

réalités

■ Mensuel
Novembre 2020

n° 243

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2020 ?





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

NOUVELLES FORMULES

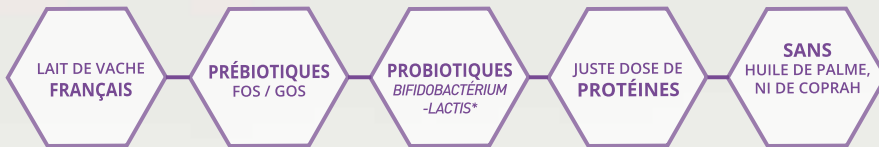
TENEUR IDENTIQUE

DHA⁽¹⁾ = ARA
(OMÉGA 3) (OMÉGA 6)



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

Téléchargez notre documentation professionnelle



AU LAIT DE VACHE

AU LAIT DE CHÈVRE



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.



22^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- **Jeudi 7 octobre 2021**
Infectiologie et vaccinologie
Pr Robert COHEN
- **Vendredi 8 octobre 2021**
Pathologies fonctionnelles de l'enfant
Pr David COHEN

7 et 8 octobre 2021

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES

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. Jousselme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

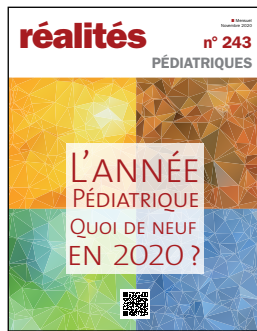
D. Chargy

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 : 4^e trimestre 2020



Novembre 2020

n° 243

LE BILLET DU MOIS

9 C'est de l'eau
A. Bourrillon

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2020 ?

10 Quoi de neuf
en ORL pédiatrique ?
N. Leboulanger

14 Quoi de neuf
en pneumologie pédiatrique ?
J. Pautrat

21 Quoi de neuf
en vaccinologie et infectiologie ?
É. Launay

26 Quoi de neuf
en dermatologie pédiatrique ?
H. Aubert

34 Quoi de neuf
en gastroentérologie pédiatrique ?
J. Lemale

39 Quoi de neuf
en nutrition pédiatrique ?
P. Tounian

44 Quoi de neuf
en rhumatologie pédiatrique ?
P. Quartier

49 Quoi de neuf
en pédopsychiatrie ?
D. Roche, A. Nicolas, P. Fournieret,
O. Revol

55 Quoi de neuf
en allergologie pédiatrique ?
G. Dutau

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

65 Céphalées aux urgences, quels sont
les risques de passer à côté d'un
diagnostic grave ?

Efficacité et tolérance de la
mélatonine chez l'enfant et
l'adolescent
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 42.

Image de couverture :
© LTDean@shutterstock.com.

Bepanthen[®] Pommade

Dexpanthénol 5%

Traitement efficace des fesses rouges de bébé

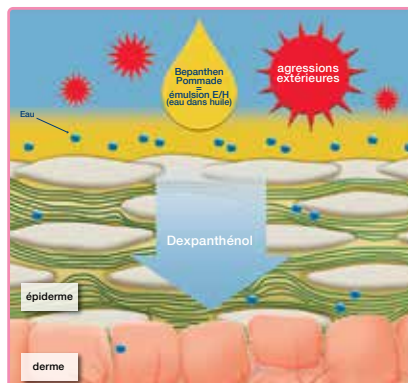
La Marque n°1 des prescriptions¹

Mode d'action de Bepanthen[®] Pommade

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

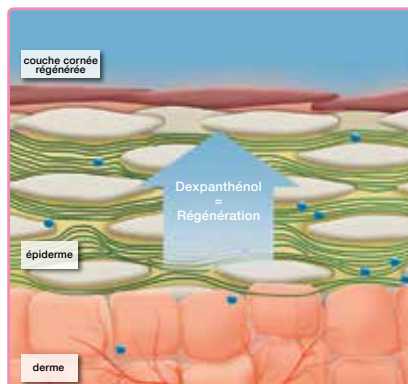


1



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

C'est de l'eau



A. BOURRILLON

L'écrivain américain David Foster Wallace racontait souvent à ses étudiants l'histoire suivante : *« Deux jeunes poissons qui nagent croisent le chemin d'un poisson plus âgé qui leur fait un signe de la tête et leur dit : « Salut les petits ! L'eau est bonne ? ». Les deux jeunes poissons nagent encore un moment puis l'un d'entre eux s'adresse à l'autre : « Tu sais ce que c'est, toi, l'eau ? » »* [1]

L'écrivain donnait une clé de lecture à son récit en confiant que *« les réalités les plus évidentes, les plus omniprésentes sont souvent les plus difficiles à voir, à comprendre et à exprimer »*. L'eau qui nous entoure peut symboliser le contenu de l'instruction, de savoirs humanistes, de la culture, qui nous baignent de leurs valeurs.

Tony Fadel, informaticien américain et l'un des inventeurs des iPhone, confie combien il est aujourd'hui désemparé quand il fait face au restaurant à des familles entières qui font *« des gestes comme ça »*, mime-t-il en reproduisant les mouvements saccadés de leurs pouces sur *« ses »* objets connectés. Et de commenter : *« Savez-vous qu'ils passent plus de temps devant leur écran qu'à cultiver leur imaginaire ? »*

« Raconte-moi une histoire, demande un jeune enfant à sa grand-mère.

– Je ne peux plus lire, j'ai les yeux fatigués, lui répond celle-ci.

– Alors, invente-la. Pour moi. »

C'est de l'or.

¹ David Foster Wallace. *C'est de l'eau*. Paris, Au Diable Vauvert, 2010.

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?



N. LEBOULANGER

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris V René Descartes, PARIS.

■ SARS-CoV-2 et COVID-19

L'année 2020 est marquée par l'épidémie mondiale de SARS-CoV-2, communément appelée "COVID-19". Tous les praticiens ont été amenés à adapter leurs pratiques et à se documenter rapidement sur cette nouvelle maladie. Les ORL, exposés en première ligne, n'ont pas échappé à la règle. La Société française d'ORL a émis des recommandations spécifiques pour la pratique en ORL pédiatrique face à l'épidémie. Ces recommandations, issues de l'expérience clinique, des consignes gouvernementales et institutionnelles et de la documentation scientifique dont nous disposons pour l'instant, ont été d'actualité au plus fort de l'épidémie et restent partiellement appliquées. Elles servent néanmoins de référence pour l'information de tous les professionnels, ainsi que de base de réflexion [1].

L'infection à SARS-CoV-2 est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte et il a été estimé qu'environ 1 % seulement des patients symptomatiques a moins de 18 ans. La maladie peut cependant survenir à tout âge chez l'enfant avec un âge moyen de 7 ans.

Lors du premier confinement, les précautions spécifiques à l'ORL ont été relatives :

>>> Aux consultations, qui ont dans un 1^{er} temps été réduites pour ne conserver que les urgences.

>>> À la réalisation des fibroscopies souples, qui doivent se faire avec surblouse, gants et masque. Il n'y a pas

de traitement spécifique du matériel mais, si l'enfant est symptomatique, il est recommandé de limiter les indications au strict minimum. L'utilisation de locaux spécifiques pour réaliser ces fibroscopies n'est actuellement plus recommandée.

>>> À l'activité au bloc opératoire, où des précautions spécifiques (lunettes, limitation du nombre d'intervenants, masque de type *filtering facepiece 2* [FFP2]) doivent être prises pour l'intubation – souvent réalisée par les ORL quand elle est délicate ou difficile –, les examens endoscopiques, la chirurgie endonasale et sinusienne, et dans une moindre mesure la chirurgie de l'oreille moyenne.

Les indications chirurgicales ont, au plus fort de la crise au printemps, été réduites au minimum en ne gardant que la chirurgie des tumeurs, quelques pathologies d'oreille ou cervico-faciales complexes, et les urgences respiratoires (essentiellement les inhalations de corps étrangers) et infectieuses. À ce titre, il a été intéressant de constater que le nombre d'urgences infectieuses a baissé sur la période du confinement par rapport aux années précédentes, bénéfice de l'isolement relatif des enfants (données de la grande garde d'ORL d'Île-de-France, en cours de publication). En revanche, les endoscopies pour suspicion d'inhalation de corps étranger ont été au moins aussi nombreuses.

En hospitalisation, les conditions de protection évoquées précédemment (surblouse, masque FFP2, gants) ont été adoptées par les soignants devant réa-

liser des lavages de nez au sérum physiologique chez de petits patients ou des soins spécifiques aux voies aériennes, notamment ceux de trachéotomie. Il a été décidé que les parents, eux, en permanence exposés n'auraient pas à respecter de telles précautions, tant en milieu hospitalier qu'à la maison [1].

L'anosmie post-infectieuse est peu décrite chez l'enfant. Mise en évidence assez tôt, cette anosmie n'est pas spécifique de l'infection au SARS-CoV-2 mais son incidence avec ce germe semble assez élevée chez l'adulte. Deux mécanismes sont possibles : le blocage mécanique des molécules odorantes par un important œdème muqueux proche de la fente olfactive, dont l'évolution est rapidement favorable, ou une véritable neuropathie du I, dont la récupération est au contraire beaucoup plus longue voire jamais complète [2].

La téléconsultation a été pratiquée aussi souvent que possible, mais elle ne peut s'appliquer qu'à peu de secteurs de l'ORL pédiatrique : examiner un tympan à distance est impossible [3]... Enfin, le dépistage néonatal de la surdité a bien sûr été maintenu tout au long de l'épidémie.

Toutes ces consignes pourront être amenées à évoluer en fonction de l'état sanitaire et de l'évolution de connaissances, et feront l'objet de communications de la part de notre société savante.

Pavillons malformés : vers une prise en charge précoce

Les malformations des pavillons sont un motif fréquent de consultation, parfois pour des nourrissons mais souvent plus tard dans l'enfance. Ces malformations peuvent être isolées, uni- ou bilatérales, associées ou non à un trouble auditif, voire s'intégrer dans certains syndromes malformatifs. Elles sont à distinguer des simples oreilles décollées par hypertrophie de conque et défaut de plicature de l'anthélix, pour lesquelles le désir esthétique de correction est souvent d'ordre culturel.

Quoi qu'il en soit, les malformations plus complexes du pavillon ne pouvaient jusqu'à présent être corrigées que par une intervention, une otoplastie uni-ou bilatérale, parfois assez technique, réalisée au mieux à partir de 8 ans. Une technique simple et récente pourrait permettre de corriger très précocement ces troubles chez certains patients et d'éviter le recours à une intervention : le moulage précoce. Les cartilages des pavillons des nouveau-nés sont en effet très malléables, plastiques et, à la différence de ceux des enfants plus grands et des adultes, peuvent conserver définitivement une forme imposée après conformation.

De cette constatation est née le principe de la conformation précoce des pavillons, qui existe sous forme de kits commerciaux mais qui peut également être réalisée sous de strictes conditions par des moules siliconés. Ces kits de conformation, appliqués par des professionnels spécifiquement formés, sont utilisés durant 4 à 6 semaines en général et étroitement surveillés par les soignants et les parents afin d'éviter tout risque d'ulcération cutanée. Chez une

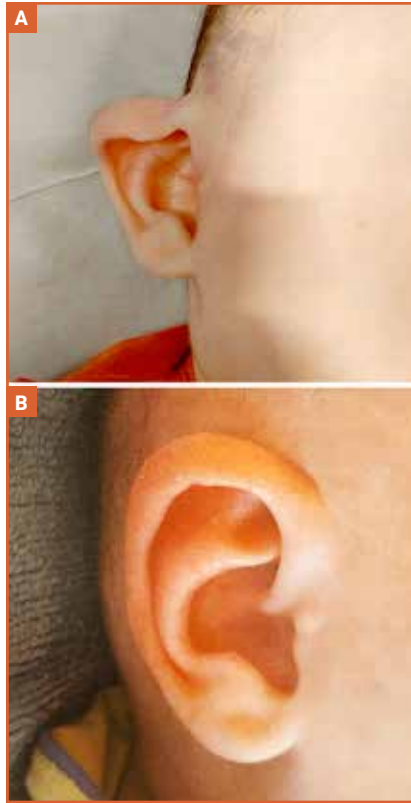


Fig. 1A : Nouveau-né, pavillon droit malformé "en cornet". **B :** après 3 semaines de conformation (images du Dr Celerier).

majorité de patients, cette technique permet de remodeler définitivement le pavillon par une technique relativement simple et indolore (**fig. 1**). Le dispositif de moulage n'entrave bien entendu pas l'audition.

Toutes les malformations des pavillons ne peuvent pas être prises en charge par cette technique mais sa relative simplicité et sa bonne efficacité en font une alternative intéressante à la chirurgie, peu coûteuse et non invasive [4-7].

Reconstruction du pavillon : d'autres options

Une aplasie majeure d'oreille est l'absence totale ou partielle, congénitale, du pavillon de l'oreille. Cette malformation peut être isolée ou s'intégrer dans des syndromes malformatifs. La sur-

dité de transmission qui est invariablement associée peut être réhabilitée par vibrateurs sur bandeau et/ou prothèses vibrantes implantées chirurgicalement en fonction de l'âge, des conditions anatomiques ou des besoins. La technique de référence de reconstruction du pavillon à visée esthétique, dite de Nagata d'après le nom de son créateur, fait appel à une côte cartilagineuse dont un fragment est prélevé lors du premier temps de reconstruction et modelé en forme de pavillon. Au moins un 2^e temps chirurgical est nécessaire, afin de créer le sillon rétro-auriculaire et de réaliser des retouches.

Une nouvelle technique a fait son apparition récemment, d'abord décrite et appliquée à l'étranger puis importée depuis peu en France : l'utilisation d'un implant en polyéthylène poreux, commercialisé sous le nom de Medpore. Cet implant inerte et parfaitement toléré peut être sculpté de manière à recréer un pavillon. Il est ensuite recouvert par un lambeau pédiculé pariéto-occipital de fascia, levé au-dessus du pavillon malformé *via* l'incision permettant de disséquer et modeler l'oreille malformative [8-10] (**fig. 2**). Cette technique a l'inconvénient d'utiliser un implant inerte, donc potentiellement susceptible de s'infecter et de s'exposer en cas de souffrance cutanée, mais elle a aussi les gros avantages de permettre une reconstruction complète en un seul temps chirurgical et d'éviter un prélèvement costal souvent douloureux, laissant inévitablement une cicatrice thoracique.

Cette reconstruction par implant sculpté n'est pour l'instant pratiquée en France que par un nombre limité de centres, mais il est très probable qu'elle se généralisera dans les années qui viennent. Il est ainsi primordial d'informer les patients et leurs familles, qui parfois tentent de lever des fonds sur internet *via* diverses cagnottes en ligne afin de payer un voyage et une intervention très coûteux aux États-Unis alors que cette technique est disponible et pratiquée en

I L'année pédiatrique



Fig. 2 : Aplasie majeure d'oreille droite avant (en haut à gauche) et après (les 3 autres images) reconstruction par implant de polyéthylène (images du Dr Celerier).

France, où elle est de plus prise en charge par la Sécurité sociale.

Quelle que soit la technique utilisée, notez bien qu'il n'est jamais question de recréer un conduit auditif externe, ce qui n'est jamais réalisé quand ce dernier est complètement absent de manière congénitale.

■ Implantation cochléaire : plus tôt et des deux côtés

L'implantation cochléaire est le mode de prise en charge privilégié des sur-

dités sévères et profonds (souvent congénitaux mais également acquis) chez un enfant ne tirant pas un bénéfice suffisant d'un appareillage conventionnel porté au maximum de ses capacités. Développé surtout depuis les années 1970, l'implant cochléaire, techniquement une véritable cochlée artificielle, a profondément modifié le pronostic fonctionnel et donc le projet de vie de dizaines de milliers d'enfants.

La prise en charge par la collectivité ne concernait initialement qu'une implantation unilatérale. Ensuite, une implantation séquentielle a été possible, l'autre

côté pouvant être implanté quelques temps (dans l'idéal moins de 18 mois) [11] après le premier. Dans l'idéal, la première implantation doit se faire avant l'âge d'1 an (au plus tard 2) afin d'obtenir les meilleurs résultats fonctionnels. Depuis relativement peu de temps, une implantation bilatérale en un temps est possible, dont les preuves des bons résultats continuent de s'accumuler [12, 13]. Grâce au dépistage universel néonatal de la surdité, les enfants sourds sévères ou profonds peuvent être pris en charge le plus tôt possible et bénéficier donc si nécessaire d'une implantation cochléaire bilatérale, en un ou deux temps, afin de se donner le plus de chances d'obtenir un résultat fonctionnel de bonne qualité.

■ Contre le HPV, vaccinez !

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie rare provoquée par la prolifération de multiples tumeurs polypoïdes malpighiennes dans l'arbre respiratoire, secondaire à une infection par le *human papillomavirus* (HPV). Au cours de la vie, l'exposition à certains sous-types de HPV est inévitable du fait du caractère ubiquitaire, résistant et très contagieux de ce virus. Le HPV est impliqué dans la genèse de nombreuses tumeurs bénignes et malignes. Les sous-types viraux les plus fréquents impliqués dans la PPR sont les 6 et 11. Le mode de transmission n'est pas encore connu avec précision, car l'exposition du nouveau-né au HPV lors du passage dans la filière génitale n'est clairement pas le seul mode de contamination.

Les symptômes de la PRR dépendent de la localisation et du volume des lésions au sein des voies respiratoires. Les signes sont essentiellement laryngés : dysphonie, dyspnée plus ou moins intense, voire au pire détresse respiratoire. L'âge au diagnostic est variable (de quelques mois à quelques années de vie), mais il est maintenant reconnu que la précocité de l'apparition de la maladie est associée



Fig. 3 : Larynx, vue endoscopique. Papillomatose sévère avec obstruction importante de la filière respiratoire par des lésions d'aspect typique : framboisée et d'aspect friable. Les cordes vocales ne sont quasiment pas visibles, seule la commissure postérieure peut être visualisée.

à une plus importante sévérité de cette dernière. Les symptômes pouvant être discrets assez longtemps et faire parfois évoquer un reflux ou un asthme, il convient de se rappeler que toute symptomatologie laryngée traînante (même une simple dysphonie) chez un enfant ou un nourrisson doit faire amener à consulter un ORL compétent en pédiatrie.

Le diagnostic est assuré par la fibroscopie en consultation, puis l'endoscopie au bloc opératoire qui assure le diagnostic (biopsies, typage viral) et l'essentiel du traitement, c'est-à-dire la désobstruction (principale modalité actuelle, **fig. 3**). Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médical de référence contre la PPR. Un antiviral, le cidofovir, est toujours utilisé chez les patients sévères, avec une efficacité variable. Depuis peu, un anticorps anti-VEGF, le bévaccinumab, utilisé hors autorisation de mise sur le marché (AMM), donne des résultats intéressants et prometteurs [14-16].

La prévention de la maladie semble cependant tout aussi intéressante. Dans les pays ayant développé il y a près de 10 ans un programme de vaccination

universelle contre le HPV, chez les filles comme les garçons, l'incidence des nouveaux cas de PPR de l'enfant a été diminuée par 5 [16]. Cela plaide pour une diffusion large du vaccin anti-HPV le plus récent, qui couvre bien les sérotypes 6 et 11, et dont les bénéfices vont donc bien au-delà de la prévention du cancer du col utérin. À ce titre, la récente extension de la recommandation de cette vaccination aux garçons de 11 à 14 ans est une très bonne nouvelle. Reste à espérer que la couverture vaccinale globale s'améliorera avec le temps.

BIBLIOGRAPHIE

- LEBOULANGER N, SAGARDOY T, AKKARI M *et al*. Pediatric otolaryngology during the COVID-19 pandemic. Guidelines of the French Association of Pediatric Otorhinolaryngology (AFOP) and French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2020;137:177-181.
- QIU C, CUI C, HAUTEFORT C *et al*. Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020;194:599820934376.
- MAURRASSE SE, RASTATTER JC, HOFF SR *et al*. Telemedicine during the COVID-19 pandemic: pediatric otolaryngology perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020;163:480-481.
- CHAN SLS, LIM GJS, CHEN POR Y *et al*. Efficacy of ear molding in infants using the earwell infant correction system and factors affecting outcome. *Plast Reconstr Surg*, 2019;144:648e-658e.
- XIONG H, WANG X, LI G *et al*. Comparison of 2 ear molding systems for nonsurgical management of newborn auricular deformities. *Ear Nose Throat J*, 2020;145:561320901398.
- ZHANG JL, LI CL, FU YY *et al*. Newborn ear deformities and their treatment efficiency with Earwell infant ear correction system in China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019;124:129-133.
- DANIALI LN, REZZADEH K, SHELL C *et al*. Classification of newborn ear malformations and their treatment with the EarWell infant ear correction system. *Plast Reconstr Surg*, 2017;139:681-691.
- STEPHAN S, REINISCH J. Auricular reconstruction using porous polyethylene implant technique. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018;26:69-85.
- REINISCH JF, VAN HÖVELL TOT WESTERFLIER CVA, TAHIRI Y *et al*. The occipital artery-based fascial flap for ear reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2019;143:592e-601e.
- OLIVER JD, RODRIGUEZ D, SCOTT D *et al*. Alloplastic auricular reconstruction: review of implant types, adverse events, and aesthetic outcomes. *J Craniofac Surg*, 2020;31:1593-1596.
- SIMON F, ROMAN S, TRUY E *et al*. Guidelines (short version) of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL) on pediatric cochlear implant indications. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019;136:385-391.
- LOUNDON N, SIMON F, AUBRY K *et al*. The French Cochlear Implant Registry (EPIIC): Perception and language results in infants with cochlear implantation under the age of 24 months. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2020;S1879-7296(20)30176-9.
- PUECHMAILLE M, LAMBERT C, AUBRY K *et al*. The French National Cochlear Implant Registry (EPIIC): Bilateral cochlear implantation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2020;S1879-7296(20)30171-X.
- LAWLOR C, BALAKRISHNAN K, BOTTERO S *et al*. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020;128:109697.
- BALLESTAS SA, SHELLY S, SORIANO RM *et al*. Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2020;S0001-6519(20)30009-1.
- DERKAY CS, BLUHER AE. Update on recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*, 2019;52:669-679.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



J. PAUTRAT
Pneumopédiatre, PARIS.

Nous pourrions bien sûr résumer l'année 2020 en un mot : coronavirus. Mais finalement, nous, pédiatres, avons été préservés de cette épidémie. Peu d'enfants atteints, peu d'enfants symptomatiques, encore moins d'enfants sévèrement infectés. Et "grâce" au premier confinement de mars, une moindre circulation des virus saisonniers, donc des enfants en bonne santé, avec même des kilos en trop. Quel sera l'impact de ce deuxième confinement ?

