Escherichia coli*, ou plus rarement lors de la listériose maternelle à *Listeria monocytogenes* acquise par contamination alimentaire.

L'incidence des infections néonatales précoces à bactéries autres que le SGB reste stable depuis la pratique du dépistage systématique du portage vaginal à SGB et de l'antibioprophylaxie per-partum qui n'a pas fait émerger de bactéries de remplacement [12]. La connaissance de cette épidémiologie bactérienne associée à l'épidémiologie de la résistance est un préalable indispensable au choix de l'antibiothérapie de première intention.

Comment identifier les nouveau-nés à risque d'INBP ?

1. Connaissance des facteurs de risque d'INBP et des indications de l'antibioprophylaxie per-partum

>>> Une colonisation maternelle à SGB lors de la grossesse en cours

La mise en évidence d'une bactériurie asymptomatique à SGB a la même signification qu'une colonisation vaginale à SGB. En l'absence d'antibioprophylaxie chez la mère colonisée par SGB, 50 % des

nouveau-nés sont colonisés et environ 2 % vont développer une infection néonatale précoce à SGB. Plusieurs études observationnelles ont permis de montrer qu'une antibioprophylaxie per-partum adéquate réduit de 90 % ce risque chez les nouveau-nés [13]. Cependant, l'absence d'antibioprophylaxie per-partum par voie intraveineuse alors qu'elle était indiquée, le début de l'antibioprophylaxie moins de 4 heures avant la naissance et l'utilisation d'un antibiotique autre que la pénicilline G, l'ampicilline (ou amoxicilline) ou la céfazoline doivent être considérés comme inadéquats [13]. Cette antibioprophylaxie per-partum inadéquate laisse persister un risque de survenue d'infection néonatale précoce à SGB.

>>> Un antécédent d'infection néonatale à SGB chez un enfant d'une précédente grossesse

>>> En l'absence de dépistage de la colonisation maternelle à SGB :

- une prématurité spontanée et inexplicite;
- une rupture prolongée des membranes (> 12 h).

>>> Une chorioamniotite (ou une fièvre maternelle)

En l'absence de définition consensuelle de la chorioamniotite, il semble raisonnable de ne conserver que la fièvre maternelle > 38 °C comme facteur de risque [14]. Ainsi définie, la chorioamniotite qui survient dans moins de 10 % des grossesses est un facteur de risque d'INBP et est associée à une INBP dans 0,5 à 1,3 % des cas. En conséquence, il ne semble pas justifié de proposer un traitement antibiotique d'emblée chez le nouveau-né asymptomatique né dans un contexte de fièvre maternelle. Toutefois, en raison du risque augmenté d'INBP dans ce contexte, une surveillance clinique de ces nouveau-nés asymptomatiques est indispensable.

L'ensemble de ces facteurs de risque d'INBP constitue le socle des indications de l'antibioprophylaxie per-partum (à

l'exception de la chorioamniotite). Bien que la fièvre maternelle puisse survenir en dehors d'une chorioamniotite, l'administration d'une antibiothérapie per-partum (prescrite par l'obstétricien à visée maternelle) constitue un élément anamnestique essentiel pour le pédiatre. En fonction de celui-ci, il peut apprécier le risque de développer une infection néonatale précoce à SGB en fonction du type d'antibiotique et des modalités d'administration de ce dernier à la mère lors du per-partum.

L'antibioprophylaxie maternelle per-partum adéquate doit être administrée :
– par voie parentérale (intraveineuse);
– plus de 4 heures avant la naissance;
– en utilisant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou la céfazoline.

Tout autre traitement antibiotique (molécule, modalités d'administration et délai inférieur à 4 heures avant la naissance) sera considéré comme inadéquat.

2. Le nouveau-né symptomatique

Les signes cliniques de l'INBP sont nombreux et ils apparaissent rapidement après la naissance. En effet, la quasi-totalité des nouveau-nés infectés à SGB ont présenté une symptomatologie clinique avant les premières 24 heures de vie. Néanmoins, ces signes sont peu spécifiques et peuvent être observés dans des situations non infectieuses. L'adage proposé par les recommandations publiées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2002 stipulant que "tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection" reste vrai. Les signes cliniques les plus fréquemment observés en période postnatale immédiate sont respiratoires [15]. Toutefois, d'autres signes cliniques, bien que non spécifiques, peuvent faire évoquer une INBP par leur présence dans les 48 premières heures de vie :

– signes respiratoires : détresse respiratoire (geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction), tachypnée et apnée;

– signes généraux : fièvre ou hypothermie;
– signes hémodynamiques : tachycardie, bradycardie, signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension artérielle, oligurie);
– signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions;
– signes digestifs : refus de boire, vomissements.

Les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni définissent comme signes d'alerte (*red flags*) imposant une antibiothérapie immédiate : la détresse respiratoire apparue après 4 heures de vie, les signes de choc, les convulsions et la nécessité d'une ventilation mécanique chez un nouveau-né à terme.

3. Le nouveau-né asymptomatique avec facteurs de risque d'INBP

De nombreuses études suggèrent qu'il est envisageable d'effectuer une

surveillance clinique chez les nouveau-nés à risque d'INBP qui sont asymptomatiques sans recourir systématiquement à des examens complémentaires [16-18]. L'algorithme proposé pour identifier les nouveau-nés à risque relevant d'une surveillance clinique standardisée est donné dans la **figure 1**. La formation des équipes soignantes des suites de couches à cette surveillance est indispensable à son efficacité.

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être répartis dans l'une des trois catégories suivantes :

>>> Les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophyllaxie per-partum adéquate pour une colonisation maternelle à SGB ou un antécédent d'infection néonatale à SGB ou une rupture des membranes de plus de 12 heures ou une prématurité spontanée et inexpliquée.

>>> Les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophyllaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence

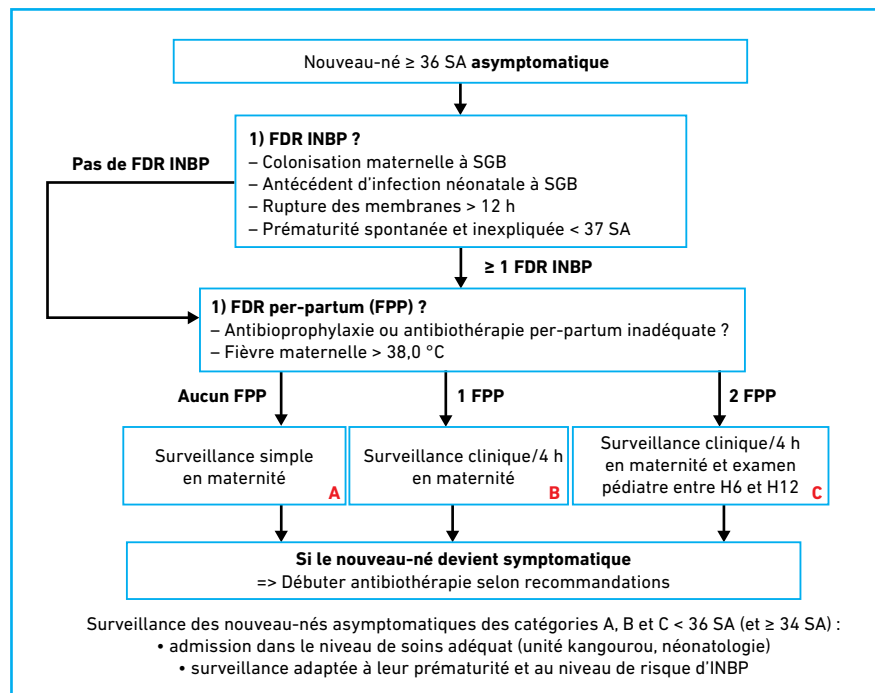


Fig. 1 : Indications de la surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP. FDR : facteur de risque; SA : semaine d'aménorrhée; SGB : streptocoque du groupe B.

I Revues générales

d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée) ou dont la mère avec une fièvre > 38 °C a reçu une antibiothérapie per-partum adéquate.

>>> Les nouveau-nés dont la mère avec une fièvre > 38 °C a reçu une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum inadéquate.

Les critères cliniques retenus pour la grille de surveillance correspondent aux signes pouvant faire évoquer une INBP : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, signes de détresse respiratoire, teint cutané anormal. Une proposition de type de grille est fournie dans le **tableau I**.

Les signes cliniques pour lesquels il est recommandé d'appeler la sage-femme ou le pédiatre sont :

- température ≥ 38 ou < 36 °C,
- fréquence cardiaque > 160/min (au calme) ou < 80/min ;
- fréquence respiratoire > 60/min ;
- présence d'un tirage, d'un geignement ou d'apnée ;
- teint cutané anormal : pâleur, cyanose, marbrures ou teint gris ;
- tout signe clinique ou changement d'état qui inquiète l'équipe soignante.

Quels examens complémentaires effectuer chez les nouveau-nés à risque d'INBP ?

L'hémoculture et la ponction lombaire sont les deux examens complémentaires qui permettent d'affirmer un diagnostic positif et étiologique de l'INBP.

1. Les examens complémentaires bactériologiques

>>> Hémoculture

L'hémoculture est le seul examen essentiel qu'il convient de réaliser avant de débuter une antibiothérapie pour une suspicion d'INBP chez un enfant

symptomatique. Un volume cible de 2 mL de sang (au minimum 1 mL) devra être prélevé dans un flacon pédiatrique.

>>> Ponction lombaire (PL)

La PL devra être effectuée devant une suspicion de méningite chez un nouveau-né avec une altération de l'état général ou l'existence de signes neurologiques et dont l'état est compatible avec sa réalisation. Une hémoculture positive est également une indication à réaliser une PL. Enfin, l'absence de réalisation de la PL ne doit pas retarder l'administration d'une antibiothérapie. En effet, les techniques d'amplification des acides nucléiques spécifiques de *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* dans le liquide céphalo-rachidien

permettent l'identification des germes plusieurs heures ou jours après le début de l'antibiothérapie.

>>> Prélèvements bactériologiques de naissance (liquide gastrique et prélèvements périphériques)

L'analyse bactériologique du liquide gastrique et des prélèvements périphériques (oreilles et anus) n'est pas contributive au diagnostic d'INBP [19]. Le bénéfice potentiel de ces prélèvements pour faire le diagnostic étiologique d'une infection étayée avec une hémoculture négative n'est pas démontré. Ces prélèvements peuvent conduire à des explorations et à des antibiothérapies excessives qui favorisent l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques et des

Âge (heures)	H4	H8	H12	H16	H20	H24	H30	H36	H42	H48
Date et heure										
Température ≥ 38 °C ou < 36 °C										
Fréquence cardiaque > 160 (au calme) ou < 80/min										
Fréquence respiratoire > 60/min										
Signes de lutte respiratoire (tirage, geignement)										
Aspect de la peau anormal (pâleur, cyanose, marbrures, teint gris)										

Tableau I : Proposition de grille de surveillance clinique qui peut servir de référence à la mise en place de procédures de surveillance des nouveau-nés à risque d'INBP au sein de la maternité. À remplir en suites de couches pour tout nouveau-né asymptomatique si: la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée); la mère était fébrile (température > 38 °C) et a reçu une antibiothérapie per-partum (quel que soit le délai avant la naissance). Prévenir le pédiatre ou la sage-femme si une case d'anomalie est cochée ou tout signe clinique ou tout changement d'état qui inquiète l'équipe soignante.

perturbations du microbiote intestinal. Les conséquences à court et à long terme de la poursuite de telles pratiques sont délétères tant pour la santé des enfants que pour la santé publique.

2. Les examens complémentaires non bactériologiques

>>> La numération formule sanguine ou hémogramme

En 2002, le groupe de travail de l'ANAES concluait que *“l'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux, des neutrophiles immatures, le rapport I/T sont très peu contributifs au diagnostic de l'infection néonatale”* [20]. Aucune étude publiée depuis 2002 ne permet de modifier cette conclusion qui reste donc valide.

>>> Le dosage de la C-réactive protéine (CRP)

La CRP, protéine de la phase aiguë de l'inflammation, est le marqueur inflammatoire le plus largement utilisé. Son taux plasmatique s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'infection, son dosage précoce est donc peu contributif dans le diagnostic de l'INBP. En outre, une augmentation de la CRP peut se voir dans de nombreuses situations : liquide amniotique méconial ou teinté, bosse séro-sanguine, etc.

>>> Le dosage de la procalcitonine (PCT) au sang de cordon

Une PCT élevée n'est pas une preuve diagnostique, son intérêt est probablement de classer les enfants à “haut” ou “bas” risque d'INBP. Une PCT inférieure au seuil ne permettra pas d'éliminer avec certitude une INBP. En outre, l'interprétation du résultat du dosage doit se faire en tenant compte de l'évolution clinique du nouveau-né. Actuellement, aucune prise en charge intégrant le dosage de la PCT au cordon n'a été validée mais les résultats d'une étude multicentrique française (DIACORD) sont en attente.

POINTS FORTS

- L'antibioprophylaxie maternelle per-partum doit être administrée : par voie parentérale (intraveineuse), plus de 4 heures avant la naissance et en utilisant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou la céfazoline. Tout autre traitement antibiotique (molécule, modalités d'administration et délai inférieur à 4 heures avant la naissance) sera considéré comme inadéquat.
- Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être répartis dans l'une des trois catégories suivantes : les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum adéquate pour une colonisation maternelle à SGB ou un antécédent d'infection néonatale à SGB ou une rupture des membranes de plus de 12 heures ou une prématurité spontanée et inexpliquée ; les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée) ou dont la mère avec une fièvre > 38 °C a reçu une antibiothérapie per-partum adéquate ; les nouveau-nés dont la mère avec une fièvre > 38 °C a reçu une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum inadéquate.
- Les signes cliniques pour lesquels il est recommandé d'appeler la sage-femme ou le pédiatre sont : température ≥ 38 ou < 36 °C, fréquence cardiaque > 160/min (au calme) ou < 80/min, fréquence respiratoire > 60/min, présence d'un tirage, d'un geignement ou d'apnée, teint cutané anormal (pâleur, cyanose, marbrures ou teint gris), tout signe clinique ou changement d'état qui inquiète l'équipe soignante.
- L'hémoculture est l'examen de référence recommandé pour établir le diagnostic étiologique de l'INBP. Il est recommandé de prélever une hémoculture pour tout nouveau-né qui présente des signes cliniques d'INBP avant l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste.
- Le prélèvement du liquide gastrique et les prélèvements périphériques (oreilles et anus) ne sont plus recommandés dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né ≥ 34 SA.

Indications d'une antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'INBP

1. Cas du nouveau-né symptomatique

Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée immédiatement après prélèvement de l'hémoculture chez tout nouveau-né qui présente des signes cliniques évoquant une INBP.

2. Cas du nouveau-né asymptomatique à risque d'INBP

Les nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque devront être surveillés cliniquement de façon standardisée (**tableau I**). La survenue d'une anomalie clinique pendant cette surveillance doit conduire le pédiatre à réaliser rapidement un examen clinique, à prélever au moins une hémoculture.

Revue générale

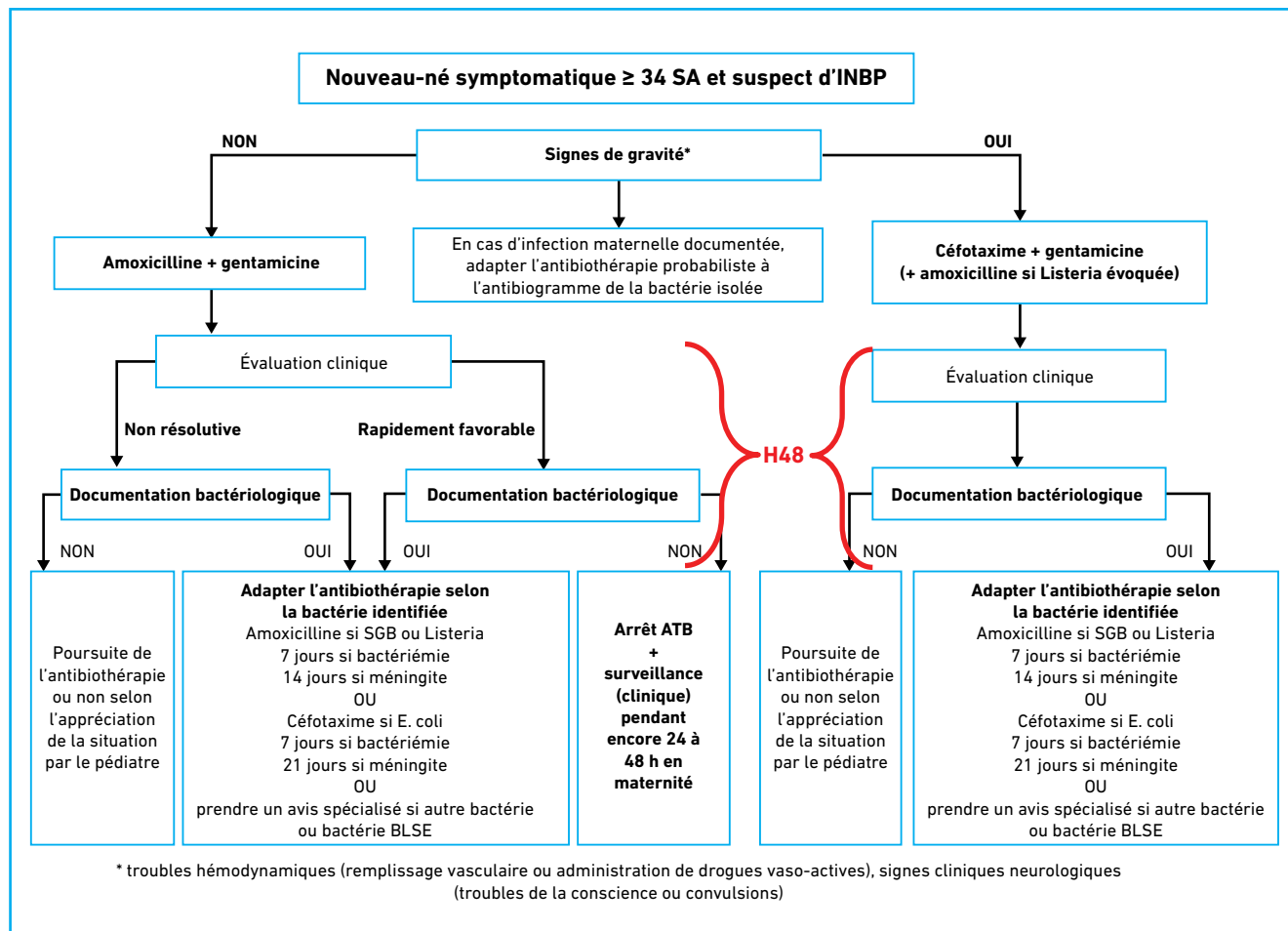


Fig. 2 : Choix de l'antibiothérapie probabiliste et adaptation secondaire du traitement. ATB : antibiotique; SA : semaine d'aménorrhée; SGB : streptocoque du groupe B.

culture et à débuter une antibiothérapie probabiliste.