COVID-19 or not COVID-19, telle est la question

1. Étude EPICENTRE

Les enfants sont donc moins malades que les adultes, toutefois l'impact global et respiratoire de ce virus sur les enfants et nouveau-nés n'est pas connu. La Société européenne de soins intensifs pédiatriques et néonataux (ESPNIC) a lancé une étude EPICENTRE (*ESPNIC Covid pediatric neonatal registry*) [1], premier registre international, multicentrique, hospitalier, dédié aux infections à coronavirus pédiatriques et néonataux. L'objectif en cours est de mieux comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie du virus chez les enfants.

2. Facteurs de risque d'une forme grave de la COVID-19 chez l'enfant

Une étude multicentrique pédiatrique a été publiée en juin, cette fois-ci uni-

quement européenne [2]. 82 centres dans 25 pays ont inclus 582 patients de moins de 18 ans ayant une PCR positive à COVID-19. Le but était de mieux connaître les facteurs de risque associés à une admission en soins intensifs. L'âge médian était de 5 ans, le *sex ratio* de 1,15 pour les garçons. 145 (25 %) patients avaient des antécédents médicaux.

363 (62 %) patients ont été hospitalisés : 48 (8 %) ont été admis en soins intensifs, 25 (4 %) ont bénéficié d'une ventilation mécanique (avec une durée médiane de 7 jours), 19 (3 %) ont nécessité un support hémodynamique inotropique et un patient (< 1 %) une ECMO. Les facteurs de risque significatifs d'être admis en unité de soins intensifs étaient un âge inférieur à 1 mois, le sexe masculin, des antécédents médicaux/une pathologie sous-jacente et la présence de symptômes ou de signes d'infection respiratoire basse à l'admission.

Les médicaments antiviraux les plus fréquemment utilisés étaient l'hydroxychloroquine (7 %), le remdesivir (3 %), l'association lopinavir-ritonavir et l'oseltamivir (respectivement 1 %). Les immunomodulateurs étaient les corticoïdes (4 %), les immunoglobulines intraveineuses, le tocilizumab, l'anakinra et le siltuximab (respectivement 1 %). 4 enfants sont décédés. Ces données confirment bien que les cas sont souvent modérés, mais que ceux sévères nécessitent des soins prolongés et que les options médicamenteuses sont multiples.

3. Diminution du nombre de passages aux urgences pour exacerbation d'asthme pendant le confinement

Le premier confinement a clairement entraîné une diminution du nombre de consultations en pneumopédiatrie. De façon surprenante, il n'y a pas eu de recrudescence de crises d'asthme liées au coronavirus, bien au contraire. Par exemple, au St George's Hospital de Londres [3], le taux d'admission pour crise d'asthme est tombé de 3 à 5 enfants par jour à 1 à 2 après 2 semaines de confinement, puis a diminué de 90 % globalement sur toute la période de confinement. La crainte initiale de présentation sévère due à des reports de consultation a disparu progressivement, les enfants contactés par téléphone étaient en bonne santé. Mais pourquoi ?

Plusieurs hypothèses sont données : mêmes s'il y a eu une défiance vis-à-vis des corticoïdes inhalés au début de la crise, la peur a peut-être amélioré dans un second temps l'observance des traitements. On

Le **Laboratoire Modilac**, en partenariat avec **Réalités Pédiatriques**, vous invite à la retransmission **EN DIRECT** de la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

Les hydrolysats de protéines de riz, des formules de choix dans l'APLV



Mardi 8 décembre 2020
de 20h 45 à 22h 15

Modérateur : Pr Christophe Dupont

- **L'allergie aux protéines de lait de vache en pratique**
– Pr Christophe Dupont, Paris
- **Quand la peau est rouge et gonflée ou que l'enfant se gratte**
– Dr François Payot, Lyon
- **Un trouble peut en cacher un autre : reflux qui dure, poids qui stagne**
– Dr Marie-Laure Frelut, Albi



<https://sodilac.realites-pediatriques.com>
Webconférence réservée au corps médical. Inscription obligatoire

L'année pédiatrique

avance également l'amélioration de la qualité de l'air due à la diminution des transports, même si les mesures locales (niveaux quotidiens de PM10 et NO₂) ne vont pas de ce sens-là. Les enfants ont aussi été moins exposés à la pollution sur le chemin de l'école et on fait moins d'activité physique. De façon paradoxale, les différents stress entraînés par ce confinement (logements surpeuplés, anxiété) n'ont pas provoqué de décompensation. Le plus grand changement a été la fermeture des écoles combinée à la distanciation sociale, ce qui a entraîné une diminution de la transmission des virus respiratoires. Comment faire maintenant pour pérenniser cette moindre circulation des virus dans des petites classes recevant souvent 30 élèves ?

Le même auteur a aussi comparé le nombre de consultations aux urgences pour crise d'asthme dans son hôpital pédiatrique londonien avant et après le confinement de mars, en comparaison aux passages à la même époque entre 2017 et 2019 (fig. 1). On voit que les vacances scolaires entraînent une diminution du nombre de passage, mais pas de façon aussi importante que pendant le confinement. Les taux moyens atmosphériques hebdomadaires en PM10 étaient aussi précisés sur ces mêmes périodes, sans modification significative durant le confinement, peut-être à cause d'autres conditions atmosphériques [4].

Il n'y a donc pas eu de recrudescence de crise d'asthme, on a même observé une diminution grâce au 1^{er} confinement. En revanche, il sera intéressant de voir si le nombre de consultation pour trouble fonctionnel respiratoire (de type hyperventilation, toux psychogène) a augmenté.

Tout sur la toux

L'ERS (*European Respiratory Society*) a publié fin 2019 des recommandations sur la prise en charge de la toux chronique de l'adulte et de l'enfant [5].

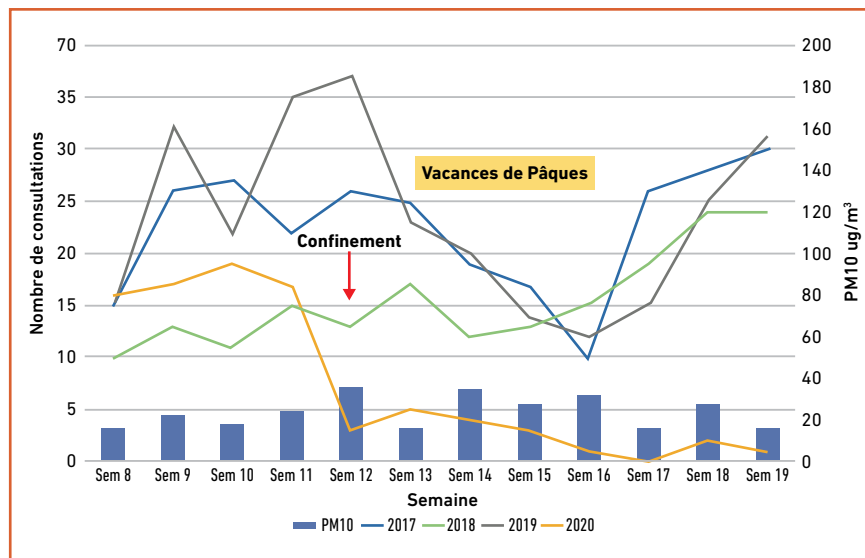


Fig. 1 : Comparaison du nombre de consultations aux urgences pour crise d'asthme au St George's Hospital de Londres avant et après le confinement de mars, en comparaison aux passages à la même époque entre 2017 et 2019 (d'après [4]).

Cet article mentionne dès le début que l'enfant n'est pas un "petit adulte" et il est en effet marquant de voir à quel point les étiologies et prises en charge diffèrent. En tout premier, la définition n'est pas la même, car la toux est considérée comme chronique après 8 semaines chez l'adulte, alors que le délai est de 4 semaines chez l'enfant.

Chez l'adulte, la toux est souvent dite d'hypersensibilité du réflexe vagal de toux, secondaire à diverses étiologies (reflux gastro-œsophagien, tabac, asthme, bronchite à éosinophile, toux sur jetage postérieur ou syndrome de toux des voies aériennes supérieures, iatrogène), et la plainte est liée aux effets secondaires de cette toux (incontinence urinaire, troubles du sommeil, etc.). On s'attardera surtout à essayer plusieurs traitements. En revanche, la toux chronique chez l'enfant entraîne plus d'exams complémentaires, car il faut rechercher plutôt une pathologie sous-jacente. Les causes les plus fréquentes sont les toux post-infectieuses, l'asthme, la trachéomalacie, les dilatations des bronches et la bronchite bactérienne persistante. Il faut aussi penser à l'inhalation de corps étranger et à la toux psy-

chogène. La figure 2 reprend toutes les pathologies à rechercher de façon plus exhaustive.

La radio de thorax et l'épreuve fonctionnelle respiratoire sont les deux examens de première intention, complétés par d'autres examens si besoin selon l'anamnèse et l'examen clinique. Si ces deux examens sont normaux sans étiologie retrouvée et que la toux persiste encore 4 semaines, la prise en charge est différente si la toux est sèche ou grasse (fig. 2). De façon un peu surprenante, ces recommandations insistent sur le reflux gastro-œsophagien et la toux sur rhinorrhée postérieure pour l'adulte, mais pas vraiment chez l'enfant, alors que ce sont deux étiologies fréquemment recherchées par les pédiatres.

Comment améliorer la prévention de l'asthme, pour une médecine intégrative en pneumopédiatrie

1. Dans la petite enfance

Une belle étude danoise prospective sur 60 ans a été publiée en 2020,

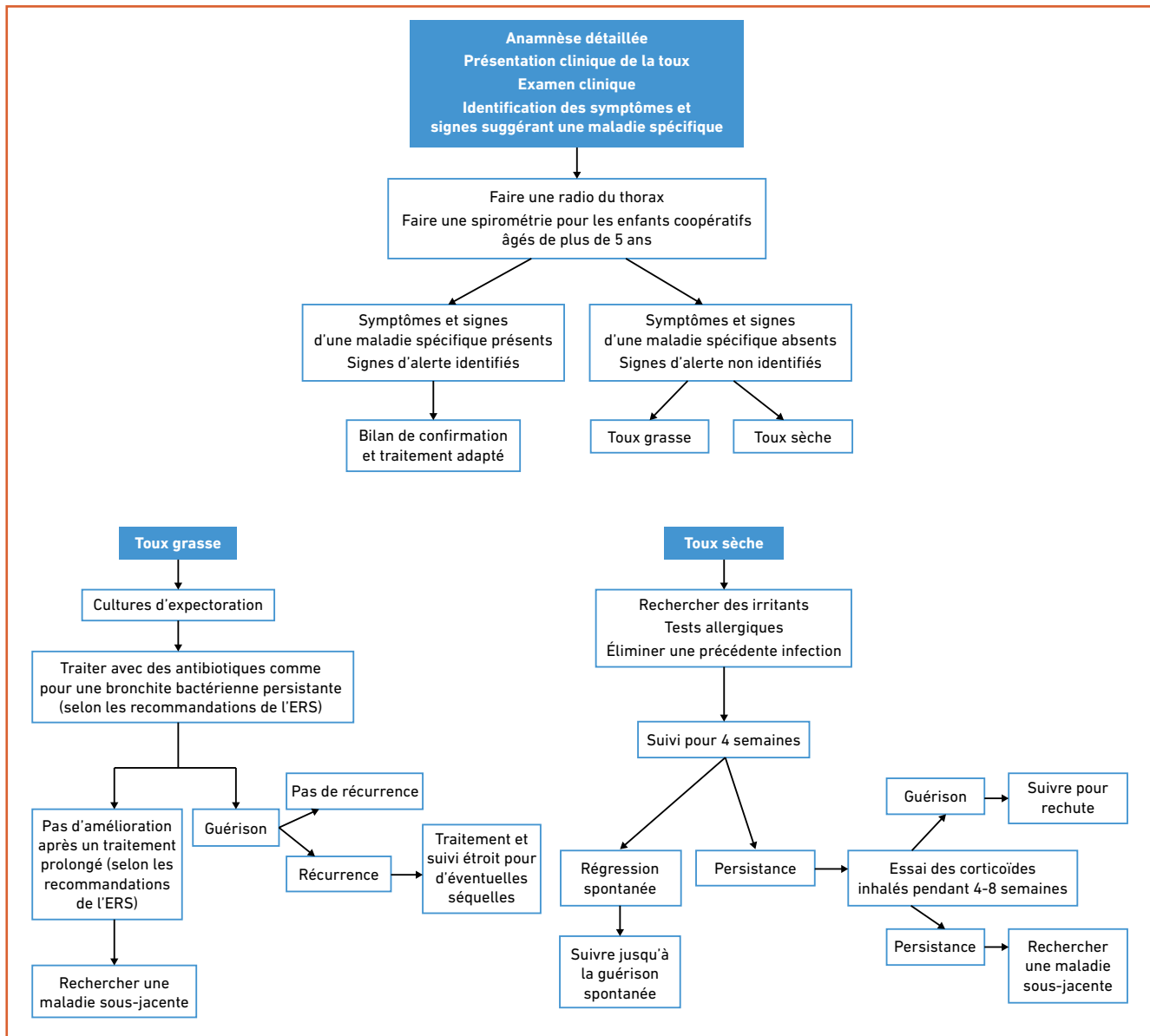


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge de la toux chez l'enfant (d'après [5]).

s'intéressant au possible lien entre des symptômes d'asthme dans l'enfance et la survenue d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à l'âge adulte [6]. Les auteurs ont suivi 3290 enfants nés en 1960 à Copenhague. Les enfants ont été vus à 1, 3 et 6 ans. Un sous-groupe de 930 personnes a subi une spirométrie à 50 ans. Au total, sur les 3290 enfants, 1 sur 4, soit 20 %, avait une histoire de type asthme dans

la petite enfance (définie comme des bronchites, des épisodes trachéaux, de l'asthme, des bronchites asthmatiformes, avant l'âge de 6 ans). Ceux-là avaient un risque multiplié par 2 d'hospitalisation pour BPCO à l'âge adulte et de prise de traitement de type antagoniste muscarinique de longue durée d'action (fig. 3). Ils avaient aussi une fonction respiratoire diminuée à 50 ans en termes de VEMS (volume

expiratoire maximal par seconde) et de VEMS/CVF (capacité vitale forcée).

L'asthme et la BPCO ont longtemps été vus comme deux entités distinctes, mais il existe probablement un continuum entre ces deux maladies, que l'on appelle l'ACOS (*asthma COPD overlap syndrome*). La prévention de la BPCO se joue donc aussi dans les premières années de vie.

L'année pédiatrique

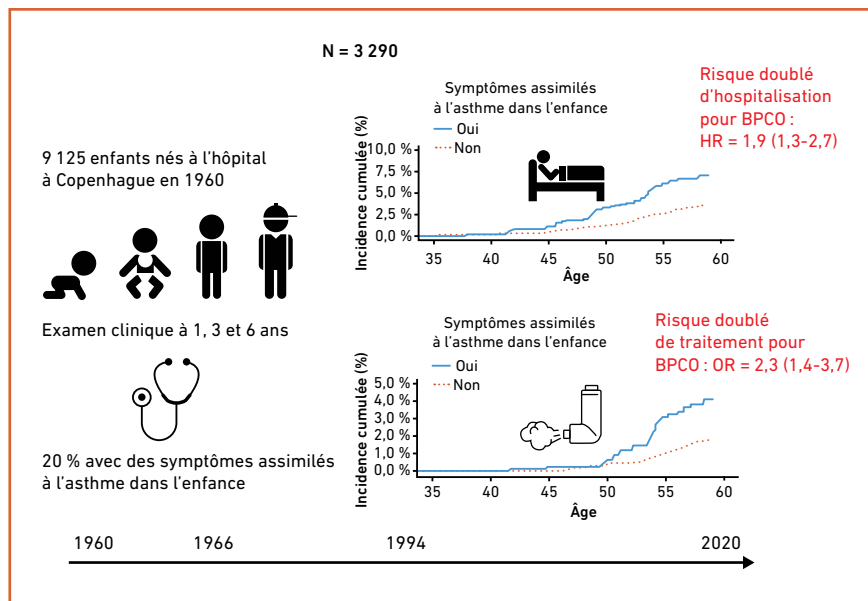


Fig. 3 : Lien entre des symptômes d'asthme dans l'enfance et la survenue d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à l'âge adulte (d'après [3]).

2. Et en anténatal aussi

La prévalence de l'asthme a augmenté de façon marquée depuis les années 1970 et seuls notre mode de vie et notre environnement peuvent expliquer une augmentation aussi rapide. Une mise au point parue en mars 2019 est intéressante [7] : elle rappelle qu'il est difficile d'établir des liens de causalité entre l'exposition aux allergènes et le développement de l'asthme, en dehors de l'exposition aux moisissures pour l'asthme chez l'enfant. Le microbiome intestinal et nasal peut avoir un rôle à jouer. L'exposition pré- et post-natale à la pollution de l'air et au tabagisme de la mère augmente le risque de développer un asthme chez l'enfant. L'exposition aux perturbateurs endocriniens (phénols, phtalates et composés perfluorés) est aussi un sujet important, ainsi que l'exposition aux produits de nettoyage sous forme de sprays, même si les substances chimiques en cause restent mal connues. Des relations ont été montrées entre l'alimentation pendant la grossesse ou dans l'enfance et le risque de développer un asthme de l'enfant. L'objectif est donc une approche intégrative et préventive, étudiant tous les

facteurs environnementaux auxquels le patient est exposé depuis sa conception (l'exposome), pour le suivi de l'asthme chez l'enfant.

L'asthme affecte 13 % des femmes enceintes dans le monde, et a une évolution variée et imprévisible pendant la grossesse. La poursuite du traitement médicamenteux est recommandée, mais les études montrent que les femmes négligent souvent leur traitement en début de grossesse. La grossesse est un moment clé et a aussi un impact sur le développement de l'asthme chez l'enfant. Le risque d'asthme dans l'enfance chez les enfants de mère asthmatique est diminué si l'asthme maternel est contrôlé pendant la grossesse. Ce risque serait aussi diminué grâce à un taux de vitamine D suffisant chez la maman asthmatique enceinte [8].

3. Pacte pour les patients

Dans cet esprit, est sorti en septembre 2020 un "Pacte pour les patients, Asthme et Inégalités", sous le haut patronage du ministère chargé des Sports et du ministère de la Transition écologique,

en collaboration avec différentes sociétés françaises scientifiques et association de patients [9]. Les grands sujets abordés sont :

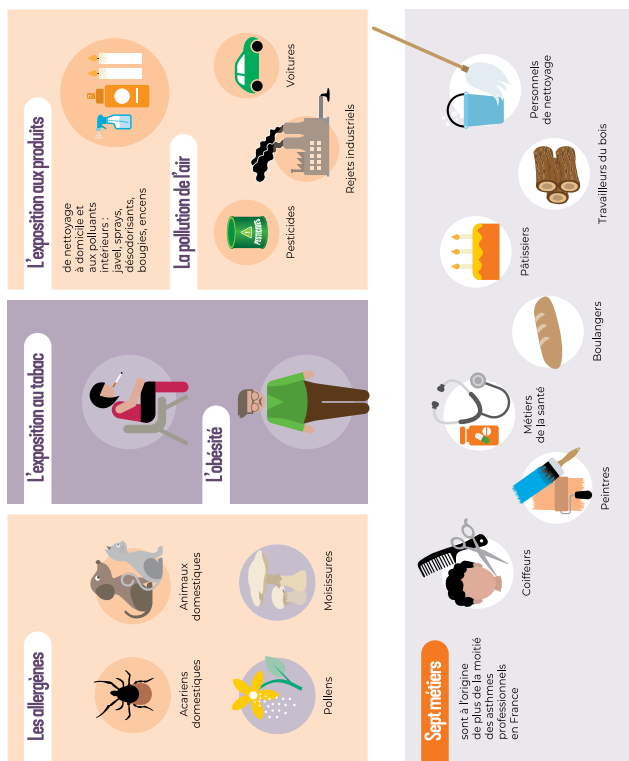
- améliorer les parcours de soins du patient asthmatique ;
- renforcer la lutte contre le tabagisme pour les patients asthmatiques ;
- promouvoir l'éducation thérapeutique et la formation du patient ;
- favoriser la pratique sportive et l'activité physique des patients asthmatiques et lutter contre les idées reçues ;
- développer une culture et une connaissance de l'asthme au sein de la communauté éducative ;
- lutter contre les facteurs environnementaux.

La **figure 4** résume bien que l'asthme est encore une maladie souvent mal prise en charge, qui a des conséquences importantes sur la qualité de vie et qui est souvent méconnue. Notre rôle de pneumopédiatre est aussi de s'intéresser au projet de vie de nos patients afin de pouvoir les orienter au mieux dans leur futur métier.

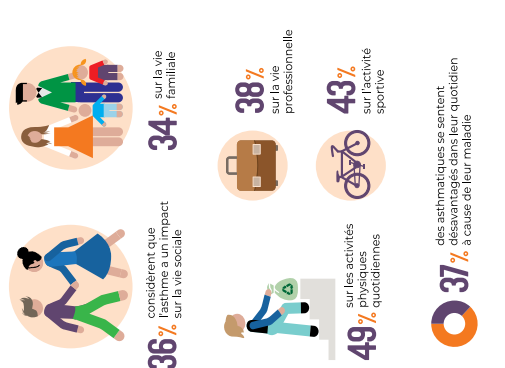
BIBLIOGRAPHIE

1. DE LUCA D, RAVA L, NADEL S *et al.* The EPICENTRE (ESPNIC Covid pEdiatric Neonatal Registry) initiative: background and protocol for the international SARS-CoV-2 infections registry. *Eur J Pediatr*, 2020;179:1271-1278.
2. GOTZINGER F, SANTIAGO-GARCIA B, NOGUERA-JULIAN A *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020;4:653-661.
3. CHAVASSE, RJ. Covid-19: reduced asthma presentations in children. *BMJ*, 2020;370:m2806.
4. CHAVASSE R, ALMARIO A, CHRISTOPHER A *et al.* The indirect impact of COVID-19 on children with asthma. *Arch Bronchoneumol*, 2020;56:764-769.
5. MORICE AH, MILLQVIST E, BIEKSIENE K *et al.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*, 2020;55:1901136.

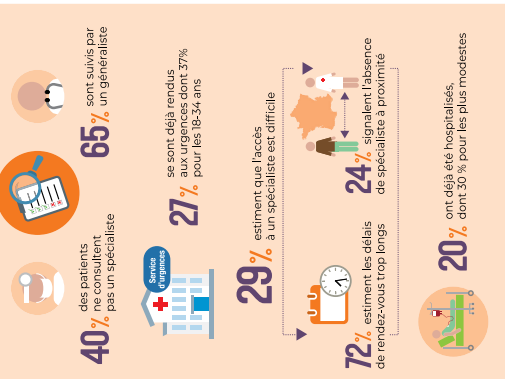
► Asthme, les principaux facteurs de risque



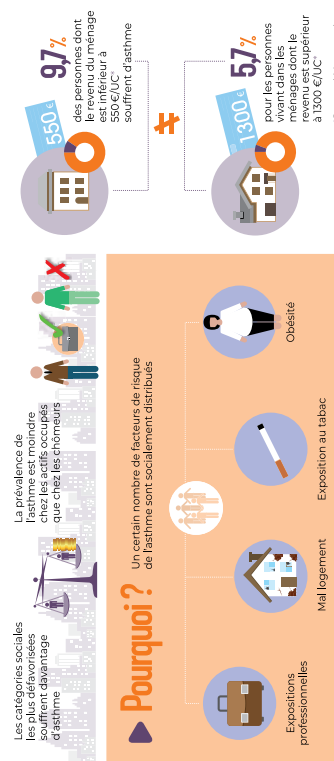
► 2. Conséquences



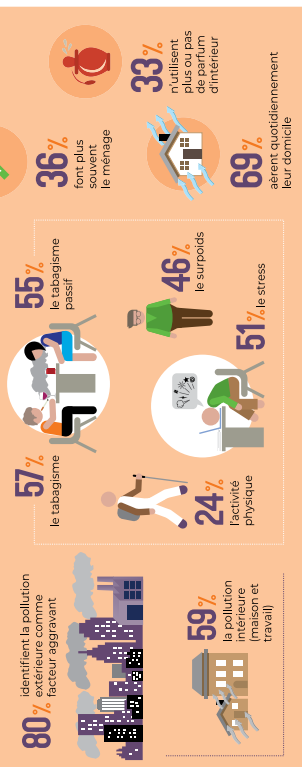
► 1. Prise en charge



► Les disparités sociales jouent également un rôle



► 3. Connaissance des facteurs aggravants



Ces données proviennent du sondage online OpinionWay.

L'asthme en France

Fig. 4 : L'asthme en France (d'après [9]).

I L'année pédiatrique

6. BISGAARD H, NØRGAARD S, SEVELSTED A *et al.* Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD. *J Allergy Clin Immunol*, 2020 [online ahead of print].
7. LEYNAERT B, LE MOUAL N, NEUKIRCH C *et al.* Facteurs environnementaux

- favorisant le développement d'un asthme. *Press Méd*, 2019;48:262-273.
8. ROBIJN A, MURPHY VE, GIBSON PG. Recent developments in asthma in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*, 2019;25:11-17.
9. 33 propositions pour une meilleure prise en charge de l'asthme et

de l'asthme sévère. 2020 : asthme-allergies.org/images/Livre-blanc-33-propositions-pour-lasthme-severe.pdf

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en vaccinologie et infectiologie ?



É. LAUNAY

Pédiatrie générale et infectiologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Retour sur la pandémie de SARS-CoV-2

L'actualité en infectiologie en 2020 a été sans nul doute marquée (voire monopolisée) par la pandémie liée au SARS-CoV-2. En décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est alertée à propos de cas de pneumonies sévères en Chine dans la ville de Wuhan. Le virus responsable est secondairement identifié comme étant un nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). La maladie associée à ce virus est nommée la COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) [1]. Le caractère zoonotique de ce virus est suspecté devant les résultats de l'enquête épidémiologique autour des premiers cas, retrouvant une origine de l'épidémie dans un marché de Wuhan où la promiscuité avec les animaux est importante. En juillet, des analyses de 1 200 coronavirus retrouvés dans des chauve-souris en Chine permettent d'identifier un virus très proche (RATG13) avec une homologie de 96 % dans la chauve-souris fer à cheval de la province du Yunnan [2]. Cependant, les 4 % de différence entre les 2 génomes, traduisant plusieurs années d'évolution, font émettre l'hypothèse d'un hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme, à l'instar du SARS-CoV transmis de la chauve-souris à l'homme *via* la civelle ou du MERS-CoV transmis de la chauve-souris à l'homme *via* le chameau.

L'épidémie progresse en Chine puis en dehors de Chine avec une pandémie déclarée par l'OMS en mars 2020. Le premier cas est diagnostiqué en France en

janvier 2020 avec une progression rapide du nombre de cas, des hospitalisations notamment en réanimation et particulièrement en Île-de-France et dans l'est de la France. Un confinement est alors décidé le 14 mars, comprenant une fermeture des collectivités d'enfants et des écoles. La COVID-19 semble bénigne dans 80 % des cas diagnostiqués mais est responsable d'une admission en réanimation dans environ 5 % des cas chez les adultes, chez qui les risques de faire une forme grave augmente avec l'âge (plus de 65 ans) et la présence de comorbidité (notamment l'obésité) [3, 4].

Les premières données provenant de l'épidémie chinoise sont rassurantes concernant les enfants qui semblent moins souvent infectés et, lorsqu'ils sont infectés, font des formes bénignes. Les cas sévères et les décès sont très rares chez les enfants et les adolescents [5]. Ces données sont par la suite confirmées par celles provenant d'autres pays, notamment européens [6]. Des études de cluster (sujets contacts autour d'un cas index) et des études en population ont ainsi mis en évidence un moindre taux de PCR (*polymerase chain reaction*) positives chez les enfants que chez les adultes. Une étude islandaise en population a ainsi mis en évidence un taux de PCR positives de 6,7 % chez les moins de 10 ans vs 13,7 % après 10 ans chez les enfants "à risque" (contacts avérés ou revenant d'une zone endémique) et de 0 % chez les moins de 10 ans vs 0,8 % après 10 ans en l'absence de ces facteurs [7].

Selon les données de Santé publique France au 31 août, les enfants de moins de 15 ans sont également moins souvent

infectés avec un taux d'incidence (pour 100 000 habitants) à la semaine 35 de 18 *versus* 101 chez les 15-44 ans, avec une augmentation d'incidence de 44 % chez les 15-19 ans [8]. Parmi la population des moins de 18 ans, les enfants de moins de 10 ans semblent encore moins souvent infectés. Ainsi, une étude suisse de séroprévalence en population (canton de Genève) montrait un risque relatif d'avoir une sérologie positive à 0,32 (IC 95 % : 0,11-0,63) pour les 5-9 ans ($p = 0,0008$) et 0,86 (IC 95 % : 0,57-1,22) pour les 10-19 ans ($p = 0,37$) en comparaison à la catégorie des 20-49 ans [9]. Dans un article publié par des équipes américaines rapportant les résultats de dépistage systématique d'enfants asymptomatiques vus en consultation d'ORL ou admis pour une intervention, il apparaissait que la prévalence de l'infection par le CoV-2 du SRAS était faible (0,65 % ; IC 95 % : 0,47-0,83), avec des variations de 0 à 2,2 % en relation linéaire avec l'incidence hebdomadaire moyenne de COVID-19 pour l'ensemble de la population de la même zone géographique [10].

Des publications rapportant les résultats d'investigations de cluster ont également indiqué que lorsqu'ils sont infectés, les enfants sont plus souvent asymptomatiques, avec un taux d'asymptomatiques

L'année pédiatrique

allant de 20 à 57 % [11]. Une revue systématique des cas pédiatriques publiés fait état d'un taux d'enfants asymptomatiques allant jusqu'à 35 % [12].

Les symptômes de la COVID sont peu spécifiques chez l'enfant. Il est difficile de donner une estimation précise de leur fréquence car nous avons peu d'études en population. Les symptômes les plus fréquents (mais loin d'être constants) sont la fièvre, la toux, la rhinorrhée, la dysphagie. Les signes cutanés (aspécifiques), l'irritabilité ou les céphalées et les signes digestifs sont plus rares (et encore plus rarement isolés) [6, 12, 13]. Les signes plus spécifiques comme l'anosmie ou la dysgueusie sont également plus rares que chez l'adulte [14].

Une série consécutive de 582 enfants hospitalisés dans 77 hôpitaux de 21 pays européens a rapporté une fréquence de la fièvre chez 65 %, des signes d'infections respiratoires hautes chez 54 %, d'infections respiratoires basses chez 25 %, des céphalées chez 28 % et des signes digestifs chez 22 % des enfants hospitalisés [15]. Les infections sévères justifiant une hospitalisation sont rares en pédiatrie, ne représentant que 1 % des hospitalisations depuis mars 2020 [8]. Le nombre de décès chez les enfants de moins de 15 ans est de 3 depuis mars 2020 et 3 autres cas de décès chez des adolescents entre 16 et 18 ans ont été rapportés à l'hôpital Necker (Paris) [16].

Les données venant des États-Unis concernant les enfants hospitalisés pour COVID entre le 1^{er} mars et le 25 juillet 2020 font cependant état d'un taux d'hospitalisations en réanimation plus important (33 %). Il existe également une forte disparité entre les enfants afro-américains ou latino-américains et les enfants blancs non latino-américains concernant le taux cumulatif d'hospitalisations (16,4 et 10,5 *versus* 2,1 pour 100 000). Parmi les enfants hospitalisés, près de 38 % présentaient une obésité alors que la prévalence de l'obésité est de 20 % aux États-Unis, mais avec là encore

des disparités selon les enfants. Ces résultats alertent donc sur le fardeau des inégalités sociales qui se traduisent par un surrisque de forme sévère de COVID chez l'enfant [17].

Fin avril 2020, des pédiatres anglais, français et italiens sont alertés par des cas de *Kawasaki-like*, de myocardites et de choc inflammatoire regroupés sous le terme de PIMS (*pediatric inflammatory multisystemic syndrom*). 156 cas ont été décrits en France entre le 1^{er} mars et le 17 mai, 108 étaient considérés comme en lien avec une infection à SARS-CoV-2 dont 67 % avaient été hospitalisés en réanimation ou soins intensifs et 1 enfant était décédé [18]. En comparaison au syndrome de Kawasaki typique, les enfants atteints de PIMS associé au SARS-CoV-2 étaient plus âgés (âge médian de 8 ans pour la série française, 9 ans pour la série anglaise) et avaient un syndrome inflammatoire beaucoup plus marqué [18, 19]. On notait également une surreprésentation des enfants d'origine africaine ou antillaise [20]. La physiopathologie de ce syndrome comme celle du Kawasaki n'est pas complètement élucidée. Les hypothèses avancées et non exclusives sont celles d'une réponse immunitaire inappropriée ou d'une immunomodulation induite par le virus, d'une prédisposition génétique, de facteurs environnementaux, d'une action comme *trigger* ou *co-trigger*.

Mesures d'hygiène

Cette pandémie a été l'occasion de se rappeler l'importance des mesures d'hygiène de base et notamment du lavage des mains dans la prévention des infections. Cette intervention en santé simple et très efficace est promue tous les ans lors de la journée mondiale du lavage des mains, soutenue par l'Unicef et l'OMS. Il est donc important de sensibiliser les enfants dès leur plus jeune âge.

Une revue systématique publiée cette année dans *BMC Public Health* a évalué

l'effet des interventions menées dans les écoles ou au domicile sur l'amélioration de l'hygiène des mains [21]. Le but de cette revue était de comprendre quels types d'interventions étaient les plus efficaces pour optimiser les comportements en termes d'hygiène des mains. Les comportements évalués étaient le fait de se laver les mains, l'utilisation d'eau et de savon pour ce lavage des mains et le fait de se laver les mains à des moments clés (notamment avant les repas, après être allé aux toilettes). 29 études ont été incluses, dont la majorité avaient été menées dans des pays à faible revenu. Les domaines d'action les plus souvent ciblés étaient "les connaissances" et "le contexte environnemental et les ressources". Les interventions étaient plus efficaces si elles ciblaient plusieurs domaines théoriques reliés au comportement (outre les 2 cités, les interventions pouvaient par exemple cibler les émotions, les compétences, les croyances ou encore l'influence sociale). Les interventions ciblant les 3 composantes explicatives d'un comportement (modèle COM-B regroupant les différents domaines théoriques), c'est-à-dire la capacité, l'opportunité et la motivation, étaient les plus efficaces. En effet, 75 % des 20 interventions reposant sur ces 3 composantes aboutissaient à une amélioration des pratiques d'hygiène [21]. Les auteurs concluaient donc que, pour changer des comportements complexes, il fallait utiliser des interventions complexes.

L'utilisation de soluté hydroalcoolique (SHA), permettant une hygiène des mains non souillées en l'absence d'eau et de savon à disposition, est largement encouragée au cours de cette pandémie. Le SHA peut être utilisé par les enfants dès lors qu'ils sont en capacité de comprendre les bonnes règles d'usage et notamment de ne pas l'ingérer. Un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publié en 2011 au décours de la pandémie grippale H1N1 avait établi l'innocuité chez l'enfant lors d'une utilisation adéquate mais alerté sur les risques de projection oculaire et

d'ingestion chez les plus jeunes. Une revue des signalements faits aux centres antipoison des États-Unis entre janvier et avril 2020 et concernant l'exposition d'enfants de moins de 5 ans au SHA a recensé 4 451 cas d'exposition avec une augmentation significative entre janvier et avril [22]. Les expositions signalées étaient essentiellement des ingestions (94 %) et l'exposition oculaire concernait 5,5 % des cas. Parmi ces 4 451 enfants, 554 ont présenté des symptômes en lien avec l'exposition au SHA, dont la majorité étaient des signes digestifs (56,1 %) ou oculaires (50 %). Des signes neurologiques étaient rapportés pour 5,6 % de ces enfants. Seulement 5 des 59 enfants ayant bénéficié d'une évaluation médicale ont été hospitalisés. Aucun décès n'a été rapporté [22]. Le lavage des mains à l'eau et au savon doit donc être privilégié chez le jeune enfant et, lorsque le SHA est utilisé, cela doit toujours être en présence d'un adulte, il convient de ne pas laisser de SHA à portée des enfants sans surveillance.

■ Conséquences du confinement

Le confinement mis en place dans beaucoup de pays afin de limiter la propagation du SARS-CoV-2 a eu des répercussions positives sur la circulation des autres virus. Angoulvant *et al.* ont ainsi montré, par une analyse de séries chronologiques entre janvier 2017 et mars 2020, une diminution globale des consultations aux urgences de 68 % avec une diminution significative de plus de 70 % des consultations pour rhinite, bronchiolite, gastroentérite ou otite en comparaison avec les effectifs attendus [23].

Mais ce confinement a surtout eu des effets néfastes sur la santé des enfants notamment en limitant l'accessibilité aux soins de prévention comme la vaccination, en aggravant les inégalités sociales du fait de la fermeture des écoles et collectivités d'enfants et en favorisant la sédentarité [24]. En juillet 2020, l'Unicef et l'OMS faisaient part de leur

inquiétude sur la baisse de la vaccination des jeunes enfants, mettant ainsi en péril leurs vies plus que la COVID-19 [25]. Ces inquiétudes étaient basées sur un sondage mené par l'Unicef auprès de 82 pays dont 64 % faisaient état de perturbations dans leur programme de vaccination. Une analyse des commandes de vaccins recommandés (en dehors du vaccin antigrippal) chez les enfants aux États-Unis faisait état d'une diminution de 400 000 doses de vaccins pour la période de janvier à avril 2020 en comparaison à janvier à avril 2019 [26]. En France, en juin, les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique menée par le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, menée avec les données de l'ANSM et de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), estimaient à 44 000 le nombre de nourrissons de 3 à 18 mois n'ayant pas reçu de vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les méningites à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B.

Les données d'EPI-PHARE sur la consommation médicamenteuse lors des 8 semaines de confinement et une semaine post-confinement mettait également en évidence une diminution de 765 000 traitements antibiotiques chez les 0-19 ans [27]. Cette diminution peut traduire la moindre circulation d'agents bactériens comme le pneumocoque du fait de l'arrêt de la collectivité et la diminution des infections virales favorisant l'invasion des bactéries colonisant l'oropharynx. Mais cette diminution traduit surtout notre marge de progression pour la réduction des prescriptions des antibiothérapies non justifiées chez l'enfant, notamment devant des symptômes respiratoires fébriles. Cette pandémie ne doit donc pas nous faire oublier un autre enjeu de santé publique pour les années à venir : celui du contrôle de l'antibiorésistance.

Une étude canadienne publiée cette année dans *Clinical Infectious Disease* a ainsi mis en évidence, à partir des

dossiers médicaux électroniques de 341 médecins généralistes, une forte corrélation (r de Pearson à 0,93) entre la quantité de prescriptions d'antibiotiques et la quantité de prescriptions inadaptes [28]. Une étude menée dans 12 services d'urgences de 8 pays européens et évaluant la fréquence de prescriptions d'antibiothérapie chez les enfants fébriles mettait en évidence un taux de prescription variable de 22,4 à 41,6 % parmi les 35 650 enfants fébriles analysés. Les prescriptions étaient évaluées comme appropriées dans 65 % des cas, mais ce taux est probablement au-delà de la réalité car le recrutement des enfants était hospitalier et dans des centres bénéficiant d'un service d'infectiologie pédiatrique, les investigateurs étant des membres de la Société européenne d'infectiologie pédiatrique (ESPID) [29].

■ Propositions de la Société Française de Pédiatrie

À la fin du mois d'août, devant la perspective de la rentrée allant amener son lot d'infections virales chez les enfants avec des symptômes aspécifiques risquant de les exposer à des prélèvements nasopharyngés à la recherche de SARS-CoV-2 à répétition voire à des fermetures de classe, la Société Française de Pédiatrie, soutenue par l'AFPA, le CNP et les différents groupes de spécialités, a émis des propositions [11]. Ces propositions concernaient les indications de réalisation de PCR SARS-CoV-2 chez l'enfant, la gestion de cas en collectivités d'enfants et également le renforcement de la vaccination antigrippale et anti-rotavirus. Cette dernière proposition a pour but de limiter certaines infections virales dont les symptômes peuvent être proches de ceux de la COVID et ainsi limiter le nombre de suspicion de COVID et donc de prélèvements, mais également et surtout de diminuer le nombre de consultations et d'hospitalisations secondaires à ces infections. Une revue systématique avec méta-analyse a ainsi montré que la vaccination anti-rotavirus

L'année pédiatrique

permettait, dans les pays à faible mortalité pédiatrique, de diminuer le nombre d'infections à rotavirus de 86 % (IC 95 % : 81-90) avec le Rotarix et de 86 % (IC 95 % : 76-92) avec le Rotateq chez l'enfant de moins de 1 an, et de 87 % (IC 95 % : 80-91) avec le Rotarix chez l'enfant de 1 à 2 ans [30].