3. Quelle association de molécules pour l'antibiothérapie probabiliste ?

Les enjeux actuels chez les nouveau-nés de 34 semaines d'aménorrhée (SA) et plus suspects d'INBP sont de privilégier la prescription d'une bithérapie associant de l'amoxicilline avec un aminoside (gentamicine), de limiter l'utilisation des céphalosporines de troisième génération aux infections à *Escherichia coli*, de limiter la durée d'exposition à l'antibiothérapie en cas d'INBP non confirmée et, enfin, d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie identifiée. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste de pre-

mière intention doit être établi en tenant compte des bactéries les plus fréquentes et de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques afin que le traitement probabiliste soit efficace dans au moins 90 % des cas, en utilisant dans tous les cas le spectre antibiotique le plus étroit.

Aux États-Unis, sur la période 2006-2009, sur 389 INBP prouvées, l'antibiothérapie initiale était dans 82 % des cas l'association ampicilline-gentamicine. Dans cette série d'INBP, tous les SGB étaient sensibles à l'amoxicilline et 96 % des *Escherichia coli* étaient sensibles à la gentamicine [6]. Enfin, dans toutes les recommandations internationales, il est recommandé de débuter cette antibiothérapie probabiliste rapidement après

le prélèvement d'une hémoculture. Les posologies, modalités d'administration des antibiotiques de première intention ainsi que la durée du traitement en fonction de la bactérie identifiée sont précisées dans la **figure 2**.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNAUD I, JARLIER V, CARBONNE-BERGER A *et al.* Bactéries multirésistantes (BMR) en milieu hospitalier : entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (Sarm), Réseau BMR-Raisin, 2002-2010. *Bull Epidemiol Hebd*, 2013;42-43:473-476.

2. KUMMELING I, STELMA FF, DAGNELIE PC *et al.* Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*, 2007;119:e225-e231.
3. VAARALA O, ATKINSON MA, NEU J. The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*, 2008;57:2555-2562.
4. HUH SY, RIFAS-SHIMAN SL, ZERA CA *et al.* Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*, 2012;97:610-616.
5. WESTON EJ, PONDO T, LEWIS MM *et al.* The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:937-941.
6. STOLL BJ, HANSEN NI, SANCHEZ PJ *et al.*; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 2011;127:817-826.
7. GASCHIGNARD J, LEVY C, ROMAIN O *et al.* Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:212-217.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Septembre 2001. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_ar.pdf
9. JOURDAN-DA SILVA N, ANTONA D, SIX C *et al.* Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. *Bull Epidemiol Hebd*, 2008;14-15:110-113.
10. NOGUER STROEBEL A, THIBAUDON C, DUBOS JP *et al.* [Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited?]. *Arch Pediatr*, 2008;15:375-381.
11. SIKIAS P, PARMENTIER C, IMBERT P *et al.* [Early-onset neonatal infection: assesment of professional practices in 14 maternity wards in the Ile-de-France region in 2013]. *Arch Pediatr*, 2015;22:1021-1026.
12. BALTIMORE RS, HUIE SM, MEEK JI *et al.* Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*, 2001;108:1094-1098.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*, 2010;59:1-36.
14. MUKHOPADHYAY S, DUKHOVNY D, MAO W *et al.* 2010 perinatal GBS prevention guideline and resource utilization. *Pediatrics*, 2014;133:196-203.
15. BROMBERGER P, LAWRENCE JM, BRAUN D *et al.* The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics*, 2000;106:244-250.
16. BERARDI A, FORNACIARI S, ROSSI C *et al.* Safety of physical examination alone for managin well-appearing neonates \geq 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015;28:1123-1127.
17. CANTONI L, RONFANI L, DA RIOL R *et al.*; Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr*, 2013;163:566-573.
18. DUVOISIN G, FISCHER C, MAUCORT-BOULCH D *et al.* Reduction in the use of diagnostic tests in infants with risk factors for early-onset neonatal sepsis does not delay antibiotic treatment. *Swiss Med Wkly*, 2014;144:w13981.
19. POLIN RA and the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2012;129:1006-1015.
20. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Septembre 2002. www.has-sante.fr/jcms/c_272226/fr/diagnostic-et-traitement-curatif-de-l-infection-bacterienne-precoce-du-nouveau-ne

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

Le seul hydrolysât* enrichi en synbiotiques pour faire tendre le microbiote de l'enfant APLV vers celui de l'enfant allaité en bonne santé**

Une formule reconnue pour son goût¹

✔ favorise une bonne acceptabilité¹

La synergie des pré et probiotiques^{4,5}

✔ fait diminuer certains symptômes allergiques et le recours à leur traitement^{4,5}

- diminue les symptômes cutanés (érythème fessier, dermatite atopique), respiratoires (respiration sifflante...), digestifs (constipation...)^{4,5}
- diminue le recours aux traitements médicamenteux des symptômes allergiques (broncho-dilatateurs, corticoïdes inhalés, émoullients...)^{4,5}

* Hydrolysât poussé de protéines (HPP).
** Allergique aux Protéines de Lait de Vache.

Pepticate SYNEO 1 et Pepticate Syneo 2 sont des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales). À utiliser sous contrôle médical. Indications de prise en charge des HPP (Arrêté du 23 fév. 2010, JO du 2 mars 2010) : Allergie avérée aux protéines de lait de vache dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

1. Maslin K. et al, Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 29, 857-862 (2018).

2. Vandenplas Y et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993.

3. Abrahamse-Berkeveld et al. Infant formula containing galacto-and fructo-oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V supports adequate growth and tolerance in healthy infants in a randomised, controlled, double-blind, prospective, multicentre study. *Journal of Nutritional Science* 2016, 1-13.

4. Vander Aa et al, *Clin Exp Allergy*, 2010.

5. Vander Aa et al, *Clin Exp Allergy*, 2011.

Pour plus d'informations sur les synbiotiques et ces études, rendez-vous sur www.aplv.fr/synbiotiques



Un nouvel équilibre pour bien grandir^{2,3}

Revue générale

Les formules infantiles avec des “biotiques”, pré-, pro- et synbiotiques : quel intérêt dans la prise en charge de l’allergie aux protéines de lait de vache ?

RÉSUMÉ : L’allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une des allergies les plus fréquentes chez l’enfant. Sa prise en charge est fondée sur l’exclusion des protéines de lait de vache de son alimentation.

La supplémentation des formules infantiles par des biotiques est de plus en plus développée et permet de moduler l’établissement du microbiote intestinal de l’enfant. Cette intervention précoce sur l’écosystème intestinal a un intérêt santé pour l’enfant et plusieurs études ont montré l’intérêt de ces formules dans la prise en charge de l’APLV.



F. CAMPEOTTO

Service de Gastroentérologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS, Faculté de Pharmacie de l’Université de PARIS.



M.-J. BUTEL

Professeur émérite de Microbiologie, Université de Paris, UMR-S U1139, INSERM.

L’allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est une des allergies de l’enfant les plus communes.

Son incidence est variable, de 0,5 à 3 %, voire plus selon les études et les pays. Les présentations cliniques sont multiples avec des symptômes digestifs, cutanés ou respiratoires, souvent associés à des retards de croissance. Par ailleurs, même si ce concept est actuellement en débat, ces symptômes peuvent évoluer dans ce qu’on appelle la marche allergique, allant de la dermatite atopique à l’asthme, puis à la rhinite allergique.

La prise en charge de l’APLV repose sur le régime strict d’éviction des protéines de lait de vache (PLV). Chez l’enfant allaité, c’est la mère qui exclut de son alimentation les protéines de lait de vache. Chez les nourrissons alimentés par lait infantile, l’apparition de manifestations d’APLV doit faire remplacer le lait premier âge par un hydrolysat poussé des PLV ou un hydrolysat de protéines de riz. Les formules à base d’acides aminés, totalement dépourvues de PLV, sont indiquées après échec des hydrolysats

ou en première intention dans certains cas comme un retard de croissance staturo-pondérale, en cas d’anaphylaxie ou d’œsophagite à éosinophiles. Les laits hypoallergéniques (HA) qui contiennent des hydrolysats partiels de protéines de lait de vache ne sont pas indiqués dans la prise en charge de l’APLV.

Aujourd’hui, de nombreuses formules infantiles comportent dans leur composition des biotiques : prébiotiques, probiotiques ou synbiotiques. Que sont exactement ces compléments ? Pourquoi cet ajout ? Quel en est leur intérêt dans la prise en charge de l’APLV ?

Microbiote et allergie

L’homme est associé à une communauté microbienne complexe et dynamique, véritable partenaire de l’hôte. **Ce partenariat débute à la naissance**, voire même *in utero*, la colonisation bactérienne commençant dès la rupture des membranes fœtales. Cette période de l’établissement du microbiote intestinal apparaît être

I Revues générales

de plus en plus un moment crucial et de multiples études épidémiologiques montrent qu'une **dysbiose précoce est reliée à une augmentation de pathologies non transmissibles**, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'obésité et l'allergie [1].

L'augmentation significative de l'incidence des maladies allergiques observée dans les pays industrialisés a été expliquée par la théorie de l'hygiène, les précautions d'hygiène entourant l'accouchement et les conditions de vie dans ces pays limitant l'exposition aux micro-organismes au cours de la petite enfance, avec pour conséquence une dysbiose précoce entraînant une altération de la maturation du système immunitaire. Ainsi, des facteurs associés avec une augmentation de l'exposition aux micro-organismes, tels que l'exposition à des animaux familiers, un environnement agricole, le contact avec d'autres enfants, l'accouchement par voie vaginale et la présence d'une fratrie, pourraient protéger du développement de l'allergie alimentaire. En revanche, des facteurs connus pour impacter la colonisation bactérienne, tels que la naissance par césarienne ou l'antibiothérapie, ont été associés à une augmentation du risque allergique.

Cette fenêtre de maturation immunitaire par le microbiote apparaît limitée dans le temps aux premiers mois de vie. Pendant cette période, le microbiote du nouveau-né est soumis à l'influence de divers déterminants périnataux pouvant déclencher une dysbiose, source de déséquilibre des lymphocytes T-helper (Th). Il existe normalement un équilibre entre les Th de type 1 (Th1) et 2 (Th2) au sein de la population des cellules Th CD4⁺. La maladie allergique repose sur un déséquilibre entre les sous-populations lymphocytaires Th1, Th2 et les T-régulateurs (Treg), une déviation au profit des Th2 ayant été associée au développement des phénomènes allergiques. Au cours de la grossesse, la mère a une orientation Th2 afin d'éviter le rejet du fœtus. L'enfant

naît donc avec ce même déséquilibre et l'activité des Th1 va devoir augmenter graduellement pour restaurer la balance Th1/Th2. **C'est l'établissement séquentiel** du microbiote – premiers antigènes rencontrés – qui permet, par une **stimulation immunitaire adéquate**, une balance équilibrée au sein de la population lymphocytaire T.

Plusieurs études ont montré des différences de microbiote intestinal entre des nourrissons allergiques ou non et plus spécifiquement ayant une allergie aux protéines du lait de vache ou non. Si ces études ne sont pas toutes parfaitement comparables, il apparaît fréquemment une baisse de l'abondance des bifidobactéries et/ou lactobacilles chez les enfants avec une APLV. De façon intéressante, une relation a été montrée entre la composition du microbiote des enfants avec une APLV entre 3 et 6 mois et la résolution de cette allergie à 8 ans, montrant l'importance de la période précoce et une fenêtre d'intervention possible. De même, une étude sur la cohorte CHILd de 319 enfants a montré que c'était la dysbiose observée à 3 mois qui était prédictive du risque d'asthme allergique à 3 ans.

■ Les biotiques

Les relations de plus en plus évidentes entre le microbiote intestinal néonatal et la maladie allergique ont conduit à l'intérêt de **la modulation du microbiote ou de ses fonctions**. Cette modulation peut favoriser une **maturation optimale du système immunitaire** du nourrisson. Différentes approches sont envisageables : la supplémentation en **probiotiques** ou en **prébiotiques** ou les **2 associés**.

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont un **bénéfice pour la santé** de l'hôte. De nombreuses souches ont ainsi montré des capacités *in vitro* et *in vivo* à interagir

avec les cellules immunitaires de l'hôte avec des propriétés immunostimulantes, pro- ou anti-inflammatoires. Leurs propriétés sont souche-dépendantes, soulignant la nécessité d'utiliser des souches sélectionnées *in vitro* et/ou *in vivo* dans des modèles animaux pour un choix pertinent de leur application et validées par des essais cliniques. Leur intérêt est de favoriser l'établissement de bactéries. Actuellement, les souches probiotiques les plus utilisées en raison de leur innocuité et de leurs propriétés bénéfiques appartiennent aux 2 genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, genres dont le niveau est montré diminué dans l'allergie dans de nombreuses études.

Les prébiotiques sont des substrats qui sont sélectivement utilisés par des micro-organismes de l'hôte, conférant un **bénéfice santé**. Les prébiotiques utilisés pour les formules infantiles sont des oligosaccharides, principalement des galacto-oligosaccharides à courte chaîne (scGOS) et des fructo-oligosaccharides à longue chaîne (lcFOS). En raison de leur structure, ces molécules sont non hydrolysables par les enzymes digestives humaines, non assimilées au niveau de l'intestin grêle et sont donc fermentées au niveau du côlon. Ils permettent ainsi l'établissement d'un microbiote enrichi en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. L'ajout des prébiotiques dans les formules se rapproche de l'effet prébiotique naturel du lait maternel. En effet, le lait maternel humain est particulier dans sa composition avec une richesse spécifique en oligosaccharides (HMO pour *Human Milk Oligosaccharides*), principaux facteurs bifidogènes du lait maternel. De nombreuses études et essais cliniques ont montré l'innocuité des prébiotiques et leur efficacité en termes de modulation de microbiote. Les prébiotiques peuvent aussi avoir une action directe avec des propriétés antimicrobiennes, inhibant l'adhésion de pathogènes grâce à leur structure qui mime des récepteurs cellulaires, et des propriétés immunostimulantes sur les cellules épithéliales et immunitaires.

L'association des prébiotiques et probiotiques, appelée **synbiotique**, est attractive car elle a de grandes chances d'être synergique, le prébiotique apportant un substrat que peut utiliser le probiotique, lui permettant de coloniser efficacement l'hôte et d'exercer ses effets bénéfiques. En outre, le prébiotique ajoute ses propres impacts bénéfiques.

Le lait maternel, qui contient des oligosaccharides à activité prébiotique et des bactéries à activité probiotique (notamment des lactobacilles et des bifidobactéries), est donc un synbiotique naturel.

Les formules infantiles avec des biotiques dans l'APLV

En 2011, le comité nutrition de l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) concluait sur l'innocuité totale des formules infantiles contenant prébiotiques et/ou probiotiques et l'intérêt de la recherche sur leur intérêt clinique dans l'objectif de favoriser l'établissement d'un profil de microbiote "idéal". **L'intérêt des hydrolysats poussés de PLV ou des formules à base d'acides aminés complémentés avec des biotiques dans la prise en charge de l'APLV** a été montré sur certains marqueurs lors de la comparaison avec le même type de formule sans pro- et/ou prébiotique: augmentation du niveau des IgA fécales, amélioration de l'état inflammatoire intestinal avec diminution du niveau de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF-alpha, diminution du niveau de calprotectine fécale. Des effets cliniques sont également observés même s'ils restent modérés: diminution des symptômes gastro-intestinaux, amélioration de la symptomatologie cutanée, réduction du temps d'acquisition de la tolérance aux PLV [2].

Les résultats diffèrent selon les souches probiotiques utilisées. Par exemple, si l'utilisation d'une formule sup-

plémentée avec deux souches probiotiques – *Lactobacillus casei* CRL431 et *Bifidobacterium lactis* Bb12 – n'a pas montré d'effet bénéfique quant à l'acquisition de la tolérance aux PLV, un hydrolysate poussé supplémenté avec la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) a montré un effet additif dans l'acquisition de la tolérance et a diminué l'incidence des autres manifestations allergiques, correspondant à la marche allergique (eczéma, asthme, rhinite) par rapport à un groupe contrôle, via la modulation du microbiote ainsi que l'action directe du LGG sur les fonctions immunitaires [3].

Les souches appartenant au genre *Bifidobacterium* sont également intéressantes en raison de leur adaptation naturelle à l'écosystème intestinal, faisant partie du microbiote intestinal dominant de l'enfant, et de leur quasi-absence de pathogénicité. Par exemple, *Bifidobacterium breve* M-16V, souche provenant de selles d'un nouveau-né, a été utilisée seule ou en association avec d'autres souches de *Bifidobacterium* et/

POINTS FORTS

- La prise en charge de l'allergie aux protéines de lait de vache (PLV) consiste en l'exclusion stricte des PLV de l'alimentation et à prescrire des formules sans PLV (à base d'hydrolysats poussés de protéines de lait de vache ou de riz ou d'acides aminés) en cas de non-allaitement.
- Les laits infantiles en général sont à l'heure actuelle de plus en plus complémentés avec des biotiques (probiotiques, prébiotiques, synbiotiques) qui modulent le microbiote intestinal (augmentation des bifidobactéries) et améliorent la balance immunitaire et inflammatoire.
- La qualité de la mise en place du microbiote intestinal est essentielle dès la naissance et sa composition va influencer l'apparition de pathologies telles que l'allergie ou certaines maladies inflammatoires.
- Plusieurs études ont montré l'intérêt des ajouts de biotiques dans les formules infantiles dans la prise en charge de l'APLV et la survenue des symptômes allergiques.

ou avec des oligosaccharides. Différentes études ont montré son intérêt chez le nouveau-né à risque d'entérocolite ou d'allergies [4].

Les bénéfices cliniques, étudiés dans la prévention de l'allergie avec une réduction du risque, ont conduit la *World Allergy Organization* (WAO) à suggérer d'utiliser des formules supplémentées en probiotiques si l'enfant est à haut risque d'allergie [5].

L'ajout d'oligosaccharides (prébiotiques) est intéressant car d'une part favorisant la dominance en bifidobactéries à activité potentiellement probiotique et d'autre part ayant leurs propres effets bénéfiques. Des bénéfices cliniques ont été associés à l'utilisation de ces formules comme par exemple la réduction de l'incidence des symptômes allergiques comme la dermatite atopique ou de la fréquence des infections.

L'utilisation d'une **formule synbiotique** permet de se rapprocher au plus près des conditions du lait maternel,

I Revues générales

“synbiotique naturel”. La consommation d’une formule synbiotique scGOS/lcFOS avec *B. breve* M-16V pendant 12 semaines par des enfants âgés de 1 à 3 ans a montré une augmentation significative du niveau des *Bifidobacterium* (+7,5 %). L’intérêt du synbiotique a été montré dans un modèle de souris allergiques sensibilisées au lactosérum avec une réduction de la réaction allergique cutanée et du choc anaphylactique.

Des études cliniques ont confirmé l’intérêt de telles formules synbiotiques chez des enfants avec une dermatite atopique et chez des enfants avec une APLV. Les formules synbiotiques ont été bien tolérées, sans événements indésirables et ont permis une croissance similaire aux groupes contrôles [6] ainsi qu’une diminution de la symptomatologie clinique. Ces études ont montré une modulation du microbiote fécal avec en particulier une augmentation des bifidobactéries. L’équilibre du microbiote intestinal du groupe synbiotique était ainsi proche de la composition du microbiote des enfants sains et allaités.

Des effets bénéfiques ont également été montrés, d’une part, avec l’hydrolysate poussé de protéines enrichi de ces synbiotiques (diminution du SCORAD en cas d’allergie IgE-médiée [7], diminution à 1 an de suivi de symptômes respiratoires et de leur traitement inhalé [8]) et, d’autre part, en cas d’APLV [9] en comparant 3 groupes d’enfants : 2 groupes d’enfants de moins de 13 mois avec une forte suspicion d’APLV et nourris avec

soit une formule à base d’acides aminés supplémentée avec le mélange FOS/GOS et la souche probiotique *B. breve* M-16V, soit la même formule sans le synbiotique, et un groupe témoin d’enfants sains et allaités [10]. Les pleurs, signes d’inconfort et symptômes cutanés ont également été diminués. L’utilisation de certains médicaments associés (crèmes dermatologiques, émoullients, antifongiques) a été significativement diminuée dans le groupe synbiotique par rapport au groupe contrôle.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUTEL MJ, WALIGORA-DUPRIET AJ, WYDAU-DEMATTEIS S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*, 2018;9:590-597.
2. TAN-LIM CSC, ESTEBAN-IPAC NAR. Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. *World Allergy Organ J*, 2018;11:25.
3. BERNI CANANI R, DI COSTANZO M, BEDOGNI G *et al.* Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow’s milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1906-1913.e4.
4. WONG CB, IWABUCHI N, XIAO JZ. Exploring the science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in infant health. *Nutrients*, 2019;11:1724.
5. FOX A, BIRD JA, FIOCCHI A *et al.* The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow’s milk allergy or with cow’s milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J*, 2019;12:100034.
6. BURKS AW, HARTHOORN LF, VAN AMPTING MT *et al.* Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow’s milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:316-322.
7. VAN DER AA LB, HEYMANS HS, VAN AALDEREN WM *et al.* Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*, 2010;40:795-804.
8. VAN DER AA LB, VAN AALDEREN WM, HEYMANS HS *et al.* Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*, 2011;66:170-177.
9. FOX AT, WOPEREIS H, VAN AMPTING MTJ *et al.* A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow’s milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*, 2019;9:5.
10. WOPEREIS H, VAN AMPTING MTJ, CETINYUREK-YAVUZ A *et al.* A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow’s milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*, 2019;9:27.

F. Campeotto a déclaré les liens d’intérêts suivants : Danone, Nestlé, Havea, Biocodex, NHS (Novalac), Sodilac, Lactalis, Mead Johnson. M.-J. Butel a déclaré les liens d’intérêts suivants : participation à des symposiums et réunions organisés par le groupe Danone et Nestlé ; participation à des EPU sur le microbiote et les probiotiques.

Revue générale

Impact des maladies de la peau sur le développement de l'enfant et de l'adolescent

RÉSUMÉ : Les liens privilégiés entretenus par la peau et le cerveau se rattachent, d'une part, à une même origine embryonnaire et, d'autre part, au rôle de la peau dans les interactions précoces parents-enfants si fondamentales dans le développement de tout individu. Ce qui justifie la traduction dans la nosographie de ces liens et dans la clinique la collaboration que dermatologue et psychiatre sont amenés à mettre en œuvre.

À partir de notre expérience de la consultation conjointe dermatologue-pédopsychiatre, nous nous sommes attachés à décrire l'impact des maladies cutanées sur les stades du développement de l'enfant et de l'adolescent en lien avec leurs parents, ainsi que l'intérêt à saisir conjointement cet impact en proposant une prise en charge complémentaire.



M. SQUILLANTE
Psychiatre d'enfants et d'adolescents,
CHU de BREST.

“ **C**e qu'il y a de plus profond dans l'homme c'est la peau.” Ces mots de Paul Valéry [1] mettent en exergue les liens privilégiés qu'entretiennent la peau et le système nerveux. Ayant la même origine embryonnaire, ils se différencient progressivement de l'ectoderme, qui forme à la fois la peau, les organes de sens et le cerveau [2].

La complexité anatomique et physiologique de la peau préfigure la construction de l'individu sur le plan psychique. La peau, riche en terminaisons nerveuses, sensorielles et endocriniennes, intervient dans de nombreuses fonctions de lien entre l'extérieur et l'intérieur de notre organisme. Elle est essentielle dans notre vie relationnelle. Elle dévoile nos sentiments et nos émotions, et garde les traces de notre identité, de notre vie. Elle est à la fois limite et passage. Notre langage courant est d'ailleurs riche de métaphores se référant à ces liens : “être bien ou mal dans sa peau”, “avoir quelqu'un dans la peau”, “se mettre dans la peau de l'autre”...

C'est par la peau que la communication commence, avant la parole, et c'est souvent par elle qu'elle se termine quand les mots ne sont plus là et que seul le toucher est possible.

Le retentissement réciproque des maladies dermatologiques et des troubles psychiatriques a donné lieu à différentes classifications. Celle de 2002 différencie les troubles psychiatriques (dépression, anxiété) secondaires à des maladies cutanées chroniques (dermatite atopique, psoriasis...), les troubles psychiatriques favorisant les maladies cutanées, surtout dans les formes sévères, ainsi que les maladies cutanées modulées par des troubles psychopathologiques comme la dermatite atopique, le psoriasis, la pelade, l'urticaire et l'acné.

La physiopathologie nous aide à comprendre les liens entre les affections cutanées et les troubles psychopathologiques. Deux voies principales d'interaction existent entre la peau et le système nerveux : la voie neuro-immuno-cutanée et la voie endocrine,

I Revues générales

particulièrement impliquée dans les situations de stress.

Nous allons évoquer les interactions de la peau et du psychisme dans le développement de l'individu, la constitution de son enveloppe psychocorporelle et l'impact de la maladie cutanée qui se manifeste au cours de l'enfance et de l'adolescence. La nature composite de ces interactions appelle dermatologue et psychiatre à travailler ensemble.

■ Peau et développement

La peau joue un rôle fondamental dans la structuration du sujet et dans la relation à l'autre. Première expérience de communication, première surface de contact entre le nouveau-né et ses parents, première assise de peau à peau sur le ventre de la mère, c'est par la peau que l'enfant entre dans le monde et dans la relation à l'autre. Cette réalité pendant un temps restée inaperçue est actuellement de plus en plus reconnue. Il est désormais de pratique courante, dans les maternités, de favoriser le premier contact peau à peau dès la naissance. En témoignent, par exemple, les programmes de soins peau à peau parent-nourrisson dans les situations de grande prématurité.

L'importance de la peau dans la construction de l'être humain est explicitée et partagée par les apports de la psychanalyse, de la psychologie du développement, de la théorie de l'attachement. Ces regards nous permettent d'affiner les nôtres et d'être plus attentifs à l'articulation entre "l'écorce et le noyau" [3].

Grâce aux soins que la mère va prodiguer, à la qualité de son toucher [4] au cours du nourrissage, du change..., l'enfant va acquérir ses limites externes et internes, sa peau psychique autant que physique [5]. À travers les mots que la mère va choisir pour transmettre à l'enfant ce qu'elle perçoit de ses éprouvés, celui-ci va parvenir à distinguer, attribuer, différencier, reconnaître, ressentir



Madonna del latte par Andrea Pisano (1290-1348).

ce qui lui vient du dedans ou du dehors. Le bébé va ainsi développer toutes les fonctions de la peau, aussi bien sur le plan physique que psychique [6]. Ce sont aussi les attributs que les parents choisissent pour transmettre à l'enfant le plaisir qu'ils éprouvent à être les parents de cet enfant-là et c'est ainsi que celui-ci va acquérir confiance en lui et consolider son narcissisme. Le toucher est donc un élément central dans la constitution de l'enveloppe corporelle et psychique, ainsi que du développement cognitif comportemental et émotionnel.

À l'adolescence, période de remaniements importants, la peau va de nouveau entrer en jeu. En effet, les changements psychiques et corporels amènent l'enfant à "sa forme définitive", l'identité sexuelle s'organise de manière irrévocable, les caractères sexuels se développent et deviennent visibles : le grain de la peau, les poils, etc. Dépasser la taille de ses parents ne laisse pas indifférent. L'aspect physique, la question de l'identité, la confrontation au corps de l'autre, aux pairs, deviennent essentiels.

L'adolescent doit se séparer du monde de l'enfance : il s'agit du deuxième processus de séparation-individuation [7],

plus radical que le premier. Le jeune doit investir davantage les pairs, la relation à l'autre de verticale doit devenir horizontale. Il doit se faire une place parmi les autres et c'est toute la question de la confiance en soi, du narcissisme, de l'acceptation de son image et de ce que les autres lui renvoient. Les maladies de la peau à ce moment de la vie sont vécues comme une menace à sa propre image, à son estime de soi, à son identité.

■ Consultation conjointe

Notre pratique de consultation conjointe dermatologue-psychiatre nous permet une réflexion sur l'impact des maladies de la peau en relation avec le développement de l'enfant et de l'adolescent. Depuis de nombreuses années, la consultation conjointe conçue pour les enfants, pratiquée par le Dr Dupré et moi-même, est inscrite dans le projet global du service de dermatologie du Pr Laurent Misery au CHU de Brest [8], à côté d'un même dispositif adressé aux patients adultes.

La consultation conjointe nous permet l'approche psychosomatique prenant en compte l'unité du patient. Nous sommes convaincues de l'étiologie complexe des maladies cutanées. Les facteurs immunologiques, génétiques, allergiques n'excluent pas le rôle du stress, des traumatismes psychiques, des dysfonctionnements, des interactions, ainsi que le rôle des événements de la vie. Par notre présence conjointe, nous signifions aux parents et à l'enfant que nous sommes attentives à l'intrication du corps et du psychisme. Nous ne choisissons pas l'un au détriment de l'autre mais nous mettons l'accent sur leur nécessaire articulation.

Les patients s'aperçoivent de cet intérêt réciproque venu de praticiens s'intéressant à leur corps et à leur psyché. Ils peuvent profiter de cette situation pour s'approprier ce double regard. L'articulation entre expression

somatique et psychique, entre sensations et émotions, entre plainte et pensée peut s'en trouver facilitée.

Les consultations ont lieu dans le service de dermatologie, les patients nous sont adressés le plus souvent par des dermatologues de l'hôpital ou de ville. Il peut s'agir le plus fréquemment de dermatites atopiques, mais aussi de pelade, d'alopécie, d'excoriations récurrentes, de pathomimie. Un minimum de 45 minutes par consultation est prévu. Nous recevons dans un premier temps les parents et l'enfant puis, selon l'âge, l'enfant seul, pour terminer avec toute la famille. La consultation débute toujours par l'aspect dermatologique avec examen clinique puis une transition progressive se fait vers l'aspect psychologique. Au cours de la consultation, nous interagissons en respectant les espaces réciproques. Il arrive souvent que nous nous aidions à relancer, à soutenir la parole, parfois l'une est plus en contact avec les parents et l'autre avec l'enfant. La consultation se termine par une restitution commune qui permet de repartir avec une ébauche de compréhension de la problématique sous-jacente. Elle associe une prescription médicamenteuse quand elle est nécessaire, un retour vers son dermatologue, une orientation vers un autre type de prise en charge à caractère psy : psychomotricité ou consultation pédo-psychiatrique, ou proposition de prise en charge au niveau de notre consultation quand l'articulation psyché-soma nous apparaît particulièrement impliquée.

Au cours de ces consultations conjointes l'attention est portée sur les manifestations de la peau, bien sûr, mais tout autant sur l'expression verbale et non verbale, sur le langage du corps, sur ses postures. Le recueil de l'anamnèse précoce, notamment, nous aide à nous forger une représentation des premières interactions et des échanges par le toucher. Il faut souligner, à la suite du Dr Sylvie Consoli [9], la disponibilité non seulement psychique mais aussi corporelle qui doit nous habiter pour

éprouver quasiment dans notre corps les difficultés du patient, et pouvoir ainsi l'aider à les transformer dans une forme plus métabolisable et aboutir à une certaine réparation. Le rôle thérapeutique des consultations conjointes est intrinsèquement lié à leur cadre et à leur déroulement, facilitateur d'une circulation entre les sensations et les pensées, permettant souvent de sortir de l'impasse de la recherche de la cause pour se fier plutôt à la logique du symptôme, aux répétitions qu'il engendre accompagnées de bénéfices secondaires pour les deux partenaires, parent et enfant, et qu'il faut essayer de défaire.

Ces consultations transdisciplinaires en pratique assez rares se révèlent très utiles pour nos patients.

L'impact des maladies de la peau

Nous recevons des pathologies assez sévères et chroniques, principalement des dermatites atopiques, dont on sait l'impact sur la qualité de vie [10]. Au cours des consultations, ces enfants et adolescents nous donnent à voir des corps enveloppés de manière rigide par des peaux épaissies, carapaces qui mettent l'autre à distance, donnant une impression d'autosuffisance qui renferme, en réalité, une forme de nostalgie d'un contact lointain et raté, ou à l'inverse des enfants éparpillés avec des peaux poreuses, sans tenue, sans limite, donnant l'impression de presque se dissoudre dans le monde environnant dans lequel ils cherchent appui.

Leur énergie est prise par la peau qui les gratte. Quand le regard de l'autre se pose sur ces peaux abîmées on peut lire dans le regard la honte de se sentir dépouillé, à découvert, c'est alors tout le sentiment de soi, bien avant l'estime de soi, qui est mis à mal. Souvent, ces enfants et ces adolescents inhibés qui se cachent au regard des autres semblent fatigués par leurs symptômes, leurs traitements, ils

manquent d'élan, apparaissent déprimés. L'atteinte narcissique qu'ils vivent prend la forme d'un certain renoncement au plaisir de vivre et favorise la problématique de la dépendance et du lien à l'autre. Ces enfants parlent peu ou laissent parler leur parent pour eux comme si une partie de leur vie ne leur appartenait pas. Nous sommes souvent amenés à devoir les solliciter pour qu'ils soient plus présents à eux-mêmes et à nous, pour qu'ils sortent d'une espèce de brouillard qui les enveloppe.

Le cadre de la consultation permet également de mettre en évidence l'incidence de la peau et de ses maladies dans la relation parents-enfant [11], et plus tard de l'adolescent à ses parents. Au cours de la consultation, les enfants jeunes sont souvent physiquement collés à leurs parents. Ils plongent leurs mains dans le sac de leur mère à la recherche d'objets qui représentent cette proximité indifférenciée sans, le plus souvent, qu'il y ait de réaction de la part de celle-ci. Les enfants peu conscients de l'état de leur peau laissent leur parent exprimer sa propre souffrance, porte-parole de la leur. Dans ce cas, le trouble de l'attachement [12] est bien plus global et concerne souvent tous les aspects du développement : troubles du sommeil, de l'alimentation, angoisse de séparation, phobie sociale, manque d'imagination, difficulté à jouer, parfois à apprendre.

De même, pour les plus grands, il est difficile de regarder leur peau, de lui attribuer une qualité, de discriminer les sensations, de ressentir la douleur, d'indiquer le traitement et ses effets, comme si la peau ne leur appartenait pas en entier. Déléguer aux parents permettrait de mettre la réalité à distance. Parfois, la dépendance se noue, dès le début de la maladie, suite à des soins prolongés, lourds et sans résultats immédiats. Le climat d'anxiété est majoré et la problématique principale concerne alors les troubles de l'attachement. La charge des soins se concentre souvent sur un

I Revues générales

POINTS FORTS

- Au delà des liens anatomiques et physiopathologiques que peau et système nerveux entretiennent, la peau joue un rôle fondamental dans la structuration du sujet et dans sa relation à l'autre.
- L'approche psychosomatique nous aide à saisir ces liens par une attention portée conjointement à l'étiologie complexe des maladies cutanées et à la globalité du sujet et de sa problématique.
- La clinique psychosomatique, exercée grâce à la consultation conjointe dermatologue-pédopsychiatre, nous permet de percevoir, dans le cadre d'affections cutanées sévères, l'impact réciproque de la peau et du psychisme dans le développement de l'enfant et de l'adolescent. Cet impact se révèle principalement en termes de dépendance, d'atteinte de l'estime de soi, de dépressivité.
- Il est important d'offrir un cadre thérapeutique qui puisse prendre en compte conjointement le soin à la peau et le soutien aux ressources internes de l'enfant et de l'adolescent en lien à ses parents.

seul parent et la qualité de l'interaction peut insensiblement en être entravée et rejaillir sur l'ensemble des relations parent-enfant et/ou adolescent. On retrouve alors une trop grande proximité, un désir excessif de protection ou parfois un mouvement d'éloignement face à une peau trop abîmée qui blesse aussi le narcissisme parental. À l'adolescence, cette proximité se teinte plus particulièrement d'une certaine agressivité ou excitation qui rend plus difficile la juste distanciation nécessaire pour grandir et prendre son autonomie.