En Allemagne, la vaccination est recommandée depuis août 2013 pour les nourrissons avec une première dose entre 7 et 12 semaines de vie. Les données en population sur l'ensemble du pays (notification obligatoire du rotavirus) concernant l'incidence des infections à rotavirus chez les enfants entre 2014 et 2018 ont montré une diminution de 74 % de l'incidence des gastroentérites documentées à rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans vus en consultation externe. Entre 2018 et 2014, l'incidence des hospitalisations pour gastroentérite à rotavirus ainsi que l'incidence des gastroentérites nosocomiales à rotavirus avaient diminué de 70 % avec une couverture vaccinale de 59 % en 2014 et de 80 % en 2018. La diminution des cas et des hospitalisations était encore plus marquée chez les enfants de moins de 1 an avec une réduction de 88 et 82 % respectivement. L'incidence des invaginations intestinales aiguës dans la première année de vie a diminué de 28 % alors qu'elle avait augmenté de 29 % à l'âge de la première dose [31].

Des biostatisticiens ont proposé une modélisation du rapport bénéfice/risque de la vaccination anti-rotavirus en France en prenant en compte l'immunité de groupe (effet indirect) et en mettant en balance le nombre d'hospitalisations pour gastroentérite à rotavirus et le nombre d'hospitalisations pour invagination intestinale aiguë. Les résultats de cette stimulation suggèrent qu'avec une couverture vaccinale de 90 %, un effet indirect de 57,9 % et un taux de fatalité des invaginations intestinales aiguës de 0,7 % (estimation haute), 297,6 hospitalisations (IC 95 % : 179,4-497,3) pourraient être

évités au risque d'une hospitalisation pour invagination intestinale aiguë [32].

Vaccination contre le papillomavirus

Enfin, les données épidémiologiques récentes sur les cas incidents de COVID-19 en France avec une forte augmentation d'incidence chez les 15-19 ans rappellent l'importance de la prévention chez les adolescents. C'est afin de renforcer la prévention vaccinale des infections à papillomavirus (HPV) que les recommandations vaccinales ont été élargies aux garçons dans le calendrier vaccinal paru à la fin du mois de juin 2020. Cette recommandation sera applicable au 1^{er} janvier 2021 et la vaccination se fera selon les mêmes modalités que chez la fille, c'est-à-dire avec un vaccin à 9 valences et dès 11 ans, ce qui permet d'assurer une protection anticipée et de se caler sur le rendez-vous vaccinal du rappel DTPca. La vaccination de tous les enfants sans distinction de sexe devrait permettre une meilleure acceptabilité mais aussi d'élargir la prévention et d'augmenter le nombre de cancers évités grâce à l'immunité de groupe.

Une étude randomisée contrôlée menée en Finlande chez des adolescents de 12 à 15 ans a comparé l'effet de la vaccination bivalente (HPV16 et 18) sur la détection d'HPV dans les prélèvements cervicovaginaux à l'âge de 18,5 ans selon que la vaccination soit dispensée uniquement aux filles ou aux filles et aux garçons. Ces 2 groupes étaient également comparés à un 3^e groupe recevant une vaccination anti-hépatite B. Il s'agissait d'une randomisation en cluster par communautés (éloignées les unes des autres de plus de 35 km). Pour évaluer la protection de groupe, les auteurs comparaient le ratio de risque d'infection à HPV chez les filles vaccinées *versus* non vaccinées dans les communautés où la vaccination était proposée aux 2 sexes ou seulement aux filles *versus* les communautés vaccinées contre l'hépatite B. Les auteurs ont

montré une protection de groupe supérieure de 150 % pour le groupe vaccination des 2 sexes *versus* vaccination des filles uniquement. L'efficacité (évaluée par le risque d'infection chez les filles vaccinées) était également supérieure de 40 %. Les auteurs estimaient que les infections à HPV16 pourraient être éradiquées en 20 ans dès l'obtention d'une couverture vaccinale de 75 % avec la stratégie de vaccination des 2 sexes [32].

Conclusion

Cette année 2020, marquée par la crise sanitaire, nous a donc rappelé l'importance des mesures de prévention comme le lavage des mains ou la vaccination pour le contrôle des infections. La diminution drastique de la consommation antibiotique lors du confinement nous a encouragé dans les efforts à faire pour éviter la menace sanitaire que représente l'antibiorésistance. Enfin, cette crise nous a rappelé qu'après l'acquisition des mesures d'hygiène de base, la vaccination et l'antibiothérapie raisonnée, la réduction des inégalités sociales sera l'intervention qui nous permettra d'améliorer notablement la santé des enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) n.d. www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019 (accessed September 13, 2020).
2. ZHOU P, YANG XL, WANG XG *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020;579:270-273.
3. SUN K, CHEN J, VIBOUD C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowd-sourced data: a population-level observational study. *Lancet Digit Health*, 2020;2:e201-e208.
4. WU Z, MCGOOGAN JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020;323:1239.

5. DONG Y, MO X, HU Y *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 2020;145:e20200702.
6. LUDVIGSSON JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 2020;109:1088-1095.
7. GUDBJARTSSON DF, HELGASON A, JONSSON H *et al.* Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med*, 2020;382:2302-2315.
8. Santé Publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 3 septembre n.d. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/COVID-19-point-epidemiologique-du-3-septembre-2020
9. STRINGHINI S, WISNIAK A, PIUMATTI G *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*, 2020;396:313-319.
10. SOLA AM, DAVID AP, ROSBE KW *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of coronavirus disease 2019. *JAMA Pediatr*, 2020 [Online ahead of print].
11. COHEN R, DELACOURT C, GRAS-LE GUEN C *et al.* COVID-19 and schools. Guidelines of the French Pediatric Society. *Arch Pédiatr*, 2020;S0929693X2030186X.
12. ZIMMERMANN P, CURTIS N. COVID-19 in Children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:469-477.
13. LIGUORO I, PILOTTO C, BONANNI M *et al.* SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*, 2020;179:1029-1046.
14. SOMEKH I, YAKUB HANNA H, HELLER E *et al.* Age-dependent sensory impairment in COVID-19 infection and its correlation with ACE2 expression. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e270-e272.
15. GÖTZINGER F, SANTIAGO-GARCÍA B, NOGUERA-JULIÁN A *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020;4:653-661.
16. OUALHA M, BENDAVID M, BERTELOOT L *et al.* Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pédiatr*, 2020;27:235-238.
17. KIM L, WHITAKER M, O'HALLORAN A *et al.* Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 — Covid-NET, 14 states, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:1081-1088.
18. BELOT A, ANTONA D, RENOLLEAU S *et al.* SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Eurosurveillance*, 2020;25:2001010.
19. WHITTAKER E, BAMFORD A, KENNY J *et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020;324:259-269.
20. TOUBIANA J, POIRAUT C, CORSIA A *et al.* Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 2020:m2094.
21. STANIFORD LJ, SCHMIDTKE KA. A systematic review of hand-hygiene and environmental-disinfection interventions in settings with children. *BMC Public Health*, 2020;20:195.
22. McCULLEY L, CHENG C, MENTARI E *et al.* Alcohol-based hand sanitizer exposures and effects on young children in the U.S. during the COVID-19 pandemic. *Clin Toxicol*, 2020:1-2.
23. ANGOULVANT F, OULDALI N, YANG DD *et al.* COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and non-viral infections, a time series analysis. *Clin Infect Dis*, 2020; ciae710.
24. CRAWLEY E, LOADES M, FEDER G. Wider collateral damage to children in the UK because of the social distancing measures designed to reduce the impact of COVID-19 in adults. *BMJ Paediatr Open*, 2020;4:e000701.
25. www.who.int/fr/news-room/detail/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-COVID-19
26. SANTOLI JM, LINDLEY MC, DESILVA MB *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:591-593.
27. WEILL A, DROUIN J, DESPLAS D *et al.* Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la COVID-19 – point de situation après les 8 semaines de confinement et une semaine de post-confinement (jusqu'au 17 mai 2020). Étude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS n.d. www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/COVID-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-3/
28. KITANO T, LANGFORD BJ, BROWN KA *et al.* The association between high and unnecessary antibiotic prescribing: a cohort study using family physician electronic medical records. *Clin Infect Dis*, 2020:ciae1139.
29. HAGEDOORN NN, BORENSZTAJN DM, NIJMAN R *et al.* Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med*, 2020;17:e1003208.
30. BURNETT E, PARASHAR UD, TATE JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006-19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2020;8:e1195-e1202.
31. MARQUIS A, KOCH J. Impact of routine rotavirus vaccination in Germany: evaluation five years after its introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-e116.
32. ESCOLANO S, MUELLER JE, TUBERT-BITTER P. Accounting for indirect protection in the benefit–risk ratio estimation of rotavirus vaccination in children under the age of 5 years, France, 2018. *Eurosurveillance*, 2020;25.
33. VÄNSKÄ S, LUOSTARINEN T, BAUSSANO I *et al.* Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis*, 2020;222:948-956.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Ce “quoi de neuf en dermatologie pédiatrique” est une sélection des articles parus en 2019 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

■ Dermites du siège

Ce motif de consultation reste très fréquent en dermatologie pédiatrique quotidienne. L'étude de Carr *et al.* compare la prévalence et les caractéristiques des dermites du siège (DS) dans 3 pays – États-Unis, Chine et Allemagne – ainsi que les pratiques de soins associées [1]. Les cas de 1 791 nourrissons âgés de 2 à 8 mois en Chine et 2 à 18 mois aux États-Unis et en Allemagne ont été analysés (propreté acquise plus précocement en Chine).

L'atteinte périnéale était l'atteinte la plus fréquemment rapportée, les DS modérées et sévères étaient rares (1,3 % des DS en Chine, 8,7 % aux États-Unis et 14,9 % en Allemagne). Le pH de la peau était significativement plus bas chez les enfants chinois, ainsi que l'humidité relative. Plus de topiques (crèmes barrières et émoullients) étaient utilisés pour les nourrissons chinois, des topiques étaient utilisés dans environ 70 % des cas dans les 3 pays. Enfin, les DS étaient significativement moins fréquentes chez les nourrissons à peau noire. Les auteurs concluent à l'importance d'un pH acide et d'un taux d'humidité faible en prévention des DS.

■ Dermatite atopique

Les résultats de l'étude BEEP ont été publiés [2] : il s'agit d'une étude prospective multicentrique réalisée au Royaume-Uni, ayant pour objectif d'étudier l'impact d'une application quotidienne d'émoullient pendant 1 an chez des nouveau-nés à haut risque de développer une dermatite atopique ((DA) antécédent familial d'atopie). 1 394 enfants ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Cette étude conclut à l'absence de bénéfice de l'application quotidienne d'émoullient pour prévenir le risque de DA chez les nouveau-nés à risque. Il y avait en outre plus d'infections cutanées dans le groupe émoullient que dans le groupe contrôle.

Les traitements systémiques dans la DA sont en plein développement. Ces nouveaux traitements sont d'abord développés chez l'adulte, comme le dupilumab qui a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement pour la DA modérée à sévère de l'adulte après échec ou contre-indication à la ciclosporine. Les données de phase III ont été publiées en 2019 chez l'adolescent (12-18 ans) avec des résultats et un profil de tolérance similaires à celui de l'adulte [3]. Cette étude comprenait 3 bras : traitement tous les 15 jours selon le poids (poids \geq 60 kg : 300 mg ; poids < 60 kg : 200 mg), 300 mg tous les mois et placebo. L'EASI 75 était de 41,5,

38,1 et 8,2 % respectivement pour les 3 bras. Les effets secondaires rapportés étaient les conjonctivites (9,8 %) et les réactions au point d'injection (8,5 %). En France, le dupilumab est actuellement disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, selon le schéma thérapeutique d'une injection tous les 15 jours de 200 mg pour un poids < 60 kg et de 300 mg pour un poids \geq 60 kg. Des études sont actuellement en cours chez les enfants plus jeunes.

Des études sont également en cours chez les adolescents et les enfants avec les anti-JAK (baricitinib et upadacitinib), et on peut constater un développement particulièrement rapide de ces traitements chez l'enfant. Enfin, de nouvelles molécules sont développées actuellement en topique, avec notamment le développement d'un inhibiteur pan-JAK topique (delgocitinib).

■ Pelade

Une méta-analyse sur l'utilisation du méthotrexate (MTX) dans la pelade a été publiée [4]. 16 études ont été retenues. Les auteurs constatent que peu de données sont disponibles concernant le traitement par méthotrexate dans la pelade. Une bonne réponse a été observée chez 63 % des patients et une réponse complète chez 36 % des patients. La repousse initiale est observée après 3 mois de traitement et une repousse complète en 6-12 mois. Le méthotrexate apparaît, au vu de ces données, comme un traitement efficace en monothérapie et en association à une faible dose de corticoïdes (CS) taux de repousse plus important pour l'association MTX et CS vs MTX seul). Le traitement semble plus efficace chez les adultes que chez les enfants. Une grande proportion de patients récidive (47 %). Les taux de complications étaient acceptables et similaires entre patients adultes et pédiatriques. Les résultats du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) réalisés en France à propos de l'utilisation du méthotrexate dans la pelade devraient être publiés prochainement.

Les données sont concordantes avec les résultats de cette étude à propos des données de 10 enfants traités dans un centre en Australie associées à une revue de la littérature [5]. Dans l'ensemble, 7 cas (70 %) ont répondu au traitement par MTX. 3 enfants avaient une réponse jugée insuffisante. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé. La revue de la littérature a montré des taux de réponse de 49,7 %, des récurrences dans 30 % et des effets secondaires dans 15,7 % des cas.

Concernant le traitement par les inhibiteurs de JAK dans la pelade, des données de la littérature à propos de série de cas ou d'essai de faible effectif sont disponibles. Les molécules utilisées sont le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib. L'ensemble de ces données

est synthétisé dans une revue de la littérature qui montre que, sur 30 études et 289 cas, il y avait 72,4 % de répondeurs, 45,7 % de bons répondeurs et 21,4 % de répondeurs partiels [6]. Le délai moyen de repousse était de $2,2 \pm 6,7$ mois et le délai de la repousse complète était de $6,7 \pm 2,2$ mois. Les 37 récurrences se sont produites lorsque le traitement a été arrêté après un délai moyen de 2,7 mois. La voie orale était significativement associée à une meilleure réponse au traitement par rapport au traitement topique. Aucune différence n'a été montrée entre les cas pédiatriques et les adultes mais les données pédiatriques sont essentiellement des séries de cas. Il existe des éléments prometteurs mais de faible qualité scientifique concernant l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade. De futures études randomisées de grande envergure sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Deux séries de cas d'enfants atteints de pelade traités par tofacitinib (dose variable selon les cas, de 2, 5 mg/j à 5 mg 2 fois par jour) ont été publiées, l'une taïwanaise à propos de 3 cas [7] et l'autre américaine à propos de 4 cas [8], avec dans tous les cas une bonne réponse.

■ DRESS pédiatrique

Une série de 10 cas de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) pédiatriques a été rapportée par une équipe américaine de l'Indiana, accompagnée d'une revue de la littérature [9]. Cette étude est intéressante car cette toxidermie est rare chez l'enfant et souvent méconnue des pédiatres entraînant un retard diagnostique, parfois confondue avec une maladie de Kawasaki.

Concernant les 10 cas, tous les patients avaient de la fièvre, 70 % avaient un œdème facial et 50 % des adénopathies ou une hépatosplénomégalie. Tous les patients avaient une éruption cutanée, avec un rash morbilliforme pour

9 enfants. Le délai moyen après la prise du traitement était de 4 semaines, les médicaments imputables étaient des antibiotiques dans 62,5 % des cas et des antiépileptiques dans 37,5 % des cas. Il est à noter que tous les enfants ayant un DRESS induit par la lamotrigine avaient des ulcérations muqueuses. 3 enfants ont développé ensuite des manifestations auto-immunes (deux thyroïdites de Hashimoto et une connectivite). Une étude similaire est en cours en France.

■ Sclérodémie cutanée de l'enfant

Le méthotrexate a démontré son efficacité pour le traitement de la sclérodémie juvénile localisée. Une étude rétrospective française s'est intéressée aux enfants présentant une sclérodémie cutanée résistante au méthotrexate [10]. Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle entre 2007 et 2016 qui a inclus tous les enfants vus en dermatologie et rhumatologie pédiatriques atteints de sclérodémie localisée active et traités par méthotrexate pendant au moins 4 mois. Au total, 57 patients ont été inclus. La posologie du méthotrexate variait de 7 à 15 mg/m²/semaine. Seuls 4 patients étaient résistants et aucune caractéristique commune n'a pu être identifiée entre ces 4 patients.

■ Vascularites systémiques de l'enfant

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant la prise en charge des vascularites de l'adulte a été mis à jour en juin 2019. Les vascularites systémiques de l'enfant sont des maladies rares avec un faible niveau de preuve et peu de données. Leur prise en charge est spécialisée et diffère parfois de celle de l'adulte. Un consensus d'experts européens a été publié en 2019 [11].

Les vascularites systémiques pédiatriques sont rares, elles englobent la

I L'année pédiatrique

périartérite noueuse (PAN) systémique, la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) et la maladie de Takayasu. L'incidence de ces maladies est rare (< 1/100 000 pour chaque maladie). Le traitement correspond souvent au traitement chez l'adulte ou basé sur de petites descriptions de cohortes. De manière générale, il consiste en une phase d'induction suivie par une phase de traitement sur le long terme. Le traitement d'induction consiste en des bolus de corticoïdes, du cyclophosphamide (CYC) IV et un échange plasmatique. En fonction de la toxicité du CYC (du risque de cancérogénèse et de gonadotoxicité), d'autres traitements alternatifs peuvent être proposés selon les vascularites.

Pour les GPA, PAM et vascularites associées aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (ANCA), la classification EULAR/PRINTO sert de référence. Pour l'EGPA, il n'y a pas de réels critères de classification et il est important d'éliminer les autres causes d'hyperéosinophilie. Pour la PAN, il faut évoquer le diagnostic différentiel de vascularite monogénique (déficit en ADA2).

■ Infectiologie

L'herpès labial récurrent chez l'enfant est fréquent mais peu d'études évaluent cette problématique. Des auteurs américains ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la prévalence, le traitement et les complications de l'herpès labial récurrent chez l'enfant [12]. Concernant la prévalence, elle est évaluée entre 0,72 et 5,2 %. Il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement des récurrences et le traitement prophylactique, mais les auteurs mentionnent l'extension des recommandations de l'adulte à l'enfant de plus de 12 ans. Les conséquences possibles sont le retentissement sur la qualité de vie, qui n'a pas été évalué dans des études,

mais aussi le risque de Kaposi-Juliusberg et d'érythème polymorphe.

■ Infection à SARM communautaire chez l'enfant

De 2012 à 2015, des enfants – par ailleurs en bonne santé – atteints de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) confirmé par culture et d'apparition communautaire d'infections ont été recrutés dans une cohorte américaine de Saint-Louis (Missouri, États-Unis) [13]. Les autres membres de la famille ou les proches (personnes dormant à la maison au moins 4 nuits par semaine) et les chiens et chats entrant à l'intérieur ont également été inclus. Une visite initiale à domicile suivie par 4 visites trimestrielles sur 12 mois étaient réalisées. À chaque visite, des entretiens et des prélèvements pour culture pour recherche de staphylocoque doré (SA) ont été réalisés (3 prélèvements par individu, 2 prélèvements pour les animaux et 21 prélèvements environnementaux). Le typage moléculaire a été effectué par PCR pour définir des souches distinctes de SA.

Parmi les membres du foyer, les animaux domestiques et les surfaces environnementales, 1 267 événements d'acquisition de souches ont été observés. Les acquisitions étaient : 510 introductions de nouvelles souches dans les foyers et 602 événements de transmission au sein du foyer. Le lavage fréquent des mains a diminué la probabilité de l'introduction d'une nouvelle souche dans le foyer (OR : 0,86). Les cas de transmission au sein d'un foyer partageaient plus souvent des chambres avec des individus porteurs (OR : 1,33), vivaient dans des maisons avec une contamination environnementale à SA plus élevée (OR : 3,97) et signalaient une infection de la peau et des tissus mous à intervalles réguliers (OR : 1,32). Le partage des serviettes de bain était également un facteur de risque (OR : 1,25). Les animaux domestiques étaient sou-

vent contaminés, mais rarement la seule source de transmission.

■ Fréquence et description des atteintes cutanéomuqueuses liées aux pneumopathies à mycoplasme

Une revue récente de la classification des réactions cutanées chez l'enfant propose le terme de MIRM (*Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis*) pour caractériser l'atteinte cutanéomuqueuse liée aux infections et notamment aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* [14]. Cette atteinte se caractérise par une atteinte surtout muqueuse (buccale, ophtalmologique et génitale), sans atteinte en cocarde typique de l'érythème polymorphe. Elle est donc différente de l'érythème polymorphe classique et est à distinguer du syndrome de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse.

Une étude de cohorte longitudinale prospective [15], cherchant à évaluer la fréquence des MIRM dus à *Mycoplasma pneumoniae*, a inclus 152 enfants âgés de 3 à 18 ans avec pneumopathie communautaire du 1^{er} mai 2016 au 30 avril 2017 à Zurich. L'objectif de l'étude était de préciser le type et la fréquence des atteintes cutanéomuqueuses associées aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* avérées. Afin de confirmer les cas et de les différencier des porteurs de *M. pneumoniae*, un prélèvement par PCR sur prélèvement oropharyngé et une sérologie avec présence d'IgM étaient nécessaires. Parmi 152 enfants atteints de pneumopathie, 44 avaient une infection à *M. pneumoniae*, dont 10 ont eu une éruption cutanéomuqueuse *versus* 3/108 pour les infections autres. Parmi les patients ayant une pneumopathie à *M. pneumoniae*, l'atteinte cutanéomuqueuse était significativement associée à une plus longue durée de fièvre, une CRP plus élevée, une hospitalisation plus fréquente, un besoin plus fréquent en oxygène et un plus grand nombre de séquelles.