La consultation conjointe est un lieu thérapeutique qui utilise comme levier l'abord de la peau doublé de la mise en représentation et en mots grâce à notre présence simultanée. Nous proposons d'observer ensemble la peau en soutenant le regard de l'enfant et de l'adolescent à sa propre découverte. Nous l'aidons à discriminer ce qu'il voit, ses sensations, les affects associés, les différences qu'il remarque d'une fois sur l'autre. Nous nous intéressons aussi avec lui et avec ses parents au traitement et aux projections qui l'entourent. S'approprie-

t-il ces questions ou laisse-t-il son parent s'en occuper? L'explication du mécanisme de la maladie et du médicament adaptée à l'âge est aussi un moment qui permet l'expression des théories que chacun se forge sur sa propre maladie, sur ce qu'on imagine sur sa cause, sur son mécanisme, sur l'action du médicament.

Nous pouvons ainsi travailler sur la passivité, qui est un trait fréquemment retrouvé, en faisant des liens avec d'autres activités quotidiennes qui sont souvent déléguées aux parents et dont ceux-ci se plaignent tout en s'exécutant. Aux parents, nous offrons l'occasion de prendre conscience des cercles vicieux qui s'instaurent insidieusement et qui renforcent la dépendance. Le récit de l'histoire de vie permet de faire des liens, de redonner un sens à certains comportements, de déjouer les bénéfices secondaires qui enferment dans des répétitions. Nous représentons un binôme harmonieux avec des angles de vue différents qui s'intègrent et sur lequel nos jeunes patients et leurs parents peuvent prendre appui. Un exemple clinique peut illustrer le cadre thérapeutique de

la consultation conjointe ainsi qu'un type de problématique fréquemment rencontré.

■ Vignette clinique

Victor a 14 ans. C'est un immense garçon à la peau noire avec un regard doux mais fuyant, qui se cache derrière sa capuche et ses gants et laisse parler sa mère. Victor souffre depuis quelques mois d'une dermatite atopique qu'il a négligée. Nous invitons rapidement les parents à aller dans la salle d'attente. Victor accepte l'examen, son eczéma est étendu, il s'est infecté, devenant assez visible. L'adolescent est gêné par le prurit et par la "honte" face aux autres. Il nous parle spontanément de lui : originaire de Guadeloupe, il a été adopté à la naissance, famille adoptive et biologique gardent des relations. La dermatite s'est manifestée au retour du dernier séjour au cours duquel Victor a appris la mort de son père et la nouvelle union de sa mère biologique. Le développement de Victor a été émaillé d'asthme, de troubles du sommeil, d'encoprésie, de colères aux frustrations et aux séparations d'avec sa mère adoptive. Plusieurs prises en charge rééducatives et psychologiques ont été tentées.

L'adolescence est marquée par un certain mal-être, par des attitudes contradictoires vis-à-vis de ses parents, oscillant entre l'éloignement et la proximité, ainsi que par des transgressions.

La scolarité est chaotique et Victor vient une nouvelle fois de changer d'établissement. Au terme de notre consultation, nous avons présenté à Victor la conduite à tenir pour soigner la dermatite, éviter les séquelles de dépigmentation. Nous lui avons proposé de l'aider à suivre le traitement pour sa peau et aussi à tenir dans sa nouvelle école. Victor s'est engagé avec nous dans un suivi régulier qui a duré 1 an et qui s'est terminé quand lui-même nous a dit : *"Je suis mieux dans ma peau."* En effet, la dermatite s'était

I Revues générales

Interféronopathies de type I

RÉSUMÉ : Les interféronopathies de type I sont des maladies auto-inflammatoires monogéniques secondaires à une activation constitutive des interférons de type I. Les signes cardinaux sont neurologiques (syndrome pyramidal, calcifications des noyaux gris centraux) et dermatologiques (engelures), associés à d'autres atteintes évocatrices.

Un taux élevé d'interféron de type I mesuré à plusieurs reprises chez les patients est un argument supplémentaire pour entreprendre des recherches génétiques permettant l'amélioration des connaissances de ces voies physiopathologiques. Ainsi, des traitements ciblés semblent prometteurs, tant pour les interféronopathies de type I monogéniques que multifactorielles.



I. MELKI^{1, 2, 3}, B. BADER-MEUNIER³, M.-L. FRÉMOND²

¹ Service de Pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, Centre de référence des maladies rhumatologiques et auto-immunes systémiques rares en pédiatrie (RAISE), Hôpital Robert Debré, PARIS,

² Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, Institut Imagine, PARIS,

³ Service d'Immunologie et Rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies rhumatologiques et auto-immunes systémiques rares en pédiatrie (RAISE), Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Les interféronopathies de type I regroupent les pathologies monogéniques secondaires à une production excessive et inappropriée d'interférons de type I (IFN I) et ont été individualisées en 2011 [1]. L'identification de ce groupe de pathologies mendéliennes rares a permis de souligner la relation essentielle entre le métabolisme des acides nucléiques, les récepteurs de l'immunité innée et la production d'IFN I [2].

La théorie des interféronopathies de type I

Les IFN I (comprenant essentiellement l'interféron alpha et l'interféron bêta) sont des cytokines antivirales aux propriétés puissantes (*fig. 1*). L'induction, la transmission et la résolution de la réponse immunitaire engendrée par les IFN I est minutieusement régulée. Le concept d'interféronopathie de type I, récemment individualisé, repose sur

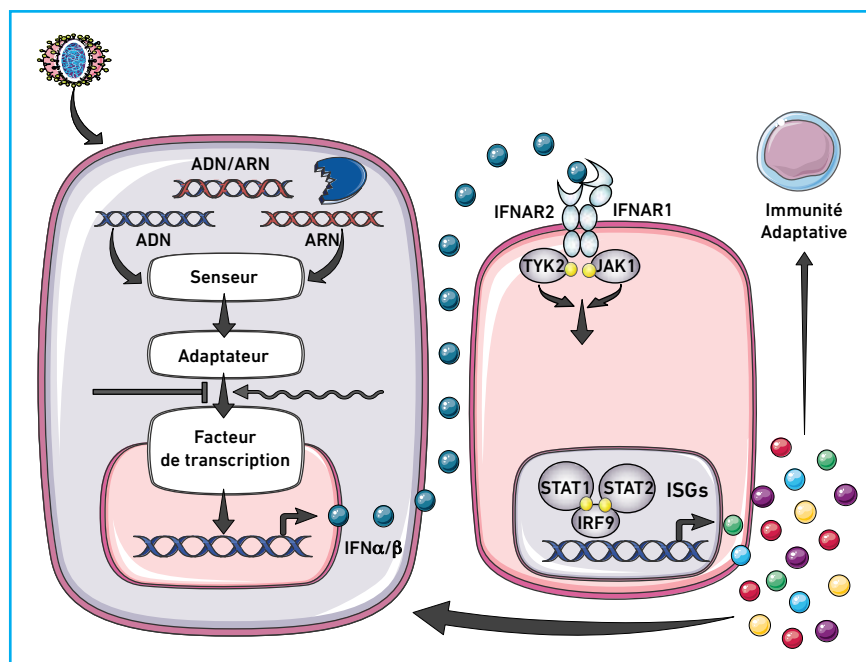


Fig. 1 : Voie de signalisation physiologique de l'interféron de type I.

l'hypothèse que certaines pathologies seraient secondaires au déséquilibre de ces voies de signalisation complexes et à la sécrétion constitutive excessive et inappropriée d'IFN I [1, 3, 4]. L'inhibition de celle-ci par des thérapeutiques ciblées permettrait de valider cette hypothèse si les symptômes allégués s'amélioraient, voire disparaissaient. Les interféronopathies de type I sont caractérisées par une élévation à des taux variables de l'IFN alpha (IFN α) sérique et une expression accrue, souvent constante, des gènes étant sous la dépendance des IFN I (*Interferon stimulated genes* – ISGs) traduite par la présence d'une "signature IFN" pour tous les génotypes, à de rares exceptions.

Avant l'individualisation de cette nouvelle entité, la survenue d'une infection virale était le principal stimulus connu pour activer la voie de l'IFN I, l'orga-

nisme sain à l'état basal ne sécrétant quasiment pas d'IFN I. Ainsi, l'identification des interféronopathies de type I a permis d'approfondir nos connaissances sur l'immunité innée en réponse aux virus. En effet, ces pathologies peuvent être secondaires à des mutations engendrant soit l'activation de la voie de l'IFN I, soit un défaut de son rétrocontrôle négatif.

Les mécanismes suivants ont été identifiés (**fig. 2**):

- une sécrétion inappropriée d'IFN I secondaire à une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes, résultant par exemple d'un défaut d'activité d'une exonucléase (*TREX1*), d'une déoxynucléoside triphosphate triphosphohydrolase (*SAMHD1*);
- une stimulation inappropriée de la voie de l'IFN I due à une modification de composition des acides nucléiques

endogènes, résultant par exemple de la persistance de ribonucléotides dans les hybrides ARN-ADN (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*);

- une augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide nucléique, entraînant une activation constitutive du récepteur, par exemple à l'ARN double brin (*IFIH1*);
- une augmentation de la sensibilité d'une molécule "adaptatrice" à un récepteur des acides nucléiques (*TMEM173*);
- un défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN I en réponse à un acide nucléique (*ISG15*, *USP18*);
- d'autres mécanismes peu compris (gènes du protéasome) ou non encore identifiés (*ACP5*).

La principale hypothèse actuelle de l'origine de la stimulation de la voie de l'IFN I est l'accumulation d'acides nucléiques endogènes provenant du noyau, de la mitochondrie ou encore de rétroéléments (génome de rétrovirus intégré dans notre génome au cours de l'évolution et doté d'un système de réplication propre). Cette accumulation résulte par exemple d'un défaut d'exonucléase.

Les interféronopathies de type I, un groupe hétérogène de maladies monogéniques

1. Le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS), paradigme des interféronopathies de type I

L'AGS a été la première interféronopathie décrite en 1984 par deux neuropédiatres français, Jean Aicardi et Françoise Goutières : au sein de familles issues de parents souvent apparentés, plusieurs individus atteints présentaient des signes évocateurs de TORCH (acronyme des affections virales per-partum engendrant des encéphalopathies : toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus [CMV], herpès) sans agent pathogène infectieux retrouvé [5]. Les récurrences au sein d'une même famille firent suspecter une étiologie génétique d'emblée,

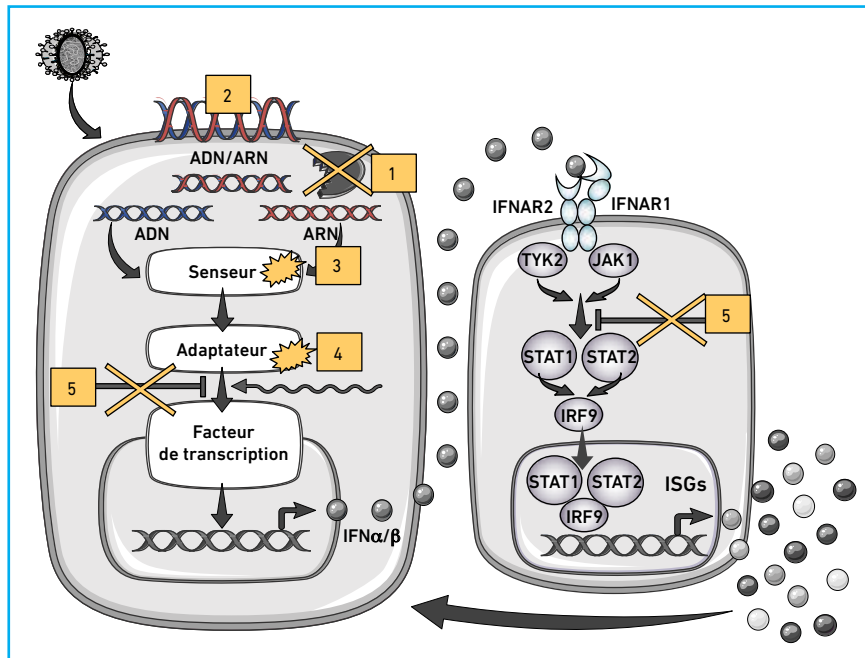


Fig. 2 : Mécanismes physiopathologiques des interféronopathies de type I engendrant une activation inappropriée de la voie de l'IFN I. **1 :** défaut d'activité enzymatique (exemple d'une exonucléase [*TREX1*], d'une déoxynucléoside triphosphate triphosphohydrolase [*SAMHD1*]) engendrant une accumulation anormale d'acides nucléiques endogènes. **2 :** modification de composition des acides nucléiques endogènes, résultant par exemple de la persistance de ribonucléotides dans les hybrides ARN-ADN (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*). **3 :** augmentation de sensibilité d'un récepteur d'un acide nucléique, entraînant son activation constitutive du récepteur, par exemple à l'ARN double brin (*IFIH1*). **4 :** augmentation de la sensibilité d'une molécule "adaptatrice" à un récepteur des acides nucléiques (*TMEM173*). **5 :** défaut de régulation négative de l'activation de la voie de l'IFN I en réponse à un acide nucléique (*ISG15*, *USP18*).

I Revues générales

mais le premier gène impliqué dans ce syndrome ne fut découvert qu'en 2006 par Yanick J. Crow, généticien anglais [6].

Ce syndrome se présente typiquement comme une encéphalopathie de début néonatal, d'évolution souvent sévère avec microcéphalie, spasticité bilatérale et dystonie, associée sur le plan radiologique à des calcifications des noyaux gris centraux, une atteinte de la substance blanche et une atrophie cérébrale. Sur le plan biologique, une méningite lymphocytaire chronique peut être mise en évidence, associée à une élévation des ptérides et néoptérides. L'élévation de l'IFN α dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et à un degré moindre dans le sérum a été mise en évidence peu après la description initiale grâce à une méthode indirecte (activité IFN) par Pierre Lebon, virologue français [7]. Des atteintes extraneurologiques peuvent être associées, incluant notamment une atteinte cutanée à type de lupus engelure, une atteinte oculaire (glaucome) et des manifestations cliniques et/ou biologiques auto-immunes dont certaines répondent aux critères de classification de lupus systémique [8].

Par la suite, le spectre clinique résultant des mutations responsables d'AGS typique s'est élargi et comporte :

- des formes atténuées avec une atteinte neurologique moindre et un début plus tardif;
- une nécrose bilatérale striatale de début tardif;
- une paraparésie spastique de début tardif avec une imagerie cérébrale normale;
- des calcifications idiopathiques intracérébrales;
- un syndrome de Moya-Moya (vasculopathie cérébrale);
- une atteinte cutanée de type engelures isolées ou lupus engelure;
- un syndrome de Singleton-Merten (SMS): acro-ostéolyse, contractures, psoriasis, glaucome, calcifications aortiques et valvulaires, chute précoce des dents définitives;
- un lupus systémique.

À ce jour, 7 gènes ont été impliqués dans la survenue de l'AGS: *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1* et *IFIH1*. Les mutations de ces gènes entraînent toutes soit une anomalie du métabolisme des acides nucléiques, soit une anomalie des récepteurs aux acides nucléiques. Le **tableau I** regroupe la description des pathologies secondaires à des mutations impliquées dans l'AGS et les anomalies fonctionnelles résultant des différentes mutations. La plupart de ces pathologies sont autosomiques récessives et entraînent une mutation perte de fonction. Plus rarement, elles peuvent être dominantes, entraînant un gain de fonction (*IFIH1*), ou dominantes négatives (rares cas rapportés pour les gènes *TREX1* et *ADAR1*). Il faut souligner la grande variabilité phénotypique pour une même mutation, y compris au sein d'une même famille.

Dans une étude récente, une signature IFN était positive chez la majorité des patients ayant un AGS, à l'exception de patients portant des mutations dans *RNASEH2B* (22,8 % d'entre eux avaient une signature négative) [9].

L'AGS est donc une pathologie auto-inflammatoire (par dysfonctionnement primitif du système immunitaire inné) liée à une sécrétion accrue d'IFN I, engendrant une hyperexpression des gènes sous sa dépendance (ISGs). Il peut représenter un modèle de maladie monogénique médiée par les acides nucléiques du soi, entraînant de l'auto-immunité, notamment de lupus systémique précoce et syndromique.

2. Les autres interféronopathies de type I

Depuis l'individualisation du concept d'interféronopathie de type I en 2011, 25 génotypes différents ont été rapportés à ce jour comme responsables de ces pathologies monogéniques. Leur phénotype, dont les signes cardinaux étaient initialement considérés exclusivement comme neurologiques et cutanés, n'a fait

que s'étendre à mesure de l'amélioration de nos connaissances et des cas rapportés, et un chevauchement existe désormais entre des syndromes préalablement décrits comme distincts.

Les manifestations des interféronopathies monogéniques identifiées actuellement figurent dans le **tableau I**. Les différentes interféronopathies de type I ont souvent en commun une atteinte cutanée très évocatrice: lupus engelure, télangiectasies et vascularite des extrémités (oreilles, doigts, orteils, nez), avec parfois des ulcérations cutanées allant jusqu'à la perte de substance, le *livedo*, la panniculite. L'atteinte neurologique est variable, avec parfois uniquement des réflexes vifs associés à des calcifications intracrâniennes fréquentes (les plus aisément visibles au scanner cérébral). La plupart d'entre elles commencent dans l'enfance, parfois très précocement, mais elles peuvent se déclarer plus tardivement.

Certains génotypes sont associés à une auto-immunité ou des manifestations inflammatoires :

- auto-immunité notamment lupique et/ou hématologique (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *ACP5*, *C1q*, *TMEM173*, gènes du protéasome) [5-7];
- myosite (*ACP5*, *TMEM173*, gènes du protéasome);
- arthrite non destructrice et arthropathie de Jaccoud (*IFIH1*, *DDX58*, *SAMHD1*, *TMEM173*, *TREX1*, gènes du protéasome, *DNASE2*, *COPA*);
- fièvre récurrente (*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, *ACP5*, *TMEM173*, gènes du protéasome);
- atteinte sclérodermiforme (*ACP5*);
- pneumopathie interstitielle sévère ou hémorragie intra-alvéolaire (*TMEM173*, *COPA*) [10, 11].

Certains génotypes de description plus récente ont des phénotypes à ce jour distincts :

- entéropathie exsudative précoce, lentigines (*SKIV2L*) [12];

Gène impliqué	Mode de transmission	Fonction de la protéine mutée	Phénotype chez l'homme
<i>TREX1</i>	AR ou AD	3'-5' ADN exonucléase	AGS, lupus engelure familial, lupus systémique
<i>RNASEH2A</i>	AR	Les RNases H2 A, B, C modifient la composition des hybrides ADN/ARN	AGS
<i>RNASEH2B</i>	AR		AGS, paraparésie spastique
<i>RNASEH2C</i>	AR		AGS
<i>SAMHD1</i>	AR	dNTP triphosphohydrolase triphosphatase et ribonucléase	AGS, lupus engelure familial, maladie vasculaire cérébrale (AVC, Moya-Moya), LLC
<i>ADAR1</i>	AR ou AD	Déamination de l'adénosine en inosine dans l'ADNdb	AGS, dyschromatose héréditaire, nécrose stritale bilatérale, paraparésie spastique
<i>IFIH1</i> (MDA5)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	AGS, paraparésie spastique, lupus systémique, SMS
<i>DDX58</i> (RIG-I)	AD	Récepteur cytoplasmique de l'ARNdb	SMS atypique
<i>TMEM173</i> (STING)	AD	Molécule adaptatrice impliquée dans la voie de cGAS (reconnaissance ADN)	SAVI (atteinte cutanée et pulmonaire prédominante)
<i>IGS15</i>	AR	Régulation négative de la synthèse d'IFN par stabilisation d'USP18	Susceptibilité aux infections à mycobactéries et calcifications cérébrales
<i>USP18</i>	AR	Régulation négative d'IFNAR	Pseudo-TORCH
<i>POLA1</i>	Lié à l'X	Polymérase pour les hybrides ADN/ARN	XLPDR (hyperpigmentation cutanée à type de lentigines, déficit immunitaire avec infections récurrentes pulmonaires, inflammation digestive et urinaire)
<i>SKIV2L</i>	AR	Hélicase de l'ARN	THES (entéropathie exsudative précoce, lentigines, dysmorphie, anomalies du cheveu)
<i>PSMB8, PSMB4, PSMB9, PSMB10, PSMA3, PSMG2, POMP</i>	AR, rarement AD	Déubiquination	PRAAS (dermatose neutrophilique chronique avec lipodystrophie et fièvre)
<i>ACP5</i> (TRAP)	AR	Phosphatase lysosomale acide	Dysplasie osseuse (SPENCD), paraparésie spastique, pathologies auto-immunes multiples : lupus systémique, myosite, état sclérodermique, auto-immunité hématologique
<i>C1q</i>	AR	Voie alterne du complément	Lupus systémique
<i>DNASE2</i>	AR	Déoxyribonucléase	Anémie néonatale, atteinte hépatique et rénale, arthrites
<i>COPA</i>	AD	Protéine du transport entre le réticulum endoplasmique et le Golgi	Hémorragie intra-alvéolaire, pneumopathie interstitielle, arthrites, néphropathie de type lupique
<i>PNPT1</i>	AR	Polynucléotide phosphorylase	Encéphalopathie avec surdité héréditaire

Tableau 1 : Interféronopathies mendéliennes connues. AGS: syndrome d'Aicardi-Goutières; AD: autosomique dominant; AR: autosomique récessif; AVC: accident vasculaire cérébral; IFN: interféron; IFNAR: récepteur de l'interféron; LLC: leucémie lymphocytaire chronique; PRAAS: *proteasome-associated autoinflammatory syndrome* (anciennement appelé CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy*); SAVI: STING-associated vasculopathy with onset in infancy; SMS: syndrome de Singleton-Merten; SPENCD: spondylenchodrodysplasie; THES: *trichohepato-enteric syndrome*; XLPDR: *X-linked reticulate pigmentary disorder*.

– déficit immunitaire, lentigines, atteinte digestive inflammatoire, atteinte respiratoire (*POLA1*) [13];
– anémie anténatale et néonatale, atteinte hépatique et néphrologique (protéinurie), arthrites (*DNASE2*) [14];

– encéphalopathie avec perte d'audition héréditaire (*PNPT1*) [15].

Plusieurs de ces interféronopathies sont également associées à un déficit immunitaire: les mutations du gène

IGS15 sont associées à une susceptibilité aux infections aux mycobactéries, les mutations des gènes *ACP5* et des gènes du protéasome sont associées à un déficit de l'immunité adaptative, notamment B [16, 17].

Revue générale

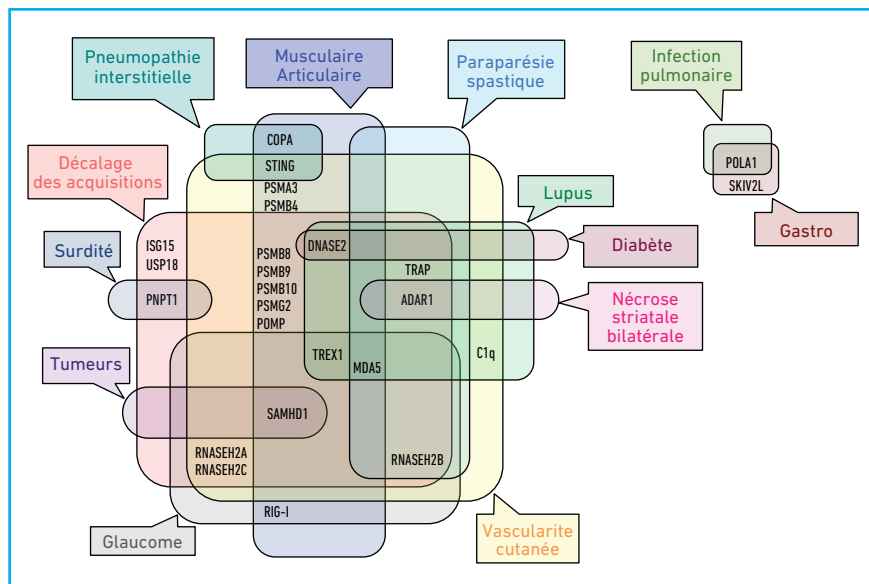


Fig. 3 : Associations de signes évocateurs d'interféronopathies de type I d'après les gènes impliqués à ce jour.

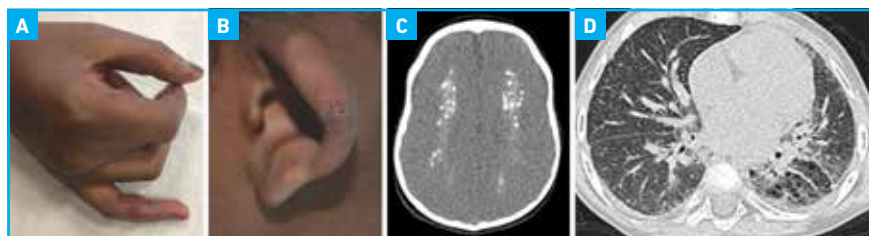


Fig. 4 : Signes cliniques évocateurs (non exhaustifs) des interféronopathies. A : engelure d'un doigt. B : engelure d'une oreille. C : calcifications intracrâniennes dans un syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS). D : pneumopathie interstitielle diffuse avec images en verre dépoli dans un SAVI.

Quand évoquer le diagnostic d'interféronopathie de type I ?

Un interrogatoire reconstituant l'anamnèse familiale complète et un examen clinique minutieux permettent de faire suspecter une interféronopathie de type I devant l'association de certains des signes suivants (fig. 3 et 4) :

>>> **La présence de plusieurs sujets atteints au sein de la même famille ;** il peut cependant y avoir une grande variabilité phénotypique intrafamiliale.

>>> **Un jeune âge de survenue,** en faveur d'une pathologie monogénique ; des formes plus tardives (à l'âge adulte) ont toutefois été rapportées.

>>> **Un phénotype neurologique évocateur :** spasticité se manifestant par un syndrome pyramidal, une paraparésie spastique, une dystonie aiguë ou subaiguë, une épilepsie/encéphalopathie convulsivante, une cécité corticale, un décalage des acquisitions variable, une ataxie, une psychose, une maladie vasculaire et un AVC dans certains cas, ainsi que plus rarement des neuropathies démyélinisantes ou multifocales. Mise en évidence à l'imagerie de calcifications intracrâniennes (scanner), d'anomalies de la substance blanche/leucoencéphalopathie, de retard à la myélinisation, de nécrose striatale bilatérale, de kystes de la substance blanche, d'anévrismes intracrâniens/Moya-Moya (IRM).

>>> **Une atteinte cutanée évocatrice :** lupus engelure, vascularite nécrosante des extrémités des oreilles et du nez, télangiectasies, ulcérations cutanées, livedo, panniculite et lentigines.

>>> **Une petite taille** secondaire soit à une dysplasie osseuse (*ACP5*) ou inhérente à la pathologie (*TMEM173*).

>>> **Une fièvre récurrente.**

>>> **Un phénotype pulmonaire :** pneumopathie interstitielle isolée ou non, fibrose pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire ou alvéolite macrophagique.

>>> **Une atteinte musculo-squelettique :** arthralgies (pouvant être fugaces et migratrices), arthrites, rétractions articulaires, arthropathie de Jaccoud, rupture tendineuse, myalgies et myosites, voire calcinose. Les radiographies peuvent mettre en évidence une acroostéolyse, un élargissement des cavités médullaires des os métacarpiens, des arthropathies déformantes/subluxations sans destruction articulaire, parfois des calcinose.

>>> **Une atteinte ophtalmologique évocatrice :** glaucome.

>>> **Une atteinte néphrologique :** néphropathies lupiques.

>>> **Une atteinte gastroentérologique :** maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces de type entéro-pathie exsudative très sévère.

>>> **Une atteinte cardiovasculaire évocatrice** de type calcification aortique.

>>> **Des anomalies dentaires :** chute précoce des dents définitives.

>>> **Une association à de l'auto-immunité** (non forcément spécifique) ou un déficit immunitaire inconstant.

La présence d'un syndrome inflammatoire (hyperleucocytose, CRP et VS

POINTS FORTS

- Les interféronopathies de type I sont des maladies auto-inflammatoires secondaires à une activation constitutive des IFN I.
- Le diagnostic doit être suspecté devant le phénotype clinique suivant : atteinte neurologique centrale et cutanée, mais également glaucome, pneumopathie interstitielle, auto-immunité et autres signes évocateurs lorsqu'ils sont associés.
- Des biomarqueurs de la voie IFN I appuient le diagnostic lorsqu'ils sont positifs.
- De nouvelles thérapies ciblées ont montré leur efficacité dans ces pathologies, comme les inhibiteurs de JAK1/2.

augmentés) est très inconstante et non nécessaire à la suspicion du diagnostic.

Comment explorer la voie des IFN I ?

Devant l'association de signes cliniques évocateurs, la mise en évidence d'une augmentation d'IFN I, en l'absence d'infection récente, confirmée au moins à 2 reprises permettra de suspecter une interféronopathie de type I. Actuellement, plusieurs techniques différentes permettent de mesurer l'IFN I :

>>> **L'activité interféron** est la mesure de la capacité antivirale d'un liquide biologique (sérum/plasma ou LCR) comparée à celle d'un liquide contrôle sur des cellules rénales de Madin-Darby bovines *in vitro*. La présence d'un taux élevé d'IFN I dans le liquide évalué permet de ralentir la mort cellulaire induite par le virus de la stomatite vésiculaire. En France, nous avons la chance d'avoir accès à cet examen en routine (laboratoire de virologie, hôpital Cochin, Paris).

>>> **La signature interféron** est calculée par la médiane de la PCR sur sang total d'un certain nombre d'ISGs comparée à celle de contrôles. Cet examen a récemment été labellisé en routine au sein du laboratoire d'immunologie de l'Hôpital

Femme Mère Enfant de Lyon. Le prélèvement se fait sur tube spécial PAXgene ARN et présente l'avantage d'être stable à température ambiante pendant 72 h.

>>> **Le taux d'interféron** peut être mesuré dans plusieurs liquides biologiques (sérum/plasma, LCR, autres) grâce à la technique du *Single Molecule Array* (Simoa) alliant la sensibilité d'un super-ELISA et la spécificité d'un anticorps reconnaissant un sous-type d'IFN I spécifique (par exemple IFN α 2) ou plusieurs sous-types d'IFN α regroupés (PAN-IFN α). Cette technique nécessitant l'acheminement rapide (dans les 4 h suivant le prélèvement) au laboratoire de recherche présente l'avantage de détecter des quantités très faibles d'IFN α et permet des mesures plus fines dans des situations intermédiaires.

>>> **L'étude génétique**, effectuée dans un laboratoire de référence, permettra d'identifier une mutation connue. En l'absence de celle-ci, une recherche de mutation non encore décrite se discutera avec un laboratoire de recherche par des techniques de NGS de type WES ou WGS. Au cours des dernières années, ces investigations ont permis de compléter la description phénotypique de ces pathologies, une meilleure connaissance des différentes voies physiopathologiques responsables de la régulation de

l'IFN I, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Perspectives thérapeutiques

Face à une morbidité et une mortalité conséquentes, résistantes aux thérapies immunosuppressives conventionnelles, des thérapies ciblées n'ont été proposées que très récemment dans les interféronopathies de type I, suite à l'individualisation de leurs mécanismes physiopathologiques.

Un traitement par inhibiteurs de la protéine JAK1 (Janus kinase 1) a été proposé car celle-ci intervient dans le processus de signalisation de l'IFN α après stimulation du récepteur de l'IFN (IFNAR). L'efficacité de ce traitement a été rapportée chez plusieurs patients porteurs de SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*, une interféronopathie secondaire à des mutations gain de fonction – autosomiques dominantes – dans *TMEM173*) ou PRAAS (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome*, interféronopathie secondaire à des mutations perte de fonction des gènes du protéasome) [18, 19]. L'hypothèse que certains acides nucléiques provenant de rétro-éléments viraux pouvaient être à l'origine de l'élévation de l'IFN I au cours de l'AGS a conduit à proposer une combinaison de traitements antirétroviraux *in vivo* chez des patients atteints d'un AGS avec une signature IFN positive : la diminution de cette signature a conforté cette hypothèse [20].

Les prochaines découvertes dans le domaine des interféronopathies permettront certainement d'étendre ces possibilités thérapeutiques. L'accès à des molécules anti-IFN ou bloquant directement son récepteur IFNAR est une alternative séduisante et permettrait en outre, si des effets bénéfiques étaient significativement rapportés chez ces patients, de confirmer la théorie des interféronopathies de type I.

I Revues générales

Des interféronopathies mendéliennes aux interféronopathies complexes

Le lupus systémique est généralement considéré comme multifactoriel et concerne préférentiellement la femme adulte dans sa deuxième décennie. Dans une petite proportion de patients, son origine monogénique a été rapportée, surtout lorsqu'il survient précocement [21]. Le rôle de l'IFN I dans sa physiopathologie est bien connu et il peut donc être considéré comme une interféronopathie complexe [22]. L'identification d'interféronopathies mendéliennes comme cause de lupus systémique monogénique à côté d'autres causes génétiques (déficit du complément, défaut d'apoptose B, rasopathies...) illustre l'hétérogénéité du lupus systémique et l'intérêt de traitements personnalisés en fonction de la physiopathologie. Elle ouvre donc la perspective de thérapies ciblées sur l'IFN α chez certains patients. De façon similaire, l'IFN I a été impliqué dans la physiopathologie et le degré d'activité de la dermatomyosite, autre interféronopathie complexe [23]. Un traitement ciblant l'IFN α (inhibiteur de JAK1) a permis d'obtenir une rémission complète chez des patients pédiatriques et adultes atteints de formes sévères, réfractaires à de multiples lignes thérapeutiques [24].

Conclusion

L'identification récente de maladies mendéliennes associées à une surexpression de la voie de l'IFN I ouvre un champ nouveau en pédiatrie et en médecine en général. Ces découvertes illustrent les chevauchements possibles, voire le continuum entre dysfonctionnement de l'immunité adaptative et de l'immunité innée, se traduisant par des pathologies associant inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire. Au-delà de l'approfondissement de nos connaissances immédiates, l'étude de pathologies rares permet éga-

lement de les étendre à des maladies plus fréquentes et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées prometteuses en cas de résistance à des traitements conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. CROW YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*, 2011;1238:91-98.
2. CROW YJ, MANEL N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*, 2015;15:429-440.
3. CROW YJ. Type I interferonopathies: mendelian type I interferon up-regulation. *Curr Opin Immunol*, 2015;32:7-12.
4. RODERO MP, CROW YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 2016;213:2527-2538.
5. AICARDI J, GOUTIÈRES F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol*, 1984;15:49-54.
6. CROW YJ, HAYWARD BE, PARMAR R *et al*. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat Genet*, 2006;38:917-920.
7. LEBON P, BADOUAL J, PONSOT G *et al*. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci*, 1988;84:201-208.
8. CROW YJ, CHASE DS, LOWENSTEIN SCHMIDT J *et al*. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*, 2015;167A:296-312.
9. RICE GI, MELKI I, FRÉMOND M-L *et al*. Assessment of type I interferon signaling in pediatric inflammatory disease. *J Clin Immunol*, 2017;37:123-132.
10. PICARD C, THOUVENIN G, KANNENGISSER C *et al*. Severe pulmonary fibrosis as the first manifestation of interferonopathy (TMEM173 mutation). *Chest*, 2016;150:e65-e71.
11. WATKIN LB, JESSEN B, WISZNIEWSKI W *et al*. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary auto-immune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*, 2015;47:654-660.
12. ECKARD SC, RICE GI, FABRE A *et al*. The SKIV2L RNA exosome limits activation of the RIG-I-like receptors. *Nat Immunol*, 2014;15:839-845.
13. STAROKADOMSKYY P, GEMELLI T, RIOS JJ *et al*. DNA polymerase- α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol*, 2016;17:495-504.
14. RODERO MP, TESSER A, BARTOK E *et al*. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*, 2017;8:2176.
15. DHIR A, DHIR S, BOROWSKI LS *et al*. Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans. *Nature*, 2018;560:238-242.
16. ZHANG X, BOGUNOVIC D, PAYELLE-BROGARD B *et al*. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation. *Nature*, 2015;517:89-93.
17. BREHM A, LIU Y, SHEIKH A *et al*. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest*, 2015;125:4196-4211.
18. FRÉMOND M-L, RODERO MP, JEREMIAH N *et al*. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1752-1755.
19. SANCHEZ GAM *et al*. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*, 2018;128:3041-3052.
20. RICE GI *et al*. Reverse-transcriptase inhibitors in the Aicardi-Goutières syndrome. *N Engl J Med*, 2018;379:2275-2277.
21. OMARJEE O *et al*. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*, 2019;18:102361.
22. MATHIAN A *et al*. Monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus with single-molecule array digital enzyme-linked immunosorbent assay quantification of serum interferon- α . *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:756-765.
23. MELKI I *et al*. Circulating interferon- α measured with a highly sensitive assay as a biomarker for juvenile inflammatory myositis activity: comment on the article by Mathian *et al*. *Arthritis Rheumatol*, 2020;72:195-197.
24. AESCHLIMANN FA *et al*. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain*, 2018;141:e80.