Les Laboratoires GUIGOZ
vous invitent à voir ou revoir la

WEBCONFÉRENCE EN DIFFÉRÉ

Dermatite atopique : un enjeu de santé publique

→ **Quelles justifications pour une prévention ?**

Jean-Pierre Chouraqui, Gastropédiatre, Grenoble

→ **Comment traiter une dermatite atopique
en 2020 ?**

Franck Boralevi, Dermatopédiatre, Bordeaux



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

L'année pédiatrique

Les résultats suggèrent que la maladie mucocutanée est une manifestation fréquente de l'infection à *M. pneumoniae*, avec atteinte surtout muqueuse chez les enfants, et qu'elle est associée à une augmentation de l'inflammation systémique et de la morbidité ainsi qu'à un risque plus élevé de séquelles à long terme.

Nævus congénitaux

De nouvelles connaissances ont été publiées en 2019 concernant les nævus congénitaux (NC), les données moléculaires associées, leur évolution.

Concernant leur évolution, l'étude de Polubothu *et al.* montre que la couleur finale du nævus est corrélée au phototype, ce qui explique le pâlisement de certains nævus au cours du temps [16]. Ainsi, le caractère très foncé du nævus à la naissance n'est pas définitif et les NC peuvent s'éclaircir en cas de phototype peu élevé. La couleur finale du nævus mélanocytaire congénital (CMN) dans l'enfance est liée à la couleur de la peau de l'individu, n'est pas liée à la couleur du NC à la naissance et est non modifiée par les techniques d'ablation superficielle (curetage).

La même équipe a étudié les corrélations génotype/phénotype dans les NC [17]. Les NC de toutes tailles sont le plus souvent provoqués par des mutations *NRAS*. Les mutations *BRAF* sont retrouvées plus rarement dans les NC multiples et semblent être associées à un phénotype multinodulaire. Le génotype dans cette cohorte n'était pas associé à des différences d'incidence de l'atteinte neurologique dans l'enfance. Cependant, un génotypage doit être réalisé en cas de mélanome suspecté, afin de mieux orienter le traitement étant donné le développement actuel des thérapies ciblées.

Les NC peuvent se compliquer d'un mélanome, d'une mélanose neurocutanée, d'une douleur, d'un prurit et

d'un retentissement esthétique. Les options de traitement actuelles comprennent l'exérèse chirurgicale et la prise en charge médicale des symptômes associés. Mais ces techniques restent peu efficaces. Les auteurs [18] rapportent ici le cas d'un enfant de 7 ans atteint d'un NC géant avec une forte composante proliférative associée à une mutation *BRAF*. Elle a été traitée par tramétinib, un inhibiteur de MEK, ce qui a permis une résolution rapide de la douleur et du prurit et une réduction importante du volume du NC.

Une équipe française a étudié un modèle de xéno greffe de NC issus de patients sur des souris [19]. Ces NC étaient mutés *NRAS*. Un inhibiteur de la voie MEK/AKT administré par voie intradermique dans les NC greffés chez les souris permettait une réduction significative des NC. Ce traitement pourrait constituer une alternative à la chirurgie d'après les auteurs.

Tumeurs et malformations vasculaires

En 2019, un consensus d'experts américains sur la prise en charge des hémangiomes a été publié [20]. Ce consensus est intéressant car le dernier consensus européen date de 2015. Les principaux points de cet article sont :

>>> La croissance des hémangiomes infantiles (HI) la plus rapide se produit entre 1 et 3 mois. Bien que les HI involuent spontanément, ce processus peut être incomplet, laissant des séquelles cutanées. Cela est particulièrement vrai pour les HI épais.

>>> Il existe une fenêtre d'opportunité pour traiter les HI problématiques. Il faut consulter tôt (avant 1 mois) pour les lésions potentiellement à haut risque en raison des associations suivantes (*fig. 1*) : risque de séquelle esthétique (la raison

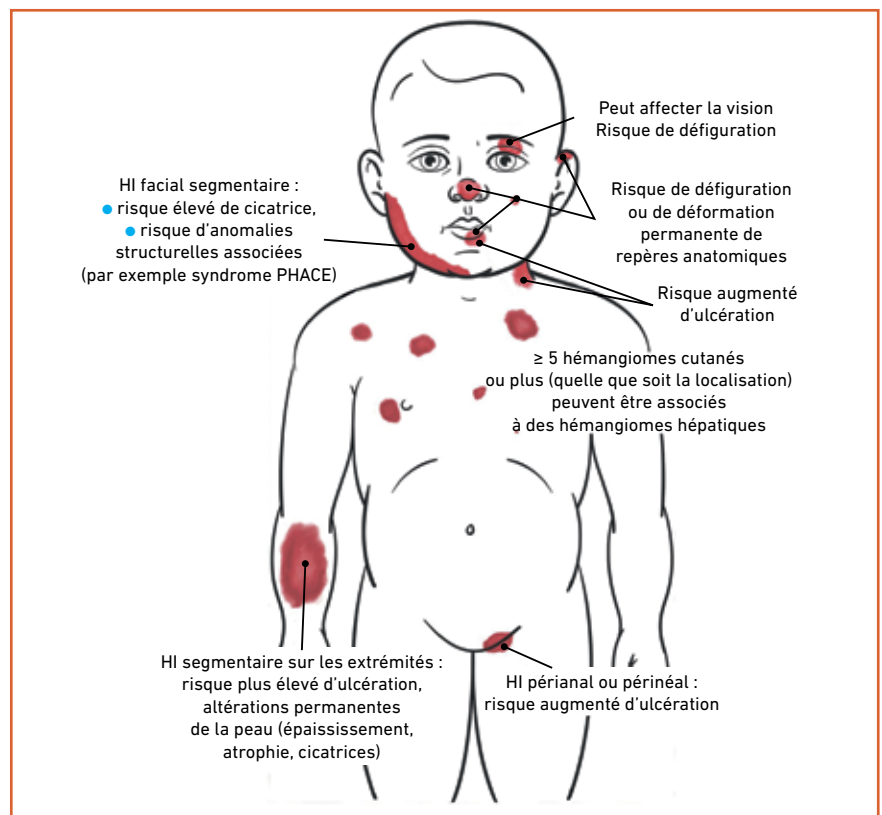


Fig. 1 : Hémangiomes infantiles (HI) problématiques (d'après Krowchuk *et al.* [20]).

la plus courante pour laquelle un traitement est nécessaire), complications avec risque vital, retentissement fonctionnel, ulcération et anomalies sous-jacentes.

>>> Le propranolol par voie orale est le traitement de choix pour les HI problématiques qui nécessitent une thérapie systémique.

>>> Le timolol topique peut être utilisé pour traiter certains HI minces et/ou superficiels.

>>> La chirurgie et/ou le traitement au laser sont les plus utiles pour le traitement des changements cutanés résiduels après involution. Ils peuvent être utilisés plus tôt pour traiter certains HI.

Le retentissement esthétique peut être difficile à évaluer initialement. Ce risque est le plus élevé pour les HI épais (fraise), surtout lorsqu'il y a un effet de rebord entre la peau normale et la peau lésionnelle. Cependant, l'évolution de l'épaississement peut être difficile à prévoir initialement.

Habituellement, la phase proliférative des HI a lieu pendant les premiers mois de vie. Cependant, des HI de croissance tardive sont rapportés. Une étude rétrospective américaine rapporte 59 cas de HI à croissance tardive [21]. Les facteurs de risque sont une localisation profonde, un caractère segmentaire (20 des 38 HI segmentaires de cette étude avaient des critères de syndrome PHACE) et une localisation tête et cou. Ces HI peuvent nécessiter un traitement prolongé par propranolol. Les mécanismes précis de cette croissance tardive sont mal connus.

Le traitement par propranolol dans le syndrome PHACE avait été controversé avec un risque théorique d'accident vasculaire cérébral (AVC). Une étude à propos de l'utilisation du propranolol dans le syndrome PHACE est rassurante [22]. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique américaine à propos de 76 enfants atteints de syndrome

PHACE traités par propranolol, l'âge moyen de début du traitement était de 56 jours. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté. Les effets indésirables peu sévères étaient comparables à ceux observés pour le traitement des HI hors syndrome PHACE : troubles du sommeil, effets secondaires digestifs ou gastro-intestinaux.

À propos du syndrome PHACE, une étude rapporte l'association à ce syndrome ainsi qu'au syndrome PELVIS/LUMBAR de la présence d'hamartome [23]. Les auteurs montrent une nouvelle association entre le syndrome PHACE et l'hamartome mésoenchymateux rhabdomyomateux (RMH), et entre le syndrome PHACE et les hamartomes du menton. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hamartome mésoenchymateux rhabdomyomateux est lié à un défaut du développement des cellules mésoenchymateuses, pouvant faire envisager une piste physiopathologique pour le syndrome PHACE.

Peu de données sont disponibles à ce jour sur l'évolution du syndrome PHACE à l'âge adulte. Une petite série permet de donner quelques informations intéressantes [24] : 18 adultes – 17 femmes et un homme transgenre – ont répondu au sondage. Les répondants étaient âgés de 18 à 59 ans, 24 ans étant l'âge moyen. 80 % avaient des céphalées et 17 % des signes évocateurs d'AVC, diagnostiqués plus tard comme des migraines atypiques. 33 % ont signalé une baisse d'audition et 67 % ont eu des problèmes dentaires. Un patient a eu 2 dissections artérielles. Les séquelles neurologiques, avec au premier plan les céphalées, sont donc fréquentes, ces données étant à valider sur un plus grand nombre de patients.

En 2019, un PNDS pour la prise en charge du lymphœdème primaire de l'enfant a été publié. Ce document est une aide concrète à la pratique avec une description des différents examens à réaliser, des diagnostics différentiels, des syndromes pouvant être associés au

lymphœdème primaire et de la prise en charge pratique (drainage, compression).

Dans le domaine des malformations vasculaires, plusieurs études rapportent l'efficacité du sirolimus. Une étude espagnole rapporte son efficacité dans la prise en charge des malformations lymphatiques superficielles [25]. La population étudiée était composée de 11 patients d'un âge moyen 10,5 ans. Tous ont été traités avec de la rapamycine topique : 6 patients avec une concentration de 1 %, 1 avec une concentration de 0,8 % et 4 avec une concentration de 0,4 %. Des modifications de l'aspect clinique des lésions ont été observées chez tous les patients et les symptômes associés, présents chez 9 patients sur 11, se sont améliorés dans tous les cas. Le temps de suivi moyen était de 16,1 mois. Un PHRC national coordonné par le Pr Maruani, évaluant l'efficacité du sirolimus topique dans cette indication, est en cours et permettra peut-être de valider ces données.

Le spectre des tableaux cliniques associés à une mutation *PIK3CA* en mosaïque est appelé PROS (*PIK3CA related overgrowth syndrome*). Dans la mesure où *PIK3CA* se trouve sur la voie de signalisation de mTOR, le sirolimus a été utilisé pour le traitement de ces pathologies. 39 patients atteints de PROS ont été inclus [26]. 30 patients ont terminé l'étude. Le taux résiduel cible de sirolimus était de 2 à 6 ng/mL. Le sirolimus a induit une réduction du pourcentage moyen de volume total de tissus de -7,2 % (SD [déviatoin standard] : 16,0 ; p = 0,04) sur les sites affectés, mais pas sur les sites non affectés (+1,7 % ; SD : 11,5 ; p = 0,48 ; n = 23 évaluables). 28 participants sur 39 (72 %) ont eu au moins un événement indésirable lié au sirolimus, dont 37 % étaient de grade 3 ou 4, et 7/39 (18 %) ont arrêté l'étude à cause de ces effets secondaires. Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire de manière modérée les lésions hypertrophiques mais au prix d'effets indésirables non rares.

L'année pédiatrique

Génodermatoses

Deux études du Pr Bessis ont été publiées en 2019 à propos des manifestations cutanées dans les syndromes cardio-facio-cutanés (SCFC) et dans les syndromes de Noonan.

Le SCFC appartient au groupe des RASopathies. Il est causé par une mutation activatrice germinale dans les gènes de la voie *Ras-mitogen activated protein kinase* (MAPK) : *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* et *KRAS*. La première étude est une étude prospective sur 4 ans multicentrique [27]. 45 patients ont été inclus. Les anomalies capillaires étaient toujours présentes, y compris la rareté ou l'absence de sourcils, et des cheveux ondulés ou bouclés chez 73 et 69 % des patients respectivement. La kératose pileuse (KP), l'ulérythème ophryogène (UO), l'hyperkératose palmoplantaire (PPHK) et les nævus mélanocytaires multiples (MMN, plus de 50 nævus) ont été notés chez 82, 44, 27 et 29 % des patients respectivement. La rareté ou l'absence de sourcils, l'association d'UO et de PPHK, la KP diffuse et les

nævus multiples différencient le mieux les SCFC des syndromes de Noonan et de Costello. L'acitrétine orale peut être très utile pour la prise en charge thérapeutique de la PPHK, alors que le sirolimus topique 1 % n'est pas efficace pour le traitement de l'UO. Aucune corrélation phénotype/génotype n'a été identifiée.

Concernant le syndrome de Noonan (SN), 129 patients atteints de NS ont été recrutés, dont 65 patients atteints de SN associé à une mutation *PTPN11*, 34 patients atteints de SN avec lentigines multiples (SN-ML) associé à une mutation *PTPN11* (SNML) et 30 patients atteints de SN qui avaient une mutation autre que *PTPN11* [28]. Cette étude montre que les SN avec des mutations *PTPN11* sont généralement associés à une atteinte cutanée légère et non spécifique (ecchymoses faciles). Les SN-ML sont généralement associés à des mutations spécifiques de *PTPN11*, mais les formes atypiques peuvent être liées à des mutations *RAF1* ou *NRAS*. Les syndromes de Noonan sans mutation *PTPN11* sont associés à des troubles de la kératinisation (kératoses pileuses, kératodermie palmo-

plantaire, UO) et des anomalies des phanères (raréfaction des cheveux, absence de cils), ces dernières étant fréquemment observées dans les SCFC.

Des recommandations d'expert très didactiques ont été publiées récemment [29]. Cette revue refait le point sur la prise en charge des génodermatoses liées au phénomène de mosaïque. Ce concept de mosaïque est ancien mais a connu un développement moléculaire rapide ces dernières années grâce au développement de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, permettant de détecter des mutations présentes à un taux plus faible. Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué (fig. 2). Par exemple, la même mutation *BRAF V600E* peut être à l'origine d'un syringocystadénome papillifère, d'une malformation artérioveineuse ou d'un nævus congénital géant.

Le bilan à réaliser dépend évidemment de la clinique. Un prélèvement pour his-

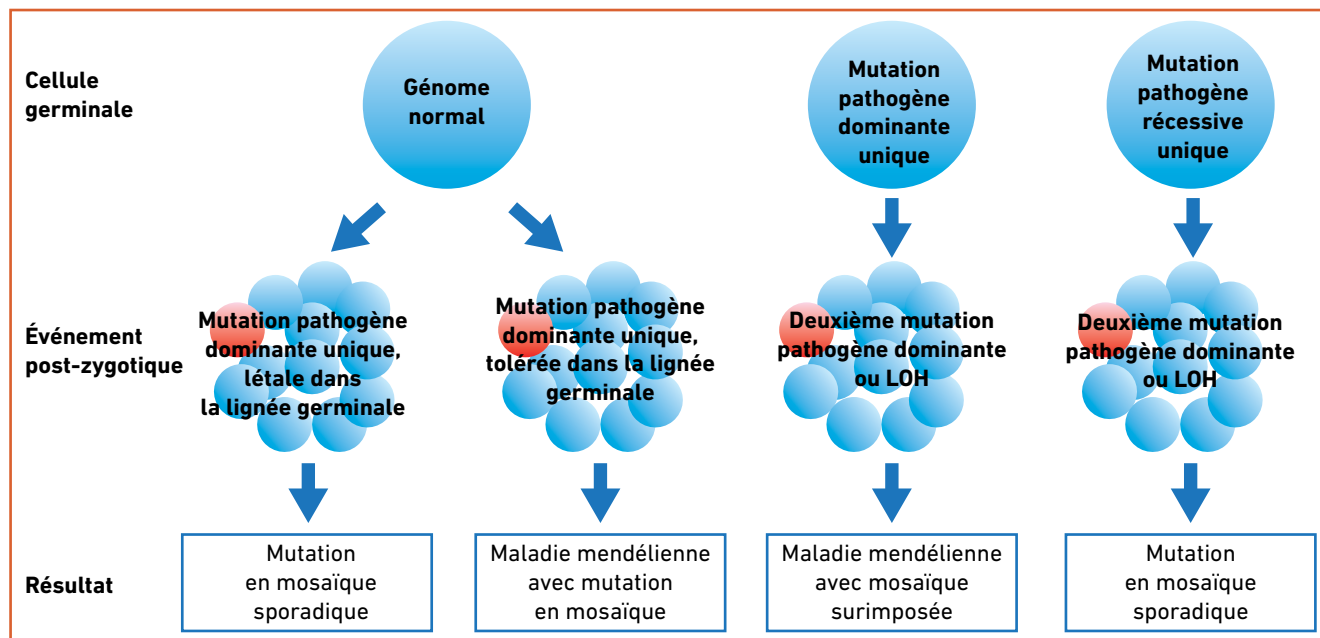


Fig. 2 : Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué. LOH : perte d'hétérozygotie (d'après Kinsler *et al.* [29]).

tologie est souvent utile. Un bilan biologique pour rechercher des anomalies endocriniennes, notamment phosphocalciques, est indiqué devant des mutations *HRAS* et *KRAS*. Et au cas par cas peuvent être réalisés des radiographies de squelette, une IRM cérébrale, un examen ophtalmologique. Le test génétique sera réalisé également selon la clinique et en premier lieu sur un prélèvement tissulaire en zone atteinte.

De nouvelles thérapies ciblées sont en développement et peuvent être utilisées pour la prise en charge de ces pathologies : on peut retenir notamment le sirolimus dans les malformations vasculaires, les inhibiteurs de *PIK3CA* dans les PROS, les inhibiteurs d'AKT dans les syndromes de Protée et, enfin, les inhibiteurs de MEK (tramétinib) dans les nævus congénitaux multiples avec retentissement important (mélanome ou atteinte neurologique).

BIBLIOGRAPHIE

1. CARR AN, DEWITT T, CORK MJ *et al.* Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:130-136.
2. 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.
3. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
4. PHAN K, RAMACHANDRAN V, SEBARATNAM DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:120-127.e2.
5. PHAN K, LEE G, FISCHER G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
6. PHAN K, SEBARATNAM DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
7. DAI YX, CHEN CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1164-1166.
8. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
9. OBERLIN KE, RAHNAMA-MOGHADAM S, ALOMARI AK *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Pediatric case series and literature review. *Pediatr Dermatol*, 2019; 36:887-892.
10. HARDY J, BORALEVI F, MALLET S *et al.* Clinical profile of methotrexate-resistant juvenile localised scleroderma. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:539-543.
11. DE GRAEFF N, GROOT N, BROGAN P *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2020; 59:919.
12. AHLUWALLA J, HAN A, KUSARI A *et al.* Recurrent herpes labialis in the pediatric population: Prevalence, therapeutic studies, and associated complications. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:808-814.
13. MORK RL, HOGAN PG, MUENKS CE *et al.* Longitudinal, strain-specific *Staphylococcus aureus* introduction and transmission events in households of children with community-associated methicillin-resistant *S aureus* skin and soft tissue infection: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:188-198.
14. Pediatric Dermatology Research Alliance (PeDRA). Redefining severe cutaneous reactions in children. Accessed September 11, 2019.
15. MEYER SAUTEUR PM, THEILER M, BUETTCHER M *et al.* Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
16. POLUBOTHU S, KINSLER VA. Final congenital melanocytic naevi colour is determined by normal skin colour and unaltered by superficial removal techniques: a longitudinal study. *Br J Dermatol*, 2020;182:721-728.
17. POLUBOTHU S, MCGUIRE N, AL-OLABI L *et al.* Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2020;182:e55-e84.
18. MIR A, AGIM NG, KANE AA *et al.* Giant congenital melanocytic nevus treated with tramétinib. *Pediatrics*, 2019;143.
19. ROUILLE T, ARACTINGI S, KADLUB N *et al.* Local inhibition of MEK/Akt prevents cellular growth in human congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2004-2015.e13.
20. KROWCHUK DP, FRIEDEN IJ, MANCINI AJ *et al.* Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 2019;143.
21. O'BRIEN KF, SHAH SD, POPE E *et al.* Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:493-499.
22. OLSEN GM, HANSEN LM, STEFANKO NS *et al.* Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
23. STEFANKO NS, DAVIES OMT, BEATO MJ *et al.* Hamartomas and midline anomalies in association with infantile hemangiomas, PHACE, and LUMBAR syndromes. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:78-85.
24. STEFANKO NS, COSSIO ML, POWELL J *et al.* Natural history of PHACE syndrome: A survey of adults with PHACE. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:618-622.
25. DODDS M, TOLLEFSON M, CASTELO-SOCCIO L *et al.* Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol*, 2020;97:272-277.
26. PARKER VER, KEPPLER-NOREUIL KM, FAIVRE L *et al.* Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med*, 2019;21:1189-1198.
27. BESSIS D, MORICE-PICARD F, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in cardiofaciocutaneous syndrome: a prospective multicentric study of 45 mutation-positive patients. *Br J Dermatol*, 2019;180:172-180.
28. BESSIS D, MIQUEL J, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol*, 2019;180:1438-1448.
29. KINSLER VA, BOCCARA O, FRAITAG S *et al.* Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. *Br J Dermatol*, 2020;182:552-563.