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

Revue générale

Allergie au *Ficus benjamina*

RÉSUMÉ: L'allergie au *Ficus benjamina* affecterait de 5 à 10 % des personnes exposées aux ficus, aussi bien les atopiques que les non-atopiques. Les allergènes de *F. benjamina* sont perennuels, présents dans la poussière de maison des sols moquetés, surtout à proximité de ces arbustes dans un rayon de 3 m. Les symptômes sont modérés (rhinite, conjonctivite) à plus sévères (asthme) ou même graves (anaphylaxie). L'allergie semble plus fréquente chez les sujets atteints de rhinite allergique vis-à-vis des pneumallergènes usuels.

Le diagnostic est facile devant l'interrogatoire qui recherche la présence de ficus dans la maison, l'anamnèse qui précise les circonstances de survenue et la positivité des *prick tests* et des dosages des IgE sériques spécifiques (Rast k81). Il faut rechercher des sensibilisations/allergies croisées avec les autres types de ficus, la figue, divers fruits et le latex d'*Hevea brasiliensis*. Le syndrome "ficus-figue" devrait être dénommé "ficus-fruit" en raison de la diversité des fruits impliqués, l'allergène croisant étant une cystéine protéase.

Le seul traitement est l'éviction allergénique. On conseille de ne jamais placer un ficus dans une chambre à coucher et il ne faut jamais dormir à côté d'un ficus!



G. DUTAU
Allergologue-pneumologue-pédiatre.

Les arbustes du genre *Ficus* appartiennent à la famille des Moracées, de l'ordre des Rosales. Cette famille comporte plus de 1 000 espèces et une quarantaine de genres, dont les plus communs sont *Ficus* et *Dorstenia*. Les ficus, appelés communément "figuiers", se présentent de façon variable comme des arbres, des arbustes, des lianes ou même des plantes herbacées. Le *Ficus benjamina* est la plus commune des plantes d'intérieur, mais on trouve aussi le *Ficus elastica* (caoutchouc), le *Ficus pumila* (ficus rampant) et le *Ficus lyrata* dont les feuilles ont la forme d'un violon ou d'une lyre. Les *Ficus benjamina* sont des arbustes très décoratifs, faciles à entretenir, très communs dans les appartements, les bureaux, les magasins et de nombreux lieux publics. Le *Ficus microcarpa* est également une plante d'intérieur cultivée sous forme de bonsaï.

Les ficus possèdent une sève (latex) responsable de réactions irritatives

et toxiques. Le ficus des jardins est le *Ficus carica* qui produit des fruits ou figues. Les ficus présentent plusieurs allergènes et, en raison de leur présence permanente, les allergènes qu'ils libèrent devraient être considérés comme pérennes au même titre que les acariens, les moisissures ou les pollens qui pénètrent à l'intérieur des maisons.

Historique et épidémiologie

L'allergie IgE-dépendante au *F. benjamina* (*weeping fig*) est connue depuis une trentaine d'années. Les premiers cas décrits par Axelsson *et al.* [1] concernaient deux jardiniers atteints de rhinite et d'asthme qui travaillaient au contact des ficus. Les mêmes auteurs ont également rapporté une étude portant sur 60 jardiniers exposés aux ficus et 24 employés moins exposés: une sensibilisation documentée par les *prick tests* (PT) et par les dosages d'IgE sériques

I Revues générales

spécifiques (IgEs) par la technique du RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*) était présente 16 fois (27 %) chez les jardiniers exposés et seulement 2 fois (8 %) chez les employés moins exposés, soit une différence très significative [1]. Tous les individus sensibilisés avaient des symptômes de rhinite et/ou de conjonctivité et 6 avaient un asthme [1].

Peu après, les mêmes auteurs ont voulu savoir si les individus non exposés professionnellement au *F. benjamina* pouvaient être sensibilisés à cette plante. Pour cela, ils recherchèrent la présence d'une sensibilisation (PT ou RAST positifs) chez 395 patients admis consécutivement dans leur unité d'allergologie et 107 employés de bureau dont les locaux étaient abondamment décorés de ficus : 13 patients (3,29 %) et 3 employés de bureau (2,80 %) étaient sensibilisés au ficus [2]. Tous avaient des symptômes d'asthme et/ou de rhinite, étaient atopiques, sensibilisés à un ou plusieurs des pneumallergènes usuels [2]. Les auteurs suédois considéraient alors avec raison que le ficus constituait un nouvel allergène de l'intérieur des maisons.

Pour Axelsson *et al.* [1], l'incidence de la sensibilisation au ficus chez les personnes exposées au ficus était évaluée à 6 %. Depuis ces deux publications, le nombre des publications indexées sur PubMed est de 35, ce qui est assez peu compte tenu de la diffusion importante des diverses espèces de ficus. Cette allergie pourrait être méconnue, mais il est également possible que de nombreux cas ne soient pas publiés. En Suède, l'allergie au ficus est aussi fréquente que l'allergie à la moisissure la plus commune de ce pays, *Cladosporium herbarum* [2].

Dans une revue où ils abordent les allergies aux plantes d'intérieur, Wauters *et al.* [3] considèrent que les ficus et les plantes apparentées sont les principales causes d'allergie aux plantes ornementales, mais d'autres végétaux peuvent être en cause comme les papyrus, le *Schlumbergera* ("rose de Noël" de la

famille des Cactées), le *Spathiphyllum* ("fleur de lune" de la famille des Aracées), le *Dieffenbachia* (famille des Aracées), les fleurs coupées ou séchées, le *Tradescantia fluminensis* ("misère" de la famille des Commelinacées), etc. En présence de symptômes allergiques (rhinites, toux, asthme, dermatites) chez un patient possédant plusieurs plantes d'intérieur, toutes doivent être testées [3].

Une autre revue très documentée fait l'inventaire des allergènes végétaux non polliniques, initialement répertoriés dans l'environnement professionnel, mais aussi de plus en plus représentés dans l'environnement domestique. Outre les ficus et les plantes apparentées, l'auteur aborde les gommages végétales, les graines, les racines, les feuilles, etc. Cette revue est une source unique de renseignements précieux [4].

Allergènes et réactions croisées

La présence d'un ficus dans un appartement expose à un risque important de sensibilisation et/ou d'allergie IgE-dépendante. En effet, dans la poussière des tapis et des canapés des pièces contenant un *F. benjamina*, les antigènes de ficus (Atg. Fb) sont présents dans un rayon de 3 m autour de la plante [5]. Ils sont significativement plus élevés (0,246 AU/g) dans les poussières d'un sol moqueté que dans celles d'un sol dépourvu de moquette (taux indétectables, $p < 0,05$). Les allergènes de ficus sont détectables dès le 15^e jour après le dépôt de la plante sur le sol moqueté et encore plus élevés au 45^e jour [5].

Les allergènes de *F. benjamina* sont surtout présents dans la sève. En 1990, Axelsson *et al.* [6] ont étudié par électrophorèse sur gel de polyacrylamide les sérums de 11 jardiniers exposés aux ficus avec RAST positif. Trois protéines de poids moléculaire (PM) de 25, 28 et 29 kDa semblent être les allergènes majeurs car ils se fixaient aux

IgE de plus de 50 % des individus sensibilisés au ficus. Ces allergènes sont inactivés par la chaleur à 60-90 °C [6]. Ils sont présents sur les feuilles des ficus, aussi bien le *F. benjamina* que de nombreuses espèces voisines, d'où l'existence de nombreuses sensibilisations/allergies croisées [7]. Le potentiel allergisant de ces plantes très feuillues est associé à l'importante surface d'exposition cumulée qu'elles impliquent [7].

Contrairement aux études princeps d'Axelsson *et al.* [2], celle de Hemmer *et al.* [8] fournit des chiffres de prévalence plus bas. Parmi 2 662 patients sensibilisés à un pneumallergène quelconque, 66 (soit 2,5 %) réagissaient au *F. benjamina*. 10 d'entre eux avaient une sensibilisation isolée au ficus. Ces auteurs ont également évalué la fréquence des sensibilisations aux fruits chez les sujets positifs vis-à-vis de *F. benjamina* : figue fraîche (83 %), figue sèche (37 %), kiwi (28 %), papaye (22 %), avocat (19 %), banane (15 %) et ananas (10 %) [8]. Certains individus uniquement sensibilisés à *F. benjamina* sont également sensibilisés aux fruits en



Le *Ficus benjamina* est la plus commune des plantes d'intérieur. ©Andrey_Nikitin@shutterstock.

dehors de toute sensibilisation à *H. brasiliensis*, ce qui justifie l'individualisation du "syndrome ficus-fruits" médié par des thiolprotéases [8, 9].

Plusieurs situations de réactivité croisées ont été décrites :

- Diez-Gomez *et al.* [10] ont montré une réactivité croisée entre le latex de *F. benjamina*, la figue et la papaine ;
- Hemmer *et al.* [11] ont identifié une réactivité croisée entre les allergènes du bouleau (dont Bet v 1) et ceux de *F. benjamina*.

■ Symptômes

Les symptômes de l'allergie au *F. benjamina* sont surtout la conjonctivite, la rhinite, la toux (équivalent d'asthme) et l'asthme. Il s'agit d'une allergie perannuelle qui survient aussi bien chez les individus atopiques que chez les non-atopiques.

Plusieurs auteurs ont observé une fréquence élevée de sensibilisations au *F. benjamina* chez les patients atteints de rhinite allergique [9,12]. Dans une série de 59 patients atteints de rhinite allergique comparés à 15 témoins, 78 % des patients avaient une sensibilisation à des plantes d'ornement (ficus, yucca, lierre, palmier) alors qu'aucun témoin n'était sensibilisé [12]. Des symptômes cutanés (urticaire de contact) et muqueux ont également été rapportés [13].

En dehors de ces symptômes légers à modérés, des formes graves et/ou insolites ont été décrites [10, 14-17] :

>>> Diez-Gomez *et al.* [10] ont rapporté le cas d'une femme de 36 ans, allergique au pollen d'olivier, qui développa immédiatement une conjonctivite et une crise d'asthme en prenant soin de son ficus, ainsi qu'une dermatite des mains lorsqu'elle touchait ses feuilles. Elle avait une allergie croisée "figue-kiwi-papaine-ficus" mais elle n'était pas sensibilisée à la sève d'*Hevea brasiliensis*.



Détail de feuilles de *Ficus benjamina*. ©Skyprayer2005@shutterstock.

>>> Schmid *et al.* [14] ont décrit le cas d'un homme non atopique qui, dormant depuis 18 mois avec un *Ficus benjamina* dans sa chambre, développa plusieurs symptômes allergiques (urticaire de contact, rhinoconjonctivite et asthme). Les PT avec une feuille fraîche de ficus et avec la sève de l'arbre étaient fortement positifs, ainsi que le dosage des IgEs. Ces symptômes devaient rapidement disparaître après l'éviction de la plante.

>>> Dans l'observation de Werfel *et al.* [15], les symptômes étaient ceux d'une allergie grave : une patiente âgée de 32 ans souffrant de rhinoconjonctivite persistante possédait un ficus de 2 m de haut ! Ayant décidé de nettoyer toutes les feuilles de l'arbre, ce qui impliquait un contact étroit et prolongé avec les feuilles et l'écorce, elle développa une anaphylaxie.

>>> Pradalier *et al.* [16] ont décrit le cas d'une mère qui développa une rhinoconjonctivite aiguë par allergie à un ficus placé dans la salle de séjour : elle avait quitté sa chambre pour aller dormir sur un canapé placé à côté du ficus ! D'où le titre de l'article : "*Le retour du fils prodige*".

>>> Un cas très singulier a été décrit par Sesztak-Greinecker *et al.* [17], celui d'une allergie au ficus par procuration. Un patient qui possédait un caméléon (*Chamaeleo calytratus*) comme "animal de compagnie" développait des symptômes d'allergie cutanée (urticaire, érythème, prurit cutané) chaque fois qu'il s'occupait de cet animal. Les auteurs firent la démonstration qu'il n'était pas allergique au caméléon mais aux allergènes de ficus que cet animal avait sur ses griffes car il vivait en permanence sur l'arbre !

■ Diagnostic

Le diagnostic d'allergie au *F. benjamina* (et plus généralement celui des allergies aux plantes d'ornement) est d'abord basé sur l'anamnèse et la description de l'environnement intérieur du patient.

L'exploration allergologique se fonde sur les tests cutanés et le dosage des IgEs (RAST k81) si l'on dispose d'un système de dosage (ou si on peut développer un test pour un allergène particulier). Les tests cutanés objectivent une allergie immédiate IgE-dépendante, en particulier par le PT à travers une feuille

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'allergie IgE-dépendante au *Ficus benjamina* a été décrite pour la première fois il y a une trentaine d'années dans un contexte professionnel, chez des jardiniers atteints de rhinite et d'asthme qui travaillaient au contact des ficus.
- La fréquence des allergies au ficus est évaluée à 5-6 % chez les personnes exposées. Elle est plus fréquente chez les patients atteints de rhinite allergique.
- Le ficus et les plantes apparentées sont les principales causes d'allergie aux nombreuses plantes d'intérieur.
- Les allergènes de ficus sont présents dans un rayon de 3 m autour de la plante, plus abondants dans la poussière d'un sol moqueté que dans celle d'un sol dépourvu de moquette où ils sont pratiquement non détectables. Ils sont détectés dès le 15^e jour après le dépôt de la plante sur le sol moqueté et encore plus abondants au 45^e jour.
- Les symptômes d'allergie au *F. benjamina*, perannuels, sont la conjonctivite, la rhinite, la toux équivalent d'asthme, l'asthme et l'anaphylaxie.
- Les allergènes sont présents sur les feuilles, l'écorce et surtout la sève.
- Le diagnostic est facile devant les circonstances de survenue, la positivité des tests cutanés (*prick tests* à travers une feuille) et celle du dosage des IgE sériques spécifiques.
- Il existe des sensibilisations/allergies croisées avec les autres ficus, la figue, plusieurs fruits et le latex d'*Hevea brasiliensis*: le syndrome "ficus-figue" (dû à des cystéines protéases) devrait être dénommé "ficus-fruit" eu égard à la diversité des fruits impliqués. Le syndrome "ficus-fruit" se traduit par les divers symptômes de l'allergie immédiate, y compris l'anaphylaxie, parfois récidivante si le syndrome est méconnu.
- L'ingestion de feuille ou de morceau de feuille de ficus peut entraîner des symptômes "toxiques" surtout digestifs chez les jeunes enfants.
- Le seul traitement est l'éviction du ficus.
- Il ne faut jamais placer un ficus dans une chambre à coucher ni dormir à côté d'un ficus.

fraîche de ficus [3]. Les tests épicutanés recherchent la possibilité de réactions d'hypersensibilité cellulaire de type retardé [3].

Le diagnostic précis devant la suspicion d'allergies croisées, en particulier de

syndrome "ficus-figue", a été bien étudié par Mairesse et Ledet [18, 19] à propos de 6 patientes porteuses d'une allergie au *F. benjamina* (anamnèse, PT et dosage d'IgEs positifs). 5 d'entre elles avaient développé une à trois fois une anaphylaxie à la suite de l'ingestion de figues

fraîches ou sèches : urticaire (2 fois), œdème de Quincke (2 fois), gêne pharyngée (2 fois), dyspnée (3 fois), hypotension (1 fois). La dernière était uniquement sensibilisée à la figue. Les PT à la figue étaient positifs dans tous les cas. Les taux d'IgEs (RAST f328) allaient de 1,13 à plus de 100 kU_A/L. 2 de ces patientes étaient sensibilisées à la banane et 1 au kiwi. Dans 2 cas, il existait aussi une sensibilisation au latex. Dans 4 cas sur 5, l'allergie à *F. benjamina* précédait l'allergie alimentaire à la figue [18].

Le syndrome "ficus-figue" est dû à la présence d'allergènes croissants qui sont des cystéines protéases présentes dans le ficus et la figue, mais aussi dans d'autres fruits tels que le kiwi (RAST f84), la papaye (RAST f293), l'avocat (f96) et la banane (f92), ce qui justifie de dénommer ce syndrome d'une façon différente (ficus-fruit) [18, 19]. On notera que l'allergie à la figue peut être isolée en dehors d'une allergie ou même d'une sensibilisation à *F. benjamina* et à *Hevea brasiliensis* [20].

Le ficus peut être responsable de "réactions toxiques" en cas d'ingestion de feuilles par les petits enfants. Entre 1995 et 2002, le centre antipoison de Lille a relevé 267 cas d'intoxications à *F. benjamina* et 60 à *F. elastica*, 56 % de filles et 46 % de garçons. Il s'agit de petites feuilles ou le plus souvent de morceaux de feuilles. Les symptômes sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), ainsi que des rougeurs ou des brûlures légères autour de la bouche [21].

■ Conclusion

L'allergie au *Ficus benjamina* affecterait autour de 5-6 % des personnes exposées aux ficus. Les allergènes sont pérennes, présent dans la poussière de maison, surtout à proximité des ficus. Les symptômes sont modérés (rhinite, conjonctivite) à plus sévères (asthme) ou graves (anaphylaxie). Cette allergie survient

chez les sujets non atopiques ou atopiques. Elle semble plus fréquente chez les sujets atteints de rhinite allergique vis-à-vis des pneumallergènes usuels.

Le diagnostic est facile devant les circonstances de survenue et la positivité des tests allergologiques, tests cutanés et dosages des IgE sériques spécifiques. Il faut rechercher des sensibilisations/allergies croisées avec les autres ficus, la figue, divers fruits et le latex d'*Hevea brasiliensis*. Le syndrome "ficus-figue" devrait être dénommé "ficus-fruit" eu égard à la diversité des fruits impliqués, l'allergène croisant étant une cystéine protéase.

Le seul traitement est l'éviction allergénique. Un conseil supplémentaire important est de ne jamais disposer un ficus dans une chambre à coucher et il ne faut jamais dormir à côté d'un ficus !

BIBLIOGRAPHIE

- AXELSSON IG, JOHANSSON SG, ZETTERSTÖM O. Occupational allergy to weeping fig in plant keepers. *Allergy*, 1987;42:161-167.
- AXELSSON IG, JOHANSSON SG, ZETTERSTÖM O. A new indoor allergen from a common non-flowering plant. *Allergy*, 1987;42:604-611.
- WAUTERS O, DEZFOULIAN B, FAILLA V *et al.* Les allergies aux plantes d'intérieur. *Rev Méd Liège*, 2009;64:566-569.
- BESSOT JC. Allergènes végétaux non poliniques. *Rev Fr Allergol*, 2003;43:40-52.
- FALLER M, BESSOT JC, LIEUTIER-COLAS F *et al.* Ficus antigen in dust. *Allergy*, 2001;56:584-585.
- AXELSSON IG, JOHANSSON SG, LARSSON PH *et al.* Characterisation of allergic components in sap extracts from the weeping fig (*Ficus benjamina*). *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1990;91:130-135.
- AXELSSON IG, JOHANSSON SG, LARSSON PH *et al.* Serum reactivity to other indoor ficus plant in patients with allergy to weeping fig (*Ficus benjamina*). *Allergy*, 1991;46:92-98.
- HEMMER W, FOCKE M, GOTZ M *et al.* Sensitization to *Ficus benjamina*: relationship to natural rubber latex allergy and identification of foods implicated in the ficus-fruit syndrome. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:1251-1258.
- SEDO MEJIA GA, WEINMANN AM, GONZÁLEZ DIAZ SN *et al.* Sensitization to *Ficus benjamina* prevalence in adults patients with moderate-severe allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex*, 2010;57:11-17.
- DIEZ-GOMEZ ML, QUIRCE S, ARAGONESES E *et al.* Asthma caused by *Ficus benjamina* latex: evidence of cross-reactivity with fig fruit and papain. *Ann Allergy Asthma Immuno*, 1998;80:24-30.
- HEMMER W, FOCKE M, MARZBAN G *et al.* Identification of Bet v 1-related allergens in fig and other Moraceae fruit. *Clin Exp Allergy*, 2010;40:679-687.
- MAHILON V, SAUSSEZ S, MICHEL O. High incidence of sensitization to ornamental plants in allergic rhinitis. *Allergy*, 2006;61:1138-1140.
- KANERVA L, ESTLANDER T, PETMAN L *et al.* Occupational allergic contact urticaria to, yucca (*Yucca aloifolia*), weeping fig (*Ficus benjamina*), and spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy*, 2001;56:1008-1011.
- SCHMID P, STÖGER P, WÜTHRICH B. Severe isolated allergy to *Ficus benjamina* after bedroom exposure. *Allergy*, 1993;48:466-467.
- WERFEL S, RUEFF F, PRZYBILLA B. Anaphylactic reaction to *Ficus benjamina* (weeping fig). *Hautarzt*, 2001;52:935-937.
- PRADALIER A, LERICHE E, TRINH CH *et al.* Le retour du fils prodige. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004;36:326-329.
- SESZTAK-GREINECKER G, HEMMER W, GÖTZ M *et al.* Allergic contact urticaria caused by a chameleon. Expression of sensitization to *Ficus benjamina*. *Hautarzt*, 2005;56:1156-1159.
- MAIRESSE M, LEDENT C. Syndrome ficus-figue : 6 observations. *Rev Fr Allergol*, 2008;48:273.
- LEDENT C, BONDUELLE Y, MAIRESSE M. Syndrome ficus-fruit. *Rev Fr Allergol*, 2009;49:28-30.
- ANTICO A, ZOCCATELLI G, MARCOTULLI C *et al.* Oral allergy syndrome to fig. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003;131:138-142.
- cap.chru-lille.fr/GP/magazines/96595.html ; consulté le 11 janvier 2020.

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

I Revues générales

Entorses de cheville de l'enfant : lesquelles envoyer à l'orthopédiste ?

RÉSUMÉ : Les traumatismes de cheville sont un motif de consultation fréquent. Le plus souvent, il s'agit d'entorses bénignes. D'autres lésions peuvent cependant être rencontrées (entorse grave de cheville, décollement épiphysaire de l'extrémité inférieure de la fibula, fracture de l'extrémité distale du tibia ou lésion du dôme du talus). Toute la difficulté est de repérer l'entorse grave, beaucoup moins fréquente, qui va nécessiter une immobilisation plâtrée rigoureuse. La récurrence d'entorse doit faire rechercher une coalition du tarse.

Le traitement repose sur l'immobilisation non stricte en cas d'entorse bénigne et sur l'immobilisation par botte en cas d'entorse grave ou de décollement épiphysaire de la fibula distale. Une rééducation proprioceptive est souhaitable afin d'éviter les récurrences.



A. ALVES

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie de l'Enfant, Hôpital Armand Trousseau, Cabinet Médical Oudinot, Clinique Oudinot – Fondation Saint Jean de Dieu, Clinique Maussins-Nollet, PARIS.

L'incitation aux activités et le développement des activités de loisir et sportives contribuent à l'augmentation des traumatismes chez l'enfant et l'adolescent, notamment au niveau de la cheville et du pied. Les traumatismes de cheville représentent environ 20 % des consultations d'urgence. Ces lésions se distinguent selon le mécanisme du traumatisme et l'âge de l'enfant.

Une entorse de cheville se produit lorsqu'un ou des ligaments qui soutiennent la cheville sont étirés au-delà de leur limite. Il s'agit d'un traumatisme courant qui touche toutes les tranches d'âge avec un mécanisme typiquement décrit en inversion (supination, adduction et flexion plantaire). Elles sont bénignes ou graves selon l'importance de l'atteinte ligamentaire et s'il s'y associe ou non un arrachement osseux.

La plupart des entorses sont des blessures mineures qui guérissent avec des traitements ambulatoires. Cependant, si la cheville est très enflée et douloureuse avec des difficultés à la marche, certains diagnostics sont à éliminer.

■ L'anatomie (fig. 1)

La cheville est une articulation n'autorisant que des mouvements de flexion-extension, elle est stabilisée et mobile grâce à plusieurs structures :

>>> **Le squelette :** l'extrémité inférieure du tibia, l'extrémité inférieure de la fibula et la partie supérieure du talus.

>>> **Les ligaments :** le ligament collatéral externe (3 faisceaux : talo-fibulaire antérieur, calcanéo-fibulaire et talo-fibulaire postérieur), le ligament collatéral interne (plan superficiel avec le ligament deltoïde, plan profond avec les ligaments tibio-talaires antérieur et postérieur) et les ligaments tibio-fibulaires antérieur et postérieur.

>>> Les muscles :

– de la loge postérieure superficielle avec le triceps sural se prolongeant par le tendon d'Achille et ceux de la loge profonde se prolongeant au niveau de la cheville sur sa face interne (jambier postérieur, fléchisseur des orteils et fléchisseur de l'hallux) ;

- de la loge antérieure avec le jambier antérieur;
- de la loge latérale avec les muscles péroniers.

Les mouvements d'inversion et éversion résultent d'une association de mouvements intégrant le pied et la cheville. Lors de l'entorse bénigne, la lésion est limitée à un simple étirement du ligament. Dans l'entorse grave, on peut noter une rupture complète ou une avulsion du complexe ligamentaire.

■ L'enfant en croissance

Les cartilages de croissance permettent la croissance en longueur de chaque segment osseux. C'est une zone active métaboliquement et qui présente une certaine fragilité en période de forte croissance. Les ligaments péri-articulaires s'avèrent être plus robustes que cette zone vulnérable aux traumatismes et cette zone de moindre résistance peut être le siège de la lésion. La fermeture physiologique de la physe de l'extrémité inférieure de la fibula et du tibia a lieu entre 12 et 15 ans chez la fille et entre 15 et 18 ans chez le garçon. Ces particularités physiologiques liées à la croissance expliquent les différentes lésions selon l'âge.

■ Le traumatisme

Le jeune enfant a des difficultés à rapporter le mécanisme du traumatisme, l'adolescent décrit habituellement un traumatisme au décours d'une activité sportive ou de loisir, un faux pas, une marche ratée avec un mécanisme traumatique en inversion (**fig. 2**). La douleur est immédiate. Un gonflement peut être associé, on recherche l'existence d'un craquement lors du traumatisme ainsi que la possibilité ou non de poser le pied au sol immédiatement après le traumatisme. Une impotence fonctionnelle totale immédiate est en faveur d'une étiologie fracturaire. L'interrogatoire a également pour objectif d'éliminer une

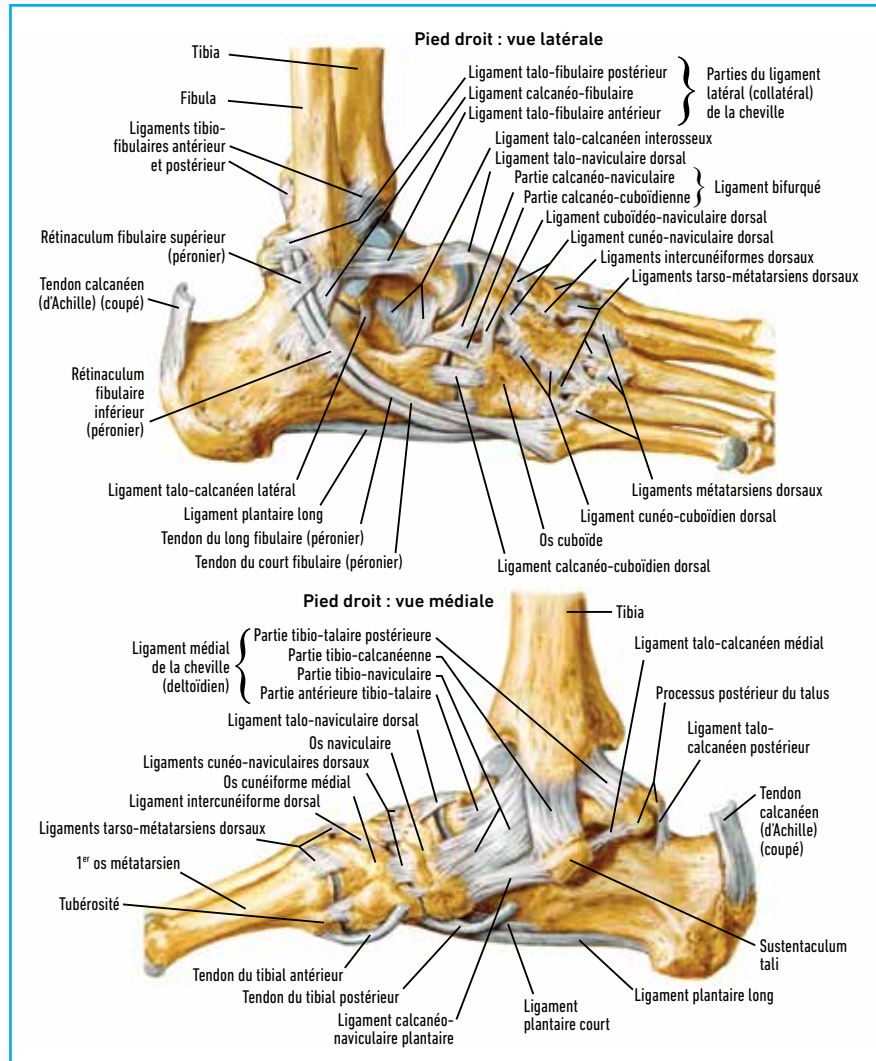


Fig. 1 : Vue latérale et médiale de l'anatomie osseuse et ligamentaire de la cheville.

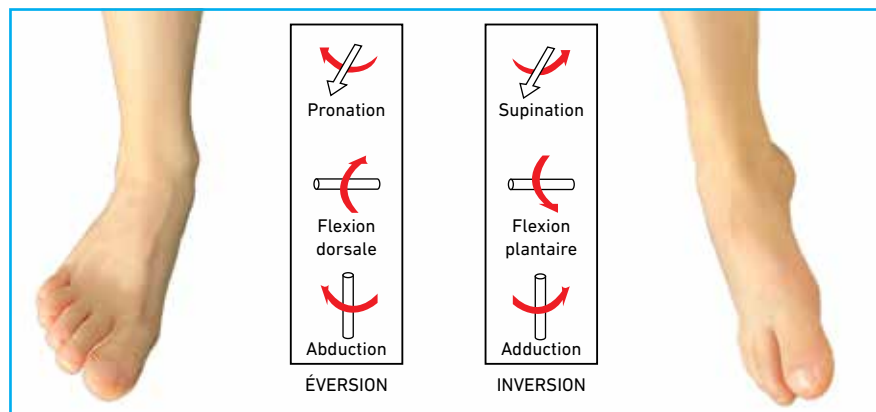


Fig. 2 : Mécanisme traumatique en inversion associant un varus de l'arrière-pied, un équin et une adduction de l'avant-pied.

Revue générale

infection ostéo-articulaire, qui nécessite une prise en charge adaptée et urgente.

L'examen clinique

Le temps essentiel est la palpation des structures qui peuvent être lésées. L'examen clinique s'attache donc à localiser le point le plus douloureux et à identifier une atteinte traumatique de la plaque de croissance (**fig. 3**). Une douleur située en regard du cartilage de croissance de la fibula ou du tibia distal, donc sus-malléolaire, est en faveur d'un décollement épiphysaire. Une douleur localisée principalement sous la malléole est en faveur d'une entorse. La laxité est difficile à examiner en période aiguë du fait de la douleur, elle sera testée à distance.

L'entorse grave peut être retenue sur une incapacité à marcher en charge sur la cheville, un œdème péri-articulaire particulièrement marqué ainsi que l'existence d'un point douloureux électif à la pointe de la malléole externe correspondant à l'arrachement apophysaire d'un ligament.

L'imagerie

La réalisation d'un bilan d'imagerie est nécessaire uniquement pour éliminer un diagnostic différentiel. Une radiographie de cheville comportant deux incidences orthogonales (face à 20° de rotation interne et profil de cheville) est le plus souvent normale. En cas d'entorse grave externe, un fragment osseux avulsé, arrachement d'un ligament, est visualisé sur le cliché de face. Un œdème des parties molles sous-malléolaires peut être constaté. L'existence d'une ossification bien limitée, ronde et aux bords condensés témoigne d'un antécédent d'entorse. Chez l'enfant plus jeune, l'existence de plusieurs ossifications rend compte de l'ossification de l'épiphyse de la fibula inférieure. L'absence de lésion visualisée n'élimine pas le décollement épiphysaire, l'imagerie couplée à l'examen clinique permet de poser le diagnostic.



Fig. 3 : Rapports radio-cliniques, une douleur à la palpation en regard du cartilage de croissance témoigne d'un décollement épiphysaire, une douleur sous la malléole témoigne d'une entorse.

Les diagnostics différentiels

1. Décollement épiphysaire déplacé ou non

Il s'agit d'une solution de continuité passant par la zone de cartilage de croissance. Il est décrit selon la classification de Salter et Harris. Un décollement épiphysaire de la fibula distale est le plus souvent mis en cause avec une douleur sus-malléolaire et une radiographie normale. La fréquence des décollements épiphysaires diminue avec l'âge, contrairement à celle de l'entorse.

Si la lésion n'est pas ou peu déplacée, un traitement orthopédique est indiqué. En cas de déplacement ou de fracture articulaire du tibia (décollement épiphysaire Salter et Harris 3 ou 4), un avis spécialisé est indiqué pour une réduction orthopédique ou une prise en charge chirurgicale.

2. Fractures autour de la cheville

L'enfant décrit une impotence fonctionnelle totale immédiate avec un important œdème et éventuellement une déformation de la cheville. Le bilan d'imagerie permet de poser le diagnostic, caractériser la lésion et d'adapter le traitement, orthopédique ou chirurgical. Toutes les structures osseuses – tibia (**fig. 4**), fibula, arrière-pied voire médio-pied – peuvent être touchées. Un avis spécialisé est indiqué.

Penser également à...

1. Une coalition du tarse

En cas de récurrences d'"entorses de cheville" homolatérales, il faut rechercher des signes en faveur d'une coalition du tarse. Il s'agit de l'existence d'un pont d'union anormal entre 2 ou plusieurs os de l'arrière du pied. Ce pont bloque une articulation, augmente les contraintes sur les autres articulations et peut donc



Fig. 4 : Fracture métaphysaire inférieure du tibia.

POINTS FORTS

- La fréquence de l'entorse augmente avec l'âge, contrairement à celle du décollement épiphysaire qui touche principalement le petit enfant.
- Des radiographies standards sont nécessaires, si impossibilité d'appui immédiat ou si persistance douloureuse, à la recherche des diagnostics différentiels.
- Devant des entorses à répétition, un pied plat contracturé et douloureux, il faut rechercher une coalition du tarse.

entraîner une gêne à la marche. On parle de synostose lorsque cette continuité est osseuse, synfibrose lorsque la continuité est fibreuse et synchondrose lorsqu'elle est cartilagineuse. Cliniquement, le pied est plat, raide, douloureux, contracturé avec des entorses à répétition, sans traumatisme évident retrouvé à chaque épisode.

Le bilan d'imagerie permet d'étayer le diagnostic en retrouvant un pont d'union entre 2 ou plusieurs os du tarse. Le plus souvent, il s'agit d'une synostose entre le calcanéum et le naviculaire avec un bec calcanéum long, voire une fusion entre ces 2 os sur l'incidence de 3/4 du pied (**fig. 5**). Une synostose talo-calcanéenne peut également être responsable d'entorses à répétition avec un aspect de

C sign sur l'incidence radiographique de profil du pied. Une IRM du pied est nécessaire au diagnostic et à l'étude de la lésion. Un avis spécialisé est indiqué, le traitement est chirurgical.

2. Des lésions ostéocartilagineuses du dôme du talus

En cas d'atteinte du cartilage articulaire et/ou de l'os sous-jacent, l'os sous-chondral du talus, on peut parler de LODA (lésion ostéo-cartilagineuse du dôme de l'astragale) ou d'ostéochondrite. Une LODA complique le plus souvent un traumatisme de cheville en inversion lorsque le talus bascule et bute contre le tibia. L'ostéochondrite est une maladie dans laquelle l'atteinte

ostéo-cartilagineuse ne résulte pas d'un traumatisme. D'autres localisations sont décrites (genou, hanche, coude...). Il est rapporté des microtraumatismes à répétition, plusieurs étiologies sont évoquées mais sans cause déterminée. Ces lésions sont évoquées devant la persistance d'une gêne douloureuse de la cheville reproduite à l'examen. Des blocages sont présents si un fragment ostéochondral se détache. Elles peuvent néanmoins être asymptomatiques et de découverte fortuite.

Le bilan d'imagerie retrouve à la radiographie standard une lésion sur le dôme du talus, avec une atteinte au bord postérieur et médial du talus en cas de LODA et une atteinte plutôt latérale ou centrale en cas d'ostéochondrite. Une IRM de cheville confirme la lésion et recherche une discontinuité du cartilage articulaire. Un avis spécialisé est indiqué.