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



J. LEMALE

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

L'année 2020 restera en mémoire avant tout pour la crise sanitaire liée au coronavirus SARS-CoV-2. Même si de nombreux séminaires et congrès ont été annulés, l'année a été riche en publications dans tous les domaines de la gastroentérologie pédiatrique.

■ Coliques du nourrisson

1. Développement d'une application mobile pour tenter d'évaluer la cause des pleurs des nourrissons

Les pleurs sont très fréquents chez les nourrissons, avec un pic d'intensité vers 6-8 semaines de vie. Il est souvent difficile pour l'entourage d'en connaître la cause. Des études antérieures ont déjà réussi, en fonction des caractéristiques acoustiques, à distinguer des pleurs pathologiques (enfants avec une atteinte neurologique ou un syndrome) ou non, avec un taux de précision de plus de 96 % [1]. Récemment, des auteurs ont développé une application mobile, ChatterBaby, permettant de distinguer sur le plan acoustique des pleurs liés à une douleur, à une irritabilité ou à la faim [2]. Pour cela, ils ont analysé 353 pleurs de nourrissons après un stimulus douloureux (vaccination) et 171 et 167 pleurs respectivement reliés à une irritabilité ou à la faim. Des algorithmes étaient développés pour caractériser les pleurs sur le plan acoustique.

Ainsi, les auteurs ont mis en évidence que les caractéristiques des pleurs attribués aux coliques par rapport à ceux en lien avec une irritabilité ou la faim étaient significativement différentes. Les

pleurs de coliques étaient assez proches des pleurs en rapport avec une douleur (fig. 1), tout en étant plus intenses, plus prolongés et épuisants. Ces données suggèrent que les coliques pourraient en partie partager les mêmes voies neurologiques que les stimuli douloureux.

2. Après avoir dépisté les coliques sur le plan acoustique, comment les prendre en charge en 2020 ?

Les coliques atteignent entre 3 et 40 % des nourrissons et restent un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Elles sont souvent une source d'anxiété parentale importante. La prise en charge préconisée consiste en une réassurance de l'entourage. Plusieurs autres traitements ont été évalués comme la siméticone, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les probiotiques, le sucrose ou encore les thérapies manuelles (chiropractie, ostéopathie, physiothérapie).

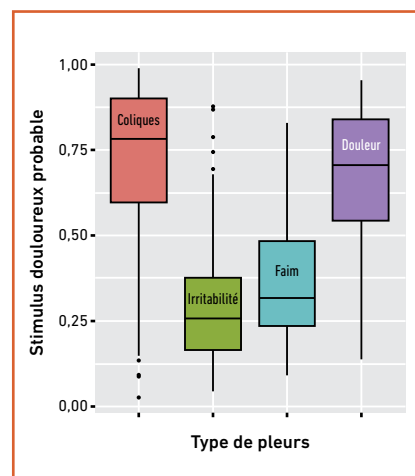


Fig. 1 : Caractéristiques acoustiques des pleurs du nourrisson (d'après [2]).

Cette année, une nouvelle mise au point ayant inclus 32 revues systématiques comparant les différentes prises en charge a été réalisée [3]. L'analyse des résultats par méta-analyse a montré que seuls les probiotiques chez les enfants allaités et les thérapies manuelles permettaient une réduction significative des pleurs. Le niveau de preuve était plus élevé pour les probiotiques, en particulier *Lactobacillus reuteri*, que pour les manœuvres manuelles. Aucun effet secondaire sérieux n'était rapporté avec ces mesures. L'effet de la siméticone a été jugé inefficace voire néfaste. Les IPP avaient une efficacité comparable au placebo.

En résumé, il n'y a pas eu de révolution dans la prise en charge des coliques du nourrisson cette année, mais distinguer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre reste difficile en raison de multiples variables et de leur évolution naturellement favorable.

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

1. Des maladies en augmentation en Europe ?

Roberts *et al.* ont réalisé cette année une revue systématique pour établir l'incidence et la prévalence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) en pédiatrie dans les 51 états européens, en reprenant toutes les études publiées sur le sujet entre janvier 1970 et décembre 2018 [4]. Les études n'étaient cependant pas toujours nationales, parfois limitées à une région du pays, comme pour la France où seule la région nord était étudiée.

Dans l'ensemble des pays, pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH), les taux d'incidence étaient plus élevés dans les pays d'Europe du nord que dans les autres pays, avec un gradient nord-sud plutôt qu'est-ouest. Il y avait une augmentation franche de l'incidence des MICI sur les 50 dernières années partout en Europe. Les taux d'incidence de la maladie de Crohn et de la

RCH dans les différents pays ou régions d'Europe sont représentés sur la **figure 2**. Les taux de d'incidence pour la maladie de Crohn pédiatrique ont augmenté de 9 à 10 pour 100 000 individus dans certaines parties de l'Europe, notamment en Scandinavie. Depuis 2000, 77 % des études européennes retrouvent une incidence plus élevée pour la maladie de Crohn par rapport à la RCH. Cela n'est pas le cas des études françaises, finlandaises, italiennes et hollandaises où l'incidence de la RCH est plus élevée chez l'enfant. Les travaux ayant évalué l'incidence selon l'âge de début de la maladie ont retrouvé une augmentation de l'incidence plus importante chez les adolescents, mais les études internationales montrent actuellement une augmentation des maladies à début précoce ou très précoce [5] grâce à la contribution de la génétique pour le diagnostic [6].

Peu d'études ont rapporté la prévalence des MICI pédiatriques en Europe, elle est évaluée pour la maladie de Crohn à 8,2-60 pour 100 000 enfants et pour la RCH à 8,3-30 pour 100 000 enfants. Des études prospectives multinationales avec l'uti-

lisation de registres spécifiques standardisés sont nécessaires pour l'obtention de résultats plus précis.

2. MICI et COVID-19

La COVID-19 a suscité beaucoup d'interrogations chez les patients atteints de MICI. Les experts pédiatriques ont vite estimé à partir des données des adultes que les enfants et adolescents atteints de MICI avec ou sans immunosuppresseurs ou agents biologiques n'avaient pas plus de risque d'avoir une infection grave à SARS-CoV-2 par rapport à la population générale. Par ailleurs, les arrêts ou les suspensions de traitement réalisés en Chine ou en Corée du Sud dans un but préventif ont été plus délétères que bénéfiques avec un nombre accru de poussées inflammatoires de la maladie. Ainsi, les experts de l'ESPGHAN ont recommandé une poursuite des traitements de la maladie notamment chez les patients les plus sévères [7].

Dans l'étude internationale de Benner *et al.* reprenant 525 cas de patients adultes et pédiatriques avec une MICI ayant présenté une infection avérée

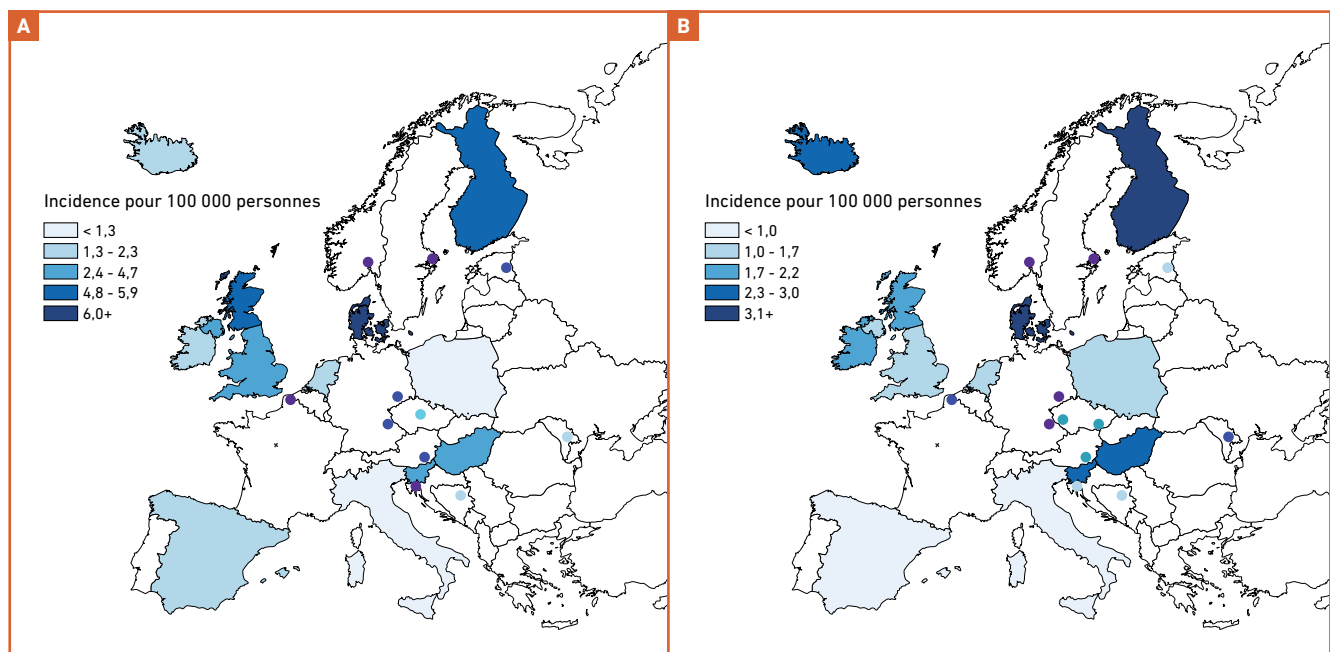


Fig. 2A : Incidence de la maladie de Crohn en Europe. B : incidence de la rectocolite hémorragique en Europe (d'après [4]).

L'année pédiatrique

à SARS-CoV-2, il a été montré que la sévérité de l'infection était associée à un âge avancé, la présence de comorbidités, l'utilisation de corticoïdes systémiques (aOR : 6,9 ; IC 95 % : 2,3-20,5) et à un moindre degré à la prise de 5-ASA (aOR : 3,1 ; IC 95 % : 1,3-7,7). Il faut noter que les 29 patients pédiatriques de cette étude ont tous eu une évolution favorable, seuls 3 ont été hospitalisés quelques jours en hospitalisation conventionnelle. Les biothérapies et notamment les anti-TNF α n'étaient pas associés à un risque accru de maladie sévère (aOR : 0,9 ; IC 95 % : 0,4-2,2) [8].

Ces derniers traitements pourraient même avoir un intérêt dans le traitement des syndromes inflammatoires multisystémiques liés à la COVID-19. Cela a été décrit chez un patient de 14 ans ayant eu un diagnostic récent de maladie de Crohn et ayant présenté un syndrome inflammatoire multisystémique lié à SARS-CoV-2 (fièvre prolongée, rash cutané, tachycardie). Un traitement par infliximab a permis de contrôler l'"orage cytokinique", lié à une augmentation accrue de l'IL6, l'IL8 et du TNF α , en quelques heures [9].

Maladie cœliaque : de nouvelles recommandations pour son diagnostic

Cette année, les critères diagnostiques de la maladie cœliaque ont été actualisés [10] par les experts de l'ESPGHAN à partir de ceux émis en 2012, qui avaient révolutionné les pratiques en rendant possible le diagnostic de la maladie sans faire de biopsies digestives dans certaines situations [11].

Les principaux messages des experts en 2020 sont de doser uniquement les IgA totales et les IgA anti-transglutaminases (ATG) en cas de suspicion d'une maladie cœliaque. Si les IgA ATG sont ≥ 10 fois la limite supérieure de la normale et qu'un second dosage retrouve des IgA anti-endomysium (EMA) positives, après

explication à la famille, le diagnostic peut être porté sans biopsie. Ainsi, la présence de symptômes et le typage HLA ne sont plus des critères obligatoires pour porter le diagnostic de maladie cœliaque sans réaliser de biopsies. En cas d'ATG < 10 fois la limite supérieure de la normale, une endoscopie digestive haute avec au moins 4 biopsies duodénales et une biopsie bulbairre doit être réalisée pour infirmer ou non le diagnostic. Chez les patients avec des IgA totales basses, un dosage des IgG ATG ou EMA ou anti-peptide déaminé de la gliadine est nécessaire. En cas de positivité de ces derniers, un avis spécialisé est préconisé. Enfin, chez les enfants ayant des biopsies duodénales avec des lésions histologiques minimes et une sérologie positive, une surveillance régulière est nécessaire.

Gastroentérites aiguës de l'enfant : y a-t-il encore un intérêt à utiliser le racécadotril en 2020 ?

Les gastroentérites aiguës (GEA) sont une cause majeure de morbidité et mortalité chez l'enfant, surtout avant l'âge de 5 ans. Leur prise en charge consiste à administrer un soluté de réhydratation orale (SRO) et à maintenir l'alimentation orale. Les probiotiques ont suscité beaucoup d'espoir ces dernières années comme traitement adjuvant mais les dernières méta-analyses ne montrent pas d'efficacité supérieure par rapport au placebo pour la diminution de la durée de la diarrhée.

Un groupe de travail de l'ESPGHAN a actualisé cette année dans une revue systématique les données concernant l'efficacité, la sécurité d'emploi et le rapport coût/efficacité du racécadotril [12]. Ce dernier est un pro-médicament métabolisé en tiorphan, son métabolite qui a pour action d'inhiber une endopeptidase neutre (NEP), enzyme présente dans l'épithélium intestinal. Les enképhalines, agissant comme des neurotransmetteurs inhibant l'AMP cyclique et

prévenant ainsi l'hypersécrétion d'eau et d'électrolytes, font partie des substrats de cette enzyme qui les dégrade rapidement. Le racécadotril, en inhibant la NEP, permet aux enképhalines d'exercer leurs actions anti-sécrétoires, sans avoir d'effet sur la motricité intestinale. Ce traitement est utilisé à la dose de 1,5 mg/kg/dose jusqu'à l'obtention de 2 selles normales, sa durée ne doit pas excéder 7 jours.

Concernant l'efficacité du traitement, bien que le niveau de preuve soit faible, les différentes données suggèrent qu'associé au SRO, le racécadotril réduit la durée de la maladie, le nombre et le volume des selles par rapport au placebo [13]. Dans une méta-analyse, son efficacité est identique aux smectites dans 2 études et supérieure dans 3 autres études. Dans un essai randomisé contrôlé comparant le racécadotril au lopéramide, la durée de la diarrhée était similaire avec les 2 traitements. Concernant sa sécurité d'emploi, aucun effet secondaire sérieux n'est rapporté, contrairement au lopéramide responsable de constipation. Le racécadotril est contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un mois, en cas d'allergie au médicament, d'intolérance au fructose, de déficit en saccharase-isomaltase compte tenu d'un excipient contenant du sucrose. En l'absence de données suffisantes, il est à éviter en cas de pathologies rénales et hépatiques. 3 analyses coût/efficacité réalisées dans différents pays montrent que l'association du racécadotril au SRO conduit à des économies du système de santé.

Au vu de ces données, les experts concluent donc à l'intérêt de son utilisation comme traitement adjuvant du SRO dans la diarrhée aiguë de l'enfant.

Difficultés alimentaires de l'enfant avec troubles digestifs : la toxine botulique peut-elle être utile ?

Les difficultés alimentaires concernent beaucoup d'enfants, essentiellement

ceux présentant une atteinte neurologique ou des comorbidités médicales. Ces troubles ont un impact psychosocial important pour les patients et les familles. Les traitements médicamenteux sont souvent décevants et certains de ces patients ont besoin d'une nutrition entérale.

L'injection intra-pylorique de toxine botulinique a montré une efficacité chez les adultes présentant des nausées, des vomissements et particulièrement en cas de gastroparésie. L'équipe de gastroentérologie du Children's Hospital de Boston a réalisé une étude rétrospective reprenant les dossiers de patients de moins de 5 ans ayant reçu des injections de toxine botulinique intra-pylorique pour des difficultés alimentaires associées à des troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnement abdominal) [14].

Au total, 85 enfants avec un âge moyen de $2,9 \pm 1,6$ ans ont pu être inclus entre mai 2007 et juin 2019. 47 % des patients avaient une atteinte neurologique ou une atteinte métabolique/génétique, 24 % avaient des comorbidités pulmonaires et 21 % des comorbidités cardiaques. Au moment de l'injection pylorique de toxine botulinique, 65 % recevaient une nutrition entérale. Sur les 51 patients ayant eu une étude de la vidange gastrique, celle-ci était pathologique dans 49 % des cas. Les symptômes ayant conduit à l'injection de toxine botulinique étaient principalement des vomissements ($n = 66$), des nausées ($n = 25$), une faible prise alimentaire ($n = 28$), des ruminations ($n = 5$) ou une distension abdominale ($n = 6$).

Après injection de la toxine botulinique, 21 % avaient une résolution totale des symptômes et 55 % avaient une amélioration partielle lors du suivi fait en moyenne 2,5 mois après l'injection. Les enfants de moins de 3 ans avaient plus souvent une amélioration de leurs symptômes par rapport aux enfants plus âgés (76 *versus* 54 %, $p = 0,04$), de même que ceux présentant des ruminations

($p = 0,003$). Ceux atteints de maladies cardiaques congénitales avaient tendance à avoir une diminution des signes digestifs par rapport à ceux présentant une autre comorbidité (83 *versus* 63 %, $p = 0,10$). Un peu plus de la moitié des patients avec une atteinte neurologique (53 %) avaient une diminution de leurs symptômes. Parmi les patients recevant une nutrition entérale, 47 % consommaient au moins un repas *per os* par jour *versus* 27 % avant l'injection. Sur les 15 patients ayant eu une étude de la vidange gastrique au cours du suivi, aucun changement n'était retrouvé par rapport à celle effectuée avant l'injection, mais les conditions de réalisation n'étaient pas identiques.

Ces résultats montrent que des injections intra-pyloriques de toxine botulinique au cours d'une endoscopie digestive haute chez des enfants de moins de 5 ans présentant des difficultés alimentaires avec des troubles digestifs peuvent être discutées après échec des traitements médicamenteux. Des études prospectives ciblant plus spécifiquement certaines populations sont cependant nécessaires pour définir la place de ce traitement dans la prise en charge.

Rectorragies chez l'enfant et l'adolescent : le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, une cause rare mais à savoir évoquer

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum est une maladie chronique bénigne mais difficile à traiter, se manifestant principalement chez les jeunes adultes. Les symptômes les plus fréquents sont des rectorragies, l'émission de mucus, une constipation, une sensation d'évacuation insuffisante, des efforts de poussée importants voire un prolapsus rectal. Le diagnostic est fait lors d'une endoscopie digestive basse mettant en évidence un ulcère isolé localisé sur la face antérieure du rectum (**fig. 3**). L'histologie retrouve un affaiblissement

fibro-musculaire de la *lamina propria*. L'étiologie n'est pas connue mais serait due à des lésions ischémiques secondaires au prolapsus de la muqueuse antérieure du rectum contre le muscle élévateur de l'anus contracté. Le traitement seul de la constipation est souvent décevant. Ce syndrome est probablement sous-diagnostiqué en pédiatrie car peu connu [15].

Poddar *et al.* ont analysé rétrospectivement les données de 120 enfants de moins de 18 ans ayant présenté un syndrome de l'ulcère solitaire du rectum entre 2000 et 2018 pour en définir les caractéristiques chez l'enfant [16]. Il s'agit de la plus grosse série de la littérature publiée en pédiatrie. L'âge médian des patients au diagnostic était de 12 ans (10-14), 79 % étaient des garçons. À l'interrogatoire, 93,6 % présentaient des rectorragies. Des selles petites et fréquentes (56 %) étaient plus souvent rapportées qu'une réelle constipation (27 %). Une défécation dyssynergique était observée chez la plupart des enfants avec un temps passé sur les toilettes prolongé (93,6 %), des efforts de poussées excessifs (98,6 %), une sensation d'évacuation incomplète (92,8 %) ou encore une évacuation digitale des selles (50,7 %). Une anémie était notée dans 15 % des cas, sans nécessité de transfusion. Les symptômes avant le diagnostic évoluaient depuis 21 mois en moyenne. En endoscopie, un ulcère rectal unique était observé dans 83 %, parfois large,



Fig. 3 : Ulcère solitaire du rectum.

I L'année pédiatrique

pouvant faire plus de 2 cm, 17 % présentaient des ulcères multiples de la face antérieure du rectum.