3. Autres

>>> Infections ostéo-articulaires: l'interrogatoire élimine l'infection ostéo-articulaire en recherchant une impotence fonctionnelle avec fièvre associée, des signes inflammatoires locaux, une boiterie de la cheville d'apparition non brutale, un traumatisme peut être rapporté. En cas d'arthrite de cheville, celle-ci présente un œdème inflammatoire avec douleur à la mobilisation et

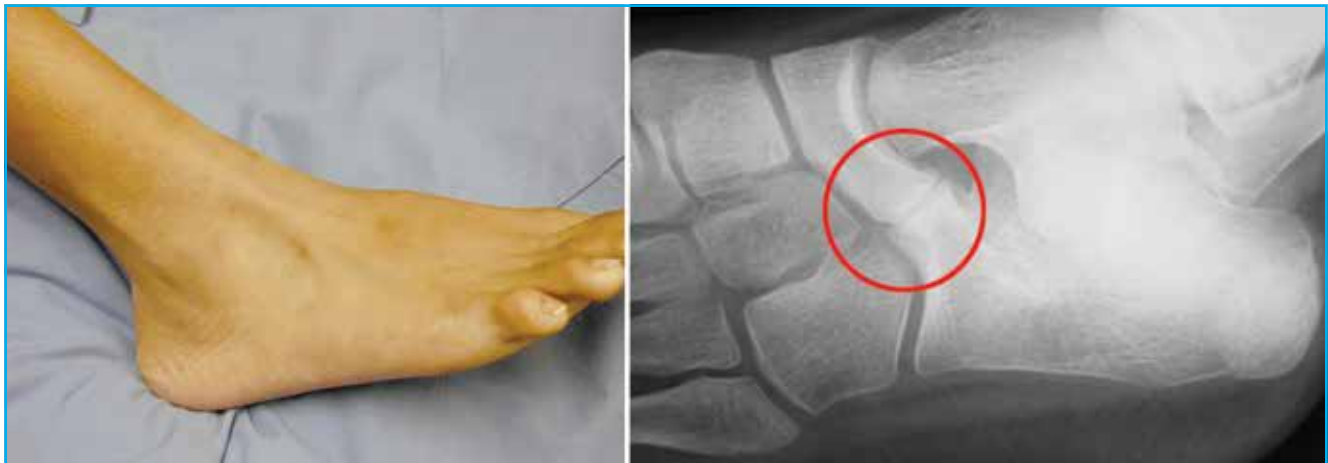


Fig. 5: Pied contracturé sur une synostose calcanéo-naviculaire.

I Revues générales

un épanchement articulaire confirmé à l'échographie. La radiographie standard est normale initialement. En cas d'ostéomyélite, un abcès sous-périosté peut compliquer l'évolution et une lyse osseuse peut apparaître secondairement. Une prise en charge spécialisée en urgence est indiquée.

>>> **Pathologies rhumatismales**: rares, un contexte familial de pathologies auto-immunes est recherché ainsi que d'autres atteintes articulaires.

>>> **Lésions tumorales bénignes ou malignes**: toujours y penser. La radiographie fait le diagnostic.

■ La prise en charge thérapeutique

Sans traitement approprié, une entorse peut affaiblir la cheville, augmentant le



Fig. 6 : Orthèse stabilisatrice.

risque de nouvelle blessure. Les entorses répétées de la cheville entraînent des problèmes à long terme, notamment de douleurs chroniques et d'instabilité persistante.

1. Immobilisation

>>> S'il s'agit d'une **entorse bénigne de cheville**, une immobilisation non stricte non circulaire est adaptée. Une orthèse rigide stabilisatrice permet les mouvements de flexion-extension de cheville mais limite les mouvements en valgus-varus (fig. 6). Cette dernière est portée dans les suites immédiates du traumatisme pour une durée de 3 semaines. L'appui est autorisé. Il n'y a pas de place pour les chevillères élastiques. Les difficultés d'immobilisation et de diagnostic chez l'enfant de moins de 10 ans poussent à une immobilisation circulaire par botte. Le repos est de rigueur, associé à l'élévation du membre et au glaçage de la cheville. Un arrêt sportif de 6 à 10 semaines est nécessaire et paraît raisonnable.

>>> Le patient est incapable de marcher en charge sur sa cheville et l'œdème péri-articulaire est particulièrement marqué. S'il s'agit d'une **entorse grave**, une immobilisation stricte par botte circulaire pour 4 semaines est de rigueur

(fig. 7). Elle permet d'obtenir une indolence *via* une cicatrisation ligamentaire plus rapide et plus efficace. En cas d'arrachement osseux volumineux, la fixation chirurgicale de ce dernier peut être discutée, un avis spécialisé est indiqué.

>>> S'il s'agit d'un **décollement épiphysaire de la fibula** distale non déplacé, cela correspond à un équivalent de fracture, une immobilisation stricte par botte circulaire pour 4 semaines est de rigueur (fig. 7). L'appui est interdit pendant toute la durée de l'immobilisation. En cas de fracture déplacée, une réduction première après analgésie peut être indiquée selon le déplacement et l'âge de l'enfant, un avis spécialisé est indiqué.

Une prévention anti-thrombotique est préconisée en cas d'immobilisation, à partir de 14 ans, avec facteurs de risque de thrombopathie et en l'absence d'appui. Elle repose sur une mobilisation précoce, l'hydratation, le port de bas de contention. L'anticoagulation préventive médicamenteuse est à discuter en cas de facteurs de risque.

2. Rééducation

Il est préconisé de prescrire une rééducation proprioceptive à l'issue de



Fig. 7 : Immobilisation circulaire par botte.



Fig. 8 : Radiographie de cheville droite et gauche de face. **À droite**, séquelle de décollement épiphysaire de l'extrémité distale du tibia, épiphysiodèse interne, la strie d'arrêt de croissance n'est pas parallèle au cartilage de croissance. **À gauche**, radiographie normale, la strie d'arrêt de croissance est parallèle au cartilage de croissance.

l'immobilisation. Celle-ci n'a pas pour but de récupérer ou de renforcer les muscles autour de la cheville, ni de récupérer les amplitudes articulaires. L'objectif est la prévention des récidives.

3. À distance

>>> Surveillance clinique à la recherche d'une laxité chronique de cheville, un avis spécialisé est indiqué.

>>> Surveillance à la recherche d'une épiphysiodèse en cas de décollement épiphysaire. Il s'y associe une déviation progressive de la cheville ou une inégalité de longueur de membre inférieur. La

strie d'arrêt de croissance ne se détache pas du cartilage de croissance de façon parallèle. Un avis spécialisé est indiqué. Il n'a pas été retrouvé d'épiphysiodèse post-traumatique en cas de décollement épiphysaire de l'extrémité inférieure de la fibula isolé (**fig. 8**).

POUR EN SAVOIR PLUS

- NETTER F. *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Masson.
- SUGIMOTO D, McCARTNEY RE, PARISIEN RL *et al*. Range of motion and ankle injury history association with sex in pediatric and adolescent athletes. *Plys Sportsmed*, 2018;46:24-29.

- LANGLAIS J. Traumatologie aiguë de la cheville de l'enfant et de l'adolescent. Conférence d'enseignement de la SOFCOT, 2006.
- ELLENBOGEN AL, RICE AL, VYAS P. Retrospective comparison of the Low Risk Ankle Rules and the Ottawa Ankle Rules in a pediatric population. *Am J Emerg Med*, 2017;35:1262-1265.
- VOIZARD P, MOORE J, LEDUC S *et al*. The heterogeneous management of pediatric ankle traumas: a retrospective descriptive study. *Medicine*, 2018;97:e11020.
- RODINEAU J, FOLTZ V, DUPOND P *et al*. L'entorse de cheville de l'enfant. *Ann Réadapt Med Phys*, 2004;47:317-323.
- MARY P. Que reste-t-il des indications des immobilisations dans les entorses de la cheville ? *Réalités Pédiatriques*, 2013;177:25-28.
- ODENT T. Prévention anti-thrombotique de l'enfant et de l'adolescent. Conférence d'enseignement de la SOFCOT, 2019.

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

I Analyse bibliographique

L'application quotidienne d'émollients la première année de vie prévient-elle la survenue d'un eczéma?

CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.

La dermatite atopique, affectant 1 enfant sur 5, a une prévalence en augmentation. Elle débute chez le nourrisson et peut persister à l'âge adulte. Il s'agit du premier stade de la marche atopique, ces enfants étant plus à risque de développer par la suite une allergie alimentaire, un asthme, une rhinite allergique. L'eczéma est le plus souvent en rapport avec une perte de fonction du gène *FLG* codant pour la filaggrine, protéine indispensable à l'intégrité de la barrière cutanée. La dysfonction de la barrière cutanée apparaît peu après la naissance et précède le développement de l'eczéma, l'hydratation cutanée pourrait donc avoir une action favorable sur cet effet barrière. Deux études avec des petits effectifs ont montré que l'application précoce d'émollients chez les nourrissons à risque atopique diminuait la survenue de l'eczéma à l'âge d'un an par rapport à des sujets contrôles.

Le but de ce travail, impliquant un grand nombre de nourrissons à risque de dermatite atopique, était d'évaluer si l'application précoce d'émollients diminuait la survenue d'un eczéma et des autres maladies atopiques.

Il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée-contrôlée réalisée en Grande-Bretagne dans 12 centres hospitaliers et 4 centres de soins. Les familles étaient invitées à participer à l'étude dès le 3^e trimestre de grossesse ou rapidement après la naissance. Tous les nouveau-nés nés après 37 semaines d'aménorrhée (SA), à risque atopique (antécédents familiaux au premier degré d'atopie), sans fratrie, sans pathologie grave associée pouvaient être inclus. Les nouveau-nés étaient randomisés pour recevoir soit un émollissant et des conseils d'hygiène, soit des conseils d'hygiène seuls. L'émollissant devait être appliqué tous les jours sur l'ensemble du corps et après chaque bain. Un suivi était réalisé à 15 jours, 3, 6, 12 et 18 mois par un questionnaire en ligne ou par voie postale. À 2 ans, un examen de la peau, un prélèvement salivaire pour étude génétique du gène *FLG* et des tests cutanés étaient réalisés.

L'objectif primaire était d'évaluer le nombre d'enfants avec un diagnostic d'eczéma à l'âge de 2 ans en tenant compte de l'adhérence au traitement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survenue d'allergies alimentaires.

Entre novembre 2014 et novembre 2016, 1 394 nouveau-nés ont été inclus, 693 dans le groupe émollissant et 701 dans le groupe contrôle. L'âge médian du début de l'application de l'émollissant était de 11 jours (7-17). Par le biais des questionnaires,

l'adhérence à l'application des émollissants était de 88, 82, 74 % respectivement à 3, 6 et 12 mois. La majorité des familles utilisait l'émollissant une fois par jour, celui-ci était appliqué après le bain dans 89, 85 et 80 % respectivement à 3, 6 et 12 mois.

À l'âge de 2 ans, 23 % des enfants avaient eu de l'eczéma au cours des 12 derniers mois dans le groupe émollissant *versus* 25 % dans le groupe contrôle (RR ajusté : 0,95 ; IC 95 % : 0,78-1,16 ; $p = 0,61$). Les analyses en sous-groupes selon le génotype *FLG*, le nombre d'apparenté atopique, la saison de naissance, la dureté de l'eau et l'utilisation de probiotiques ne changeaient pas les résultats.

À l'âge de 2 ans, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la présence d'un eczéma visible. De plus, la sévérité de l'eczéma rapportée selon des échelles spécifiques était similaire dans les 2 groupes. Des allergies alimentaires étaient observées chez 7 % des enfants dans le groupe émollissant *versus* 5 % dans le groupe contrôle. Le nombre moyen d'infections cutanées à 1 an était de 0,23 dans le groupe émollissant et de 0,15 dans l'autre groupe (RR ajusté : 1,37 ; IC 95 % : 0,63-2,97).

Ce travail multicentrique ayant inclus un grand nombre de nourrissons ne met pas en évidence, contrairement à quelques études antérieures, d'intérêt à l'utilisation précoce d'émollients dans la prévention d'une dermatite atopique et des autres allergies chez les enfants à risque les premières années de vie. L'application d'émollients pourrait, en outre, favoriser les infections cutanées par inoculation de pathogènes lors de l'application, par perturbation du microbiome cutané et en favorisant l'adhérence des bactéries à la peau.

Ingestion d'aiguille pour hijab : quelle prise en charge ?

YOGEV D, MAHAMEED F, GILELES-HILLEL A *et al.* Hijab pin ingestions. *Pediatrics*, 2020;145: in press.

L'ingestion de corps étranger est un problème fréquent en pédiatrie, avec un pic d'incidence entre 6 mois et 6 ans. Les petits objets, les pièces, les piles et les aimants sont les plus fréquemment avalés. Chez les enfants plus grands, les ingestions sont rares et surviennent surtout en cas de troubles psychiatriques ou de conduites suicidaires. Bien que la majorité des corps étrangers avalés soient éliminés spontanément, les objets pointus ou coupants, en raison d'un risque potentiel de perforation d'un segment du tube digestif, sont en général retirés dans les premières 24 h par voie endoscopique selon leur localisation. Cependant, des études antérieures et l'expérience clinique montrent que le risque de complication est très faible, faisant discuter une approche plus conservatrice

chez certains patients. L'ingestion accidentelle d'aiguilles pour hijab mesurant 3,5 cm et présentant une tête arrondie en plastique a augmenté ces dernières années. Il existe peu de données dans la littérature concernant la prise en charge et l'évolution des patients ayant ingéré ce type de corps étranger. Le but de ce travail était de décrire les manifestations cliniques et l'évolution des patients ayant avalé des aiguilles pour hijab, d'identifier des facteurs de risque associés à une nécessité d'intervention et d'évaluer si la prise en charge conservatrice entraînait des complications.

Il s'agit d'une étude israélienne rétrospective ayant repris entre 2007 et 2018 tous les cas d'ingestion d'aiguilles pour hijab chez des patients de moins de 25 ans. Tous les patients ayant été inclus avaient une radiographie thoracique et un ASP à leur arrivée aux urgences. La localisation de l'aiguille était séparée en 5 secteurs : pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle et côlon. Les données concernant la prise en charge étaient colligées.

Pendant la période étudiée, sur les 630 000 passages aux urgences, 1 558 (0,2 %) patients sont venus pour une ingestion de corps étranger. 208 patients avaient ingéré une ou plusieurs aiguilles pour hijab. L'âge moyen de ces patients était de $14,7 \pm 4,4$ ans, 88 % étaient des filles. Le délai moyen entre l'ingestion et la consultation aux urgences était de $24 \pm 49,5$ h (0,5-336 h). 4 patients ont consulté pour des symptômes à distance de l'ingestion (2-6 mois) et ont été exclus de l'analyse. Des douleurs abdominales ou un inconfort étaient notés chez 44,7 % des enfants. Une sensibilité à la palpation abdominale était rapportée dans 31,7 % des cas, un patient présentait une défense. 39,4 % des patients étaient asymptomatiques. Les autres patients se présentaient avec des symptômes non spécifiques comme des douleurs oropharyngées ou une dyspnée.

Dans 46,6 % des cas, l'aiguille était localisée dans l'estomac, dans 34,1 % dans l'intestin grêle et dans 15,8 % dans le côlon. Dans 18,6 % des cas, l'aiguille était implantée au sein de la muqueuse digestive, majoritairement (73,8 %) dans l'estomac.

Une sensibilité abdominale à la palpation (OR: 2,7; IC 95 % : 1,3-5,6) et la localisation dans l'estomac (OR: 4,3; IC 95 % : 1,9-9,2) étaient des facteurs de risque indépendants d'une implantation de l'aiguille dans la muqueuse ($p = 0,007$). Sur les 83 patients admis pour une aiguille localisée dans l'estomac, 48 sont sortis après un contrôle radiographique montrant une propagation de l'aiguille dans le tube digestif et 35 ont eu une endoscopie avec un délai moyen de $23,7 \pm 27,1$ h (2-110 h), 88 % d'entre eux avaient une aiguille implantée. Pour ceux dont l'aiguille avait dépassé l'estomac, 7 ont eu une endoscopie pour non-progression. Un enfant ayant ingéré une aiguille 2 mois auparavant a eu une prise en charge chirurgicale en raison d'une implantation symptomatique au niveau de l'intestin grêle.

Ce travail suggère qu'en cas d'ingestion d'une aiguille pour hijab, l'endoscopie n'est pas forcément systématique car les complications sont exceptionnelles. En phase aiguë, les aiguilles dans l'estomac font discuter la réalisation d'une endoscopie : soit le patient est asymptomatique et une surveillance avec un contrôle radiologique est préconisée, l'aiguille ne sera retirée qu'en cas de persistance plus de 24-48 h, soit le patient est symptomatique et l'endoscopie doit être réalisée dans les 6-12 h.



J. LEMALE

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

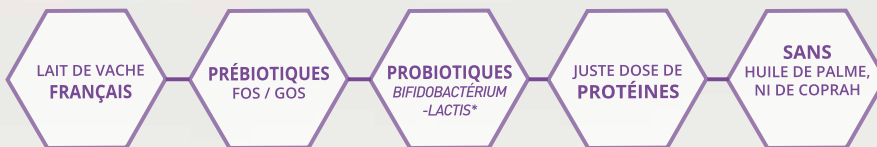


VOTRE EXPERT FRANÇAIS DU LAIT INFANTILE BIO
DEPUIS PLUS DE 20 ANS

NOUVELLES FORMULES

TENEUR IDENTIQUE

DHA⁽¹⁾ = ARA
(OMÉGA 3) (OMÉGA 6)



* La formule Optima est légèrement acidifiée par du bifidus
(1) Conformément à la réglementation applicable en 2020

AU LAIT DE VACHE



FORMULE
PREMIUM
DHA = ARA



FORMULE
PREMIUM PLUS
DHA = ARA
PRÉ & PROBIOTIQUES



AU LAIT DE CHÈVRE



DHA
=
ARA



DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Avis important – Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson, répondant au mieux à ses besoins spécifiques. En cas d'utilisation d'une formule infantile, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du corps médical. Une utilisation abusive ou erronée pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Une préparation de suite ne convient qu'à l'alimentation particulière du nourrisson ayant atteint l'âge d'au moins six mois, et doit faire partie d'une alimentation diversifiée. L'introduction des aliments complémentaires ne doit être prise que sur avis du corps médical en fonction des besoins spécifiques du nourrisson.