L'état des 2/3 des enfants et adolescents s'améliorait avec des lavements d'hydrocortisone ± des laxatifs et une rééducation de type *biofeedback*. Des lavements de sulfasalazine ou de sucralfate et/ou une coagulation au laser argon étaient proposés en cas d'échec des corticoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. SARASWATHY J, HARIHARAN M, YAACOB S *et al.* Automatic classification of infant cry: a review. *IEEE*, 2012;543-548.
2. PARGA J, LEWIN S, LEWIS J *et al.* Defining and distinguishing infant behavioral states using acoustic cry analysis: is colic painful? *Pediatr Res*, 2020;87: 576-580.
3. ELLWOOD J, DRAPER-RODI J, CARNES D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*, 2020;10: in press.
4. ROBERTS SE, THORNE K, THAPAR N *et al.* A systematic review and meta analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. *J Crohns Colitis*, 2020;14: 1119-1148.
5. BENCHIMOL EI, BERNSTEIN CN, BITTON A *et al.* Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*, 2017;112:1120-1134.
6. GONCALVES SERRA E. Somatic mosaicism and common genetic variation contribute to the risk of very-early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Commun*, 2020;11:995.
7. TURNER D, HUANG Y, MARTIN-DE-CARPI J *et al.* Corona virus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:727-733.
8. BRENNER EJ, UNGARO RC, GEARRY RB *et al.* Corticoids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*, 2020;159:481-491.
9. DOLINGER M, PERSON H, SMITH R *et al.* Pediatric Crohn's disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19 treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:153-155.
10. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-157.
11. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO IR *et al.*; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:136-160.
12. PIENAR C, BENNINGA M, BROEKAERT I *et al.* Drugs in focus: the use of racecadotril in paediatric gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:162-164.
13. FLOREZ ID, VERONIKI AA, AL KHALIFAH R *et al.* Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 2018;13:e0207701.
14. HIRSCH S, NURKO S, MITCHELL P *et al.* Botulinum toxin as a treatment for feeding difficulties in young children. *J Pediatr*, 2020; in press.
15. THIRUMAL P, SUMATHI B, NIRMALA D. A clinical entity often missed-solitary rectal ulcer syndrome in children. *Front Pediatr*, 2020;8:396.
16. Poddar U, Yachha SK, Krishnani N *et al.* Solitary rectal ulcer syndrome in children: a report of 140 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;7:29-33.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

L'année 2020 a été vampirisée par la COVID-19. En nutrition pédiatrique, seul son impact sur les enfants obèses a réellement retenu l'attention, nous développerons ce point et un autre qui nous a paru intéressant en obésité pédiatrique. D'autres publications singulières ne portant ni sur la COVID-19, ni sur l'obésité seront également analysées.

COVID-19 et obésité de l'enfant

Les études effectuées chez l'adulte ont montré que l'obésité était un facteur de gravité majeur et indépendant de COVID-19 [1]. Les mécanismes responsables sont incomplètement élucidés. Le syndrome métabolique, l'hypercoagulabilité, la dysfonction immunitaire, la sécrétion de cytokines inflammatoires par le tissu adipeux, l'altération de la fonction respiratoire et les anomalies endothéliales retrouvés chez l'obèse sont les causes le plus souvent évoquées [2].

En pédiatrie, trois travaux ont clairement étudié le rôle potentiel de l'obésité comme facteur de gravité [3-5]. Dans le premier, parmi les 48 enfants et adolescents hospitalisés en unité de soins intensifs en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), 7 (15 %) étaient obèses [3], une valeur légèrement supérieure à la prévalence moyenne

de l'obésité dans ces deux pays qui est d'environ 11 % [6]. Dans le deuxième, 12 (26 %) des 46 enfants et adolescents hospitalisés pour infection COVID-19 à New York étaient obèses [4]. Ce pourcentage important d'obèses, supérieur à la prévalence de l'obésité aux États-Unis qui est de 18 % [7], pourrait être expliqué par la forte proportion (74 %) de patients d'origine africaine ou amérindienne parmi les enfants hospitalisés, dans la mesure où la prévalence moyenne de l'obésité est de 22 % dans ces ethnies [7]. En revanche, l'obésité n'était pas un facteur de risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs dans ce travail. Enfin dans le troisième, 42 (38 %) des 111 enfants et adolescents hospitalisés dans 14 états américains étaient obèses, dont 83 % étaient noirs ou amérindiens [5]. Le travail ne précise pas la proportion d'enfants obèses admis en unité de soins intensifs.

Ces trois travaux pédiatriques montrent que le pourcentage d'enfants et adolescents obèses parmi ceux hospitalisés pour COVID-19 est un peu supérieur à la prévalence nationale de l'obésité. Ce constat doit cependant être nuancé par la forte proportion d'enfants noirs et amérindiens chez lesquels la prévalence de l'obésité est plus importante. Il doit également tenir compte du nombre global très faible d'enfants hospitalisés par rapport à la population générale, notamment en unité de soins intensifs. Toutes

ces données suggèrent que, contrairement à l'adulte, l'obésité n'est pas un facteur de gravité majeur de COVID-19 chez l'enfant et l'adolescent. Parmi les causes précédemment évoquées pour expliquer la gravité des infections chez l'obèse, l'hypercoagulabilité et les conséquences cardiovasculaires du syndrome métabolique sont infiniment moins prégnantes chez l'enfant que chez l'adulte. Ces 2 mécanismes pourraient ainsi être les principaux à l'origine des formes graves, voire létales, chez l'adulte obèse, en réponse à l'orage cytokinique.

Prévention de l'obésité : le déni scientifique

Les comités d'experts en nutrition nous ont habitués depuis quelques années à proposer des recommandations davantage politiquement correctes que scientifiquement exactes. La dernière prise de position de la Fédération des sociétés internationales de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques

I L'année pédiatrique

(FISPGHAN) sur la prévention de l'obésité s'est particulièrement distinguée dans ce déni scientifique [8]. Non pas tant dans son contenu qui reprend tous les poncifs habituels déjà édictés exactement dans les mêmes termes depuis 50 ans [9] et dont l'inefficacité est maintenant une évidence, mais surtout par le déroulé de la révision du papier par le comité de lecture de la revue. En effet, bien que les auteurs n'aient pas répondu aux principaux commentaires majeurs des relecteurs malgré de nombreuses révisions, l'article a été accepté pour publication sans les corrections demandées, démontrant ainsi le pouvoir politique de certains auteurs.

On passera sur le fait que les auteurs ont "omis" de rappeler que leur papier n'apportait aucune donnée nouvelle, que l'acquisition de bonnes habitudes alimentaires durant l'enfance était inefficace pour prévenir l'obésité, que la prévention de l'obésité dès l'enfance n'a jamais montré de réduction de ses complications à l'âge adulte et que l'allaitement n'a jamais démontré son efficacité dans la prévention de l'obésité, pour insister sur 2 points particulièrement polémiques. Le premier concerne le rôle potentiel d'une réduction de l'apport protéique dans la prévention de l'obésité. Curieusement, les auteurs se basent sur les articles qui soutiennent leur hypothèse, bien que le principal d'entre eux soit criblé de biais méthodologiques, et refusent de citer les études qui démontrent le contraire, malgré la demande insistante des relecteurs qui ont pourtant clairement mis en doute le rôle des protéines dans l'obésité. Le second repose sur les résultats statistiquement significatifs mais cliniquement insignifiants de la très grande majorité des travaux contrôlés et randomisés sur la prévention de l'obésité. Pour l'illustrer, la dernière revue Cochrane [10] a ainsi montré que la prévention de l'obésité chez les 6-12 ans permettait une réduction moyenne de $-0,05$ DS du z-score de l'indice de masse corporelle, soit -120 g pour un garçon de

9 ans pesant 27,5 kg et mesurant 131 cm (mesurations moyennes à cet âge)! Elle a aussi révélé que cette prévention était inefficace chez les 0-5 ans et les 13-18 ans. Les auteurs avouent discrètement que ces résultats sont modestes mais insistent sur le rapport coût/bénéfices en extrapolant à la potentielle réduction des complications à l'âge adulte que cette prévention durant l'enfance pourrait éviter, bien qu'une telle relation soit très probablement inexistante. L'absence totale d'expérience de la prise en charge clinique des enfants obèses de certains auteurs pourrait-elle expliquer cette cécité scientifique?

Si l'inefficacité de la prévention de l'obésité n'est plus à démontrer, les éventuels effets délétères des messages qui sont véhiculés mériteraient plus de considération. Il en est de même pour le dépistage précoce des enfants obèses en l'absence de demande de l'enfant ou des parents, que certains préconisent. Un très intéressant article a ainsi montré que les enfants en surpoids ou obèses qui avaient été identifiés comme étant en surcharge pondérale par leurs parents, à la suite d'un dépistage médical ou pas, avaient davantage de troubles mentaux que ceux dont les parents n'avaient pas posé une telle étiquette, et cela indépendamment de l'importance de l'excès pondéral [11]. Nous rappellerons à cet égard que le pronostic à l'âge adulte est indépendant de la précocité et de l'efficacité de la prise en charge de l'obésité durant l'enfance [12].

Ajout d'acide arachidonique dans les préparations infantiles

Un apport adéquat en acides gras essentiels (acides linoléique et α -linoléique) et polyinsaturés à longue chaîne qui en sont dérivés (acides arachidonique [ARA] et docosahexaénoïque [DHA]) est capital pour assurer le développement, notamment neurologique, des nourrissons. Jusqu'en 2020, la majorité des préparations infantiles en France et

dans la plupart des pays européens ne contenaient ni ARA, ni DHA.

La délégation de la Commission européenne qui régit la composition des préparations infantiles pour nourrissons (1^{er} âge) et de suite (2^e âge) a imposé un ajout obligatoire de DHA dans les préparations infantiles fabriquées à partir du 22 février 2020, mais elle a étonnamment rendu facultative l'addition d'ARA. De nombreux experts en nutrition pédiatrique se sont exprimés pour affirmer que l'ajout simultané d'ARA et de DHA dans les préparations infantiles était indispensable pour assurer un développement optimal des nourrissons [13, 14]. Quatre arguments principaux ont étayé cette prise de position.

1. Le lait de mère contient de l'ARA à une concentration presque toujours supérieure à celle du DHA. Alors que depuis de nombreuses années les industriels rivalisent entre eux pour enrichir leurs formules avec des molécules présentes dans le lait de mère, ne pas ajouter d'ARA serait incompréhensible.

2. Si la synthèse locale d'ARA permet d'assurer les besoins cérébraux indépendamment des apports alimentaires, les nombreuses autres fonctions biologiques assurées par l'ARA sont altérées en cas d'apports exogènes insuffisants.

3. 30 % de la population générale possèdent des variants génétiques des gènes codant pour les désaturases qui les rendent moins efficaces et réduisent ainsi la synthèse d'ARA à partir de l'acide linoléique. Ne pas mettre d'ARA dans les formules infantiles risque donc de compromettre le statut en ARA et des fonctions biologiques qu'il assure chez les nombreux nourrissons possédant ces variants génétiques.

4. Un rapport ARA/DHA inférieur à 1 dans les formules infantiles altère l'utilisation optimale de ces acides gras par le cerveau et diminue de ce fait les performances intellectuelles.

Pour l'ensemble de ces raisons, les préparations infantiles qui ne contiendront pas d'ARA, en plus du DHA rendu obligatoire, ne devront plus être prescrites.

Dangers du végétalisme chez l'enfant

À la faveur de considérations éthiques ou d'arguments environnementaux dénués de tout fondement scientifique, de plus en plus de parents imposent un régime végétalien à leur enfant sans en connaître les dangers. Après les sociétés savantes européennes [15] et françaises [16] de nutrition pédiatrique, la société américaine [17] dénoncent les dangers des boissons végétales inadaptées données aux nourrissons à la place des préparations infantiles. Les nombreuses carences nutritionnelles (calories, protéines, fer, vitamine D) auxquelles cette alimentation inadéquate expose les nourrissons sont rappelées. Cette société savante insiste également sur la nécessité de ne pas improprement dénommer "laits végétaux" ces boissons végétales et suggère de faire figurer sur leur étiquetage les risques qu'entraîne leur consommation par le nourrisson.

Lait de croissance et carence en fer

Bien que la Société Française de Pédiatrie se soit clairement positionnée en faveur de l'intérêt du lait de croissance pour assurer les besoins en fer des jeunes enfants après l'âge d'un an [18], certains en France, mais surtout dans d'autres pays, continuent à le considérer comme un simple produit commercial non utile. Une nouvelle étude observationnelle prospective française effectuée auprès de pédiatres libéraux a étayé l'importance du lait de croissance pour assurer un statut martial correct [19]. Chez les 561 enfants analysés, la carence martiale était significativement moins fréquente à l'âge de 2 ans chez ceux qui consommaient du lait de croissance comparés

à ceux qui le remplaçaient par du lait de vache.

L'importance du fer pour assurer un fonctionnement cérébral correct a été confirmée par une très belle étude [20]. Les auteurs ont montré chez 922 individus âgés de 8 à 26 ans que la concentration en fer de 4 régions cérébrales (noyau caudé, putamen, nucleus accumbens, globus pallidus) mesurée par neuro-imagerie était positivement corrélée aux performances cognitives.

Tous ces travaux soulignent la nécessité d'assurer correctement les besoins en fer des enfants tout au long de leur développement grâce à la prescription prolongée de lait de croissance suivie de la consommation de deux portions quotidiennes de produits carnés, comme le recommande la Société Française de Pédiatrie [18]. Dans ces temps où la méfiance vis-à-vis des industriels et la peur scientifiquement injustifiée chez l'enfant de manger trop de produits carnés s'amplifient, il était important de le rappeler.

Le retour du scorbut ?

Une publication française a rapporté 3 nouveaux cas de scorbut chez l'enfant [21]. Elle donne l'occasion de rappeler que la carence en vitamine C reste tout à fait exceptionnelle (seulement 80 cas pédiatriques ont été rapportés en 20 ans) et se limite aux enfants ayant une alimentation extrêmement sélective. En effet, le premier de ces enfants consommait uniquement du lait de chèvre et du pain, le deuxième des féculents, des produits laitiers et du pain, et le troisième une marque spécifique de crème dessert et un petit pot pour nourrissons unique. Ils étaient tous les 3 âgés d'environ 3 ans.

Contrairement à une idée répandue, le scorbut et certaines autres carences vitaminiques ne menacent pas les innombrables enfants qui sont considérés comme ne consommant pas suf-

fisamment de fruits et légumes. Seuls ceux dont le régime est totalement dépourvu de végétaux frais pendant une durée prolongée sont à risque. Les auteurs rappellent en effet que 3 à 6 mois d'alimentation sans aucun apport en vitamine C sont nécessaires pour que les premiers signes de carence apparaissent. Les enfants autistes, qui peuvent parfois avoir une alimentation limitée à quelques aliments différents, sont particulièrement concernés.

Ces rappels ont pour objectif de rassurer les pédiatres qui s'inquiètent devant la consommation de fruits et légumes qu'ils jugent insuffisante chez leurs patients. Il est beaucoup plus important de se préoccuper des apports en produits carnés et laitiers dont la réduction, de plus en plus fréquente, expose formellement les enfants et adolescents à des carences en fer et calcium.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHARMA A, GARG A, ROUT A *et al.* Association of obesity with more critical illness in COVID-19. *Mayo Clin Proc*, 2020;95:2040-2042.
2. SANCHIS-GOMAR F, LAVIE CJ, MEHRA MR *et al.* Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc*, 2020;95:1445-1453.
3. SHEKERDEMIAN LS, MAHMOOD NR, WOLFE KK *et al.* Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*, 2020;174:868-873.
4. CHAO JY, DERESPINA KR, HEROLD BC *et al.* Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr*, 2020;223:14-19.
5. KIM L, WHITAKER M, O'HALLORAN A *et al.* Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:1081-1088.

L'année pédiatrique

6. NG M, FLEMING T, ROBINSON M *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014;384:766-781.

7. OGDEN CL, FRYAR CD, HALES CM *et al.* Differences in obesity prevalence by demographics and urbanization in US children and adolescents, 2013-2016. *JAMA*, 2018;319:2410-2418.

8. KOLETZKO B, FISHBEIN M, LEE WS *et al.* Prevention of childhood obesity: a position paper of the global Federation of International Societies of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (FISPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:702-710.

9. ANDERSON J. Obesity. *Br Med J*, 1972;1:560-563.

10. BROWN T, MOORE TH, HOOPER L *et al.* Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;7:CD001871.

11. ROBINSON E, DALY M, SUTIN A. Association of parental identification of child overweight and mental health problems during childhood. *Int J Obes*, 2020;44:1928-1935.

12. JUONALA M, MAGNUSSEN CG, BERENSON GS *et al.* Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 2011;365:1876-1885.

13. KOLETZKO B, BERGMANN K, BRENNAN JT *et al.* Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr*, 2020;111:10-16.

14. TOUNIAN P, BELLAICHE M, LEGRAND P. ARA, or no ARA in infant formulae, that is the question. *Arch Pédiatr*, 2021 (in press).

15. FEWTRELL M, BRONSKY J, CAMPOY C *et al.* Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:119-132.

16. LEMALE J, MAS E, JUNG C *et al.* Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGPN). *Arch Pédiatr*, 2019;26:442-450.

17. MERRITT RJ, FLEET SE, FIFI A *et al.* North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper: Plant-based Milks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:276-281.

18. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S23-5S31.

19. SACRI AS, BOCQUET A, DE MONTALEMBERT M *et al.* Young children formula consumption and iron deficiency at 24 months in the general population: A national-level study. *Clin Nutr*, 2020 (in press).

20. LARSEN B, BOURQUE J, MOORE TM *et al.* Longitudinal development of brain iron is linked to cognition in youth. *J Neurosci*, 2020;40:1810-1818.

21. CHALOUHI C, NICOLAS N, VEGAS N *et al.* Scurvy: a new old cause of skeletal pain in young children. *Front Pediatr*, 2020;8:8.

L'auteur déclare avoir un lien d'intérêt avec Carrefour, CNIEL, Danone, Mead Johnson, Modilac, Nestlé, Novalac, PediAct et SILL.

réalités

PÉDIATRIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration : [] [] [] [] Cryptogramme : [] [] [] []

Signature :



Nutrition



En partenariat avec

réalités
PÉDIATRIQUES



Nestlé Nutrition et
Nestlé Health Science ont le plaisir de
vous inviter à voir ou revoir la **retransmission**
EN DIFFÉRÉ

du **symposium** organisé dans le cadre du
congrès des Sociétés Françaises de Pédiatrie

HMO :

nouveaux paradigmes
en nutrition infantile

Modérateur :

Hugues Piloquet (Nantes)

▶ **HMO : pourquoi la nature est-elle unique ?**

Hugues Piloquet (Nantes)

▶ **Les bénéfices des HMO chez le prématuré**

Delphine Mitanchez (Tours)

▶ **HMO et APLV : nouvelles données cliniques**

Christophe Dupont (Paris)



Cette retransmission est accessible sur le site :

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

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

I L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

Centre de référence national maladies rares pour les Rhumatismes inflammatoires et les maladies Auto-Immunes Systémiques de l'Enfant (RAISE), Filière maladies rares FAI2R, Université de Paris, Institut IMAGINE et Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

COVID-19 et syndrome hyper-inflammatoire multisystémique de l'enfant et de l'adolescent

L'année 2020 a été marquée par la pandémie à coronavirus. Chez l'enfant et l'adolescent, la principale conséquence a été l'apparition chez certains patients d'un syndrome inflammatoire très marqué survenant le plus souvent quelques semaines après leur contamination, à courte distance d'une infection qui avait été asymptomatique ou peu symptomatique. Plusieurs publications ont rapporté la survenue de ces tableaux inflammatoires du point de vue de la veille épidémiologique, notamment en France [1]. D'autres publications ont détaillé les caractéristiques de ces syndromes "hyper-inflammatoires" de l'enfant et de l'adolescent.

Ainsi, une équipe américaine rapportait un pic d'incidence de ces syndromes 4 à 6 semaines après le pic d'activité du SARS-CoV-2 [2]. L'intervalle médian entre les symptômes de la COVID-19 lorsqu'ils étaient retrouvés (mais seuls 14 patients sur plus de 180 avaient présentés des symptômes en phase aiguë d'infection COVID-19) et ceux du syndrome hyper-inflammatoire était de 25 jours. Il s'agissait d'enfants et d'adolescents pour la plupart en bonne santé, d'un peu plus de 8 ans d'âge médian. Ces patients présentaient en majorité une atteinte multisystémique gastro-

intestinale, cardiovasculaire, hématologique, cutanée et/ou respiratoire. Ils étaient pour 80 % hospitalisés en unité de soins intensifs, avaient été mis pour 20 % sous ventilation invasive et 4 patients, soit un peu plus de 2 %, étaient décédés.

Plusieurs publications ont indiqué, comme celle qui précède, que certains de ces enfants présentaient des critères de syndrome de Kawasaki souvent incomplets ou avec quelques particularités, comme un âge de survenue en moyenne plus élevé et des anomalies coronariennes le plus souvent absentes ou modestes. Ces présentations cardiovasculaires d'allure auto-inflammatoire étaient souvent caractérisées chez les patients admis en soins intensifs par la survenue de douleurs abdominales, suivies d'un syndrome hypovolémique avec marqueurs biologiques et imagerie de myocardite mais atteinte coronarienne absente ou modeste, une biologie inflammatoire avec CRP et ferritine très élevées mais sans tous les marqueurs d'un syndrome d'activation macrophagique [3]. La prise en charge a comporté le plus souvent des amines vasoactives, des immunoglobulines intraveineuses, des corticostéroïdes et parfois un traitement anti-interleukine (IL) 1 ou 6, avec une évolution le plus souvent favorable [2-3].

Des travaux fondamentaux ont montré que ces patients se différenciaient

en termes de réponse auto-immune et cytokinique inflammatoire du profil des enfants avec un syndrome de Kawasaki classique [4].

Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI)

1. Délais diagnostique et de prise en charge spécialisée

Un problème insuffisamment étudié pour ces patients concerne les délais diagnostiques et d'accès au spécialiste, idéalement un pédiatre rhumatologue, alors même qu'existent des recommandations pour un accès au spécialiste dans les 4 semaines suivant la demande de consultation (et même 7 jours pour la forme systémique d'AJI). Deux articles ont abordé ce problème cette année. Le premier est une revue systématique de la littérature dont le dernier auteur, Caroline Freychet, a elle-même publié préalablement deux articles sur ce sujet à partir d'une expérience faite en France

d'une part et en Inde d'autre part, revue qui a permis de reprendre les données de 15 articles qui remplissaient les critères informatifs et de qualité exigés [5]. L'autre est une étude rétrospective menée au Canada en Alberta chez 164 patients avec AJI vus entre 2002 et 2018 [6].

Dans les deux cas, certains facteurs associés au retard de prise en charge spécialisée sont notés, dont l'absence de signes systémiques. Dans la revue de la littérature, d'autres facteurs associés au retard de prise en charge spécialisée étaient un âge de début plus tardif, une présentation par une atteinte enthésitique ou une consultation initialement motivée par la douleur, situations particulièrement communes parmi les patients qui présentent une enthésite en rapport avec une AJI/une spondylarthropathie juvénile et qui justifient une attention particulière vis-à-vis de cette population d'enfants et d'adolescents. De manière intéressante, l'étude canadienne notait un délai diagnostique plus long pour les patients plus anciens mais pas d'impact négatif évident du fait de vivre en zone rurale, donc potentiellement loin d'un centre spécialisé dans cette vaste contrée.

2. Expérience avec les traitements biologiques sur le moyen-long terme

Après plusieurs publications sur le suivi au long cours d'enfants avec AJI traités par étanercept, récepteur soluble du *tumor necrosis factor* (TNF) alpha, une publication a présenté cette année les données d'un suivi à 6 ans de 62 patients parmi 117 inclus dans une étude internationale de phase III entre 4 et 17 ans pour une AJI de présentation polyarticulaire puis inclus pour la plupart dans une étude d'extension traités par adalimumab (anticorps anti-TNF alpha) [7]. Sur le versant de la tolérance, 12 événements indésirables graves infectieux avaient été répertoriés chez 11 patients, sur un peu moins de 600 années-patients d'exposition au traitement. Il n'y a eu aucun cas de tuberculose, de néoplasie,

de problème cardiovasculaire, de lupus ou d'atteinte démyélinisante. Les taux de réponse étaient d'autant meilleurs à long terme que les patients avaient présenté une bonne réponse aux tous premiers mois de traitement avec, sur l'ensemble des patients étudiés, plus des deux tiers en maladie inactive ou avec faible activité résiduelle au dernier suivi. Ces données peuvent être considérées comme satisfaisantes eu égard aux caractéristiques de ces patients lors de leur inclusion dans l'étude, mais une approche plus moderne de type *treat-to-target* avec introduction plus précoce de traitements biologiques dans ces formes polyarticulaires devrait être associée à un taux de rémission supérieur.

En ce qui concerne le tocilizumab (anticorps anti-récepteur de l'IL6), une étude d'extension à 2 ans de patients inclus dans un essai de phase III pour AJI polyarticulaire en échec du méthotrexate montrait des taux d'événements indésirables graves de 11 pour 100 années-patients dont un peu moins de la moitié étaient des infections et, sur le versant efficacité, des réponses en intention de traiter sur les scores ACR pédiatriques intéressantes avec 77 % de patients améliorés au seuil ACR70 et 60 % au seuil ACR90, qui sont des seuils exigeants, et 51 % de patients avec maladie inactive [8]. Un autre travail suggérait un effet structural du tocilizumab pour ralentir/stopper la progression radiologique de l'AJI, en reprenant rétrospectivement les radiographies réalisées à différents temps dans l'étude des AJI polyarticulaires chez 188 patients et dans l'étude de phase III internationale pour la forme systémique d'AJI chez 112 patients [9]. En revanche, un travail rétrospectif sur deux sites parisiens d'un centre de référence maladies rares notait une fréquence relativement élevée d'événements indésirables graves – chez 25 % des 104 patients étudiés, essentiellement infectieux et à type de réactions à la perfusion – chez des patients traités en première ou après plusieurs autres lignes biologiques pour différentes

formes d'AJI ou plus rarement un syndrome auto-inflammatoires [10]. Les réactions immuno-allergiques à une perfusion intraveineuse de tocilizumab concernaient surtout les patients avec une maladie inflammatoire, notamment une forme systémique d'AJI. À cet égard, la mise à disposition depuis cette année du tocilizumab par voie sous-cutanée dans l'AJI représente une avancée intéressante.

Dans la forme systémique d'AJI, les anti-IL1 et les anti-IL6 ont révolutionné le pronostic, une proportion importante de patients obtient une maladie inactive sans corticostéroïdes avec ces traitements mais très peu de données sont disponibles pour guider la décroissance thérapeutique chez ces patients. Pour répondre à cette question, un essai contrôlé international a permis d'étudier, chez des patients mis en maladie inactive sous canakinumab (anticorps anti-IL1 bêta) et qui étaient au moment de l'inclusion sous canakinumab en monothérapie, sans méthotrexate ni corticostéroïdes, le maintien ou non de la maladie inactive après deux paliers de 6 mois de décroissance de dose (patients randomisés pour soit une décroissance de dose unitaire, soit un espacement des perfusions à dose constante) puis, en cas de maladie inactive persistante, après arrêt du traitement avec un suivi additionnel de 6 mois [11]. Sur 75 patients, 58 restaient en maladie inactive après le premier palier de décroissance, presque autant après le second palier mais seulement 25 sur les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, suggérant que le maintien d'un certain niveau de traitement anti-IL1 était le plus souvent nécessaire sur une durée plus longue.

3. Uvéites antérieures chroniques associées à l'AJI

Ces uvéites, qui touchent environ 20 % des patients avec une AJI oligo- ou polyarticulaire débutant avant l'âge de 6 ans, particulièrement les patients avec anticorps anti-nucléaires positifs,

I L'année pédiatrique

représentent un risque de handicap désormais bien plus important que l'arthrite si elles ne sont pas précocement diagnostiquées par l'examen systématique à la lampe à fente et traitées à temps. Une étude scandinave rapporte les données de 18 ans de suivi avec des complications significatives chez 39 % des 96 patients étudiés et insiste sur l'importance de la détection d'une éventuelle uvéite, avec des examens systématiques et réguliers à la lampe à fente chez les patients à risque qu'ils recommandent jusqu'à 8 ans après le début de la maladie [12].

Un outil intéressant pour suivre l'activité de ces uvéites antérieures chroniques est la photométrie laser qui permet, dans les centres qui en ont l'expérience, une évaluation quantitative et plus fine du degré d'inflammation oculaire et de l'efficacité des traitements chez ces patients [13].

Sur le plan thérapeutique, après qu'a été démontrée l'efficacité de l'adalimumab sur ces uvéites en échec de traitement par corticothérapie locale et méthotrexate, le tocilizumab pourrait être une option intéressante notamment chez des patients en échec de l'adalimumab et avec un œdème maculaire [14-15], même si un essai thérapeutique à petits effectifs n'a pas permis d'obtenir les résultats attendus sur le contrôle de l'uvéite chez ces patients difficiles à traiter [15].

À noter que pour ces uvéites en échec du méthotrexate et/ou d'un ou plusieurs traitements biologiques, un essai thérapeutique international est en cours avec un anti-JAK, le baricitinib.

4. Atteintes pulmonaires sévères dans la forme systémique d'AJI

Suite à des publications de la fin de l'année 2019 indiquant le risque d'atteinte pulmonaire sévère chez certains patients avec forme systémique d'AJI [16-17], quelques données encore fragiles, dont un cas récemment publié, ouvrent l'espoir d'un effet intéressant d'un traite-

ment anti-JAK dans cette situation où les traitements utilisés jusqu'à présent semblent être en échec [18].

5. Divers : vaccins et AJI, atteinte intestinale inflammatoire et forme systémique d'AJI

Un article confirme que la réalisation des vaccins usuels n'est pas associée à un risque de poussée de la maladie dans les AJI [19].

Une autre publication recense dans différents pays plusieurs cas d'atteinte intestinale inflammatoire chez 16 patients avec forme systémique d'AJI, avec une survenue préférentiellement dans des formes cliniques actives et parfois antérieurement compliquées de syndrome d'activation macrophagique, parfois sous étanercept ou canakinumab et avec le plus souvent une bonne réponse au traitement anticorps anti-TNF alpha [20].

Connectivites et syndromes auto-inflammatoires

Dans le lupus pédiatrique, un essai randomisé multicentrique suggère un intérêt du traitement par belimumab, particulièrement vis-à-vis du risque d'atteinte rénale [21]. Si le belimumab a une autorisation de mise sur le marché chez les adultes ayant un lupus systémique actif avec des auto-anticorps, il n'existait pas de données chez les enfants avant cet essai. L'objectif était de décrire l'efficacité, la tolérance, mais aussi la pharmacocinétique du belimumab chez l'enfant dans un essai randomisé en double insu contre placebo, dont la puissance n'avait pas pu être prédéfinie du fait de l'absence d'effectifs suffisants, raison pour laquelle il n'y a pas eu de comparaison formelle statistique entre les groupes. 93 patients dont 13 de moins de 12 ans ont été inclus dans l'essai randomisé. Le schéma consistait en une perfusion de belimumab intraveineux à 10 mg/kg à J0-J14-J28 puis tous

les 28 jours pendant un an. Un total de 53 enfants a reçu le belimumab et 40 ont reçu le placebo. Le lupus était actif avec un SELENA-SLEDAI médian de 10 à l'entrée, 95 % des enfants recevaient une corticothérapie systémique, 65 % recevaient un immunosuppresseur et 81 % de l'hydroxychloroquine.

Bien que l'étude ne soit donc pas conçue pour montrer une différence significative, il y a eu plus de répondeurs à 52 semaines dans le bras traité par belimumab (53 %) que dans le bras placebo (non significatif) et les critères secondaires étaient tous dans le sens d'un effet du belimumab, que ce soit sur les critères de réponse PRINTO/ACR, le risque de poussée sévère, l'évaluation par les parents et par le clinicien. Parmi 10 enfants qui avaient une atteinte rénale à l'inclusion, 4/10 ont eu une amélioration dans le bras belimumab *versus* 1/8 dans le bras placebo. Toutefois, 7 enfants du bras belimumab et 6 du bras placebo qui n'avaient pas d'atteinte rénale à l'inclusion ont présenté une poussée rénale lors des 52 semaines de suivi. La tolérance du belimumab était jugée correcte, 17 % des enfants du groupe belimumab ont eu un effet indésirable grave *versus* 35 % des enfants du groupe placebo. Il n'y a pas eu de suicide ni d'idées suicidaires dans le bras belimumab. Des données de pharmacocinétique ont permis de valider le dosage proposé chez l'enfant et une étude de suivi de cohorte est en cours.

Parmi les nouveaux syndromes auto-inflammatoires décrits, on peut citer une nouvelle forme de lymphohistiocytose familiale monogénique de début potentiellement néonatal associant une dysshématopoïèse, une inflammation et une hémophagocytose dues à une fonction aberrante de *CDC42* : cette maladie a été appelée syndrome NOCARH pour *Neonatal Onset of Cytopenia, Autoinflammation, Rash, and episodes of HLH* [22]. Les auteurs ont décrit chez 4 enfants non apparentés des symptômes similaires à début néonatal associant

pancytopénie avec dyshématopoïèse, fièvre, éruption cutanée, hépatosplénomégalie et inflammation biologique, avec chez tous ces patients une mutation faux sens *de novo* de *CDC42*. Les mutations de *CDC42* avaient déjà été décrites chez des patients avec des troubles du développement neurologique mais aucun des patients décrits dans cet article ne présentaient ce type d'atteinte. 3 patients sur 4 sont décédés du fait du syndrome hémophagocytaire sévère, l'un a survécu après traitement intensif incluant un anti-interféron gamma et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ces 3 dernières années, plusieurs équipes ont publié sur des maladies associées à des mutations de RIPK1 (*receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*), un médiateur clé de la mort cellulaire par apoptose et nécroptose et également des voies de l'inflammation. Différents phénotypes cliniques ont été rapportés. En 2020, deux équipes ont rapporté 12 patients issus de 7 familles avec une maladie auto-inflammatoire débutant dès les premiers jours de vie et liée à des mutations de RIPK1 [23-24]. Aux poussées de fièvre récurrentes de quelques heures à quelques jours s'associent une lymphadénopathie étendue, une anémie microcytaire et un syndrome inflammatoire chronique, parfois des aphtes buccaux. À la différence des patients décrits les années précédentes qui avaient une forme homozygote récessive et un pronostic réservé, ces patients présentaient une mutation hétérozygote dominante et le pronostic semblait moins sévère, avec une absence de décès et certains patients adultes qui avaient atteints un âge supérieur à 80 ans. Le tocilizumab était efficace sur les symptômes. Les auteurs ont montré que ces patients avaient une mutation touchant le site de clivage de RIPK1 par la caspase 8 et qui empêchait ce clivage, d'où un excès d'activation de RIPK1. Cette forme de la maladie a été appelée CRIA pour *cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory (syndrome)*.

Enfin, rappelons qu'un enfant jeune avec un tableau d'arthrite juvénile et facteur rhumatoïde positif doit être suspecté d'interféronopathie monogénique de type syndrome SAVI (*sting-associated vasculopathy with onset in infancy*), avec atteinte pulmonaire à rechercher, comme rappelé encore cette année par la publication du cas d'une nouvelle famille avec 3 membres atteints [25].

BIBLIOGRAPHIE

1. BELOT A, ANTONA D, RENOLLEAU S *et al.* SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001010.
2. FELDSTEIN LR, ROSE EB, HORWITZ SM *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*, 2020;383:334-346.
3. GRIMAUD M, STARCK J, LEVY M *et al.* Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*, 2020;10:69.
4. CONSIGLIO CR, COTUGNO N, SARDH F *et al.* The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, 2020:S0092-8674(20)31157-0.
5. CHAUSSET A, PEREIRA B, ECHAUBARD S *et al.* Access to paediatric rheumatology care in juvenile idiopathic arthritis: what do we know? A systematic review. *Rheumatology*, 2020;keaa438.
6. BARBER CEH, BARNABE C, BENSELER S *et al.* Patient factors associated with waiting time to pediatric rheumatologist consultation for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020;18:22.
7. LOVELL DJ, BRUNNER HI, REIFF AO *et al.* Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*, 2020;6:e001208.
8. BRUNNER HI, RUPERTO N, ZUBER Z *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label 2-year extension of a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*, 2020 [Epub ahead of print].
9. MALATTIA C, RUPERTO N, PEDERZOLI S *et al.* Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*, 2020;22:211.
10. AESCHLIMANN FA, DUMAINE C, WÖRNER A *et al.* Serious adverse events in children with juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases on tocilizumab - a real-world experience. *Semin Arthritis Rheum*, 2020;50:744-748.
11. QUARTIER P, ALEXEEVA E, TAMÁS C *et al.* Tapering canakinumab monotherapy in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in clinical remission: results from an open-label, randomized phase IIIb/IV study. *Arthritis Rheumatol*, 2020 [Epub ahead of print].
12. RYPDAL V, GLERUP M, SONGSTAD NT *et al.* Uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 18-year outcome in the population-based nordic cohort study. *Ophthalmology*, 2020;S0161-6420:30842-3.
13. ORÈS R, TERRADA C, ERRERA MH *et al.* Laser flare photometry: a useful tool for monitoring patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;1-11.
14. MALEKI A, MANHAPRA A, ASGARI S *et al.* Tocilizumab employment in the treatment of resistant juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;1-7.
15. RAMANAN AV, DICK AD, GULY C *et al.* Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*, 2020;2:e135-e141.
16. SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1722-1731.
17. SCHULERT GS, YASIN S, CAREY B *et al.* Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71:1943-1954.
18. BADER-MEUNIER B, HADCHOUEL A, BERTELOOT L *et al.* Effectiveness and safety of ruxolitinib for the treatment of refractory systemic idiopathic juvenile arthritis like associated with interstitial lung disease: a case report. *Ann Rheum Dis*, 2020;annrheumdis-2020-216983.
19. ALFAYADH NM, GOWDIE PJ, AKIKUSA JD *et al.* Vaccinations do not increase arthritis flares in juvenile idiopathic arthritis: a study of the relationship

I L'année pédiatrique

- between routine childhood vaccinations on the Australian immunisation schedule and arthritis activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheumatol*, 2020;2020:1078914.
20. MALLER J, FOX E, PARK KT *et al.* Inflammatory bowel disease in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2020;jrheum.200230.
21. BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DO *et al.* Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:1340-1348.
22. LAM MT, COPPOLA S, KRUMBACH OHF *et al.* A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*, 2019;216:2778-2799.
23. LALAOUI N, BOYDEN SE, ODA H *et al.* Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature*, 2020;577:103-108.
24. TAO P, SUN J, WU Z *et al.* A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1. *Nature*, 2020;577:109-114.
25. CLARKE SLN, ROBERTSON L, RICE GI *et al.* Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020;18:37.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultations ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Novimmune, Pfizer, Roche, Sanofi et Sweedish Orphan Biovitrum (Sobi) et participation à deux comités de surveillance (*data safety monitoring boards*) d'essais cliniques pour Sanofi.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?

Les troubles du sommeil chez l'adolescent TDAH : stop, think and sleep!



**D. ROCHE¹, A. NICOLAS²,
P. FOURNERET¹, O. REVOL¹**

¹UERTD – Service de psychopathologie du développement de l'enfant et de l'adolescent, CHU, BRON,
²Genopsy – Service hospitalo-universitaire de psychiatrie, CH Le Vinatier, BRON.

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie et on estime qu'il affecte entre 3 et 7 % des enfants et adolescents à travers le monde. Ce trouble du neuro-développement est caractérisé par la triade symptomatique : trouble de l'attention, impulsivité et/ou hyperactivité. Pour poser le diagnostic, ces symptômes doivent être présents avant l'âge de 12 ans, persister plus de 6 mois et impacter de façon significative le fonctionnement familial, scolaire et relationnel [1]. Chez l'enfant et l'adolescent TDAH, des perturbations du sommeil sont très fréquemment associées. Elles concerneraient près de la moitié d'entre eux, avec des conséquences négatives sur différents aspects de leur vie quotidienne dont l'attention, le comportement, la régulation émotionnelle et la vigilance diurne, qui sont déjà altérés chez eux [2].

Le sommeil à l'adolescence : le grand remaniement

Le sommeil est un processus biologique complexe qui influe largement, quel que soit l'âge, sur la santé physique et mentale, les performances neurocognitives et le fonctionnement psychosocial. À l'adolescence, on observe des changements significatifs dans le domaine des rythmes biologiques, ainsi qu'au niveau des structures cérébrales et des systèmes

hormonaux qui régulent le sommeil. Parallèlement, l'adolescence est associée à une augmentation des exigences scolaires et sociales. Ainsi, la capacité des adolescents à faire face à ces nouveaux challenges et à les surmonter va dépendre de leurs performances neurocognitives, elles-mêmes étroitement liées à la qualité de leur sommeil.

1. Sommeil et adolescence

À l'adolescence, on observe de façon physiologique une modification importante de la structuration du sommeil, sous l'influence de facteurs biologiques et comportementaux [3, 4] :

>>> Survenue d'une "hypersomnie physiologique" avec un besoin de sommeil plus important que chez l'enfant plus jeune ou l'adulte, estimée à 9 heures par jour.

>>> Modification de l'architecture du sommeil avec une diminution du sommeil lent profond au profit d'un sommeil plus léger et moins réparateur par rapport à l'enfant.

>>> Apparition d'un retard de phase (décalage vespéral de l'heure d'endormissement) conditionné par des facteurs internes et externes. Sur le plan biologique, le décalage vespéral de la sécrétion de la mélatonine (hormone qui induit le sommeil) va retarder l'en-

vie d'aller dormir. Le pic de mélatonine survient environ 1 heure plus tard que chez l'enfant, soit vers 23 h-1 h. L'heure du milieu de nuit est sensiblement décalée vers 5 h du matin chez l'adolescent, alors qu'elle se situe avant 4 h du matin chez la plupart des adultes. L'heure du coucher est également retardée par le conditionnement social : sorties, activités en soirée, télévision, discussions sur internet... Ces facteurs entraînent une modification progressive du temps de sommeil associant un retard de l'heure du coucher de 1 à 3 heures par rapport à la préadolescence, avec une difficulté à se lever tôt le matin.

>>> Sensibilité accrue à la lumière en soirée et diminuée le matin. L'utilisation des écrans et lumières LED le soir retarde encore le pic de mélatonine et donc l'envie d'aller dormir, aggravant davantage le retard de phase [5].

>>> Réapparition épisodique des siestes qui avaient totalement disparues chez le grand enfant, même si l'adolescent a pu

L'année pédiatrique

dormir autant qu'il le souhaite la nuit précédente [6].

Le recul de l'heure d'endormissement physiologique, dans cette période d'autonomisation et d'émancipation vis-à-vis des parents, est aggravé par l'utilisation tardive des écrans multimédias ou la réalisation des devoirs à la maison, ainsi que par la consommation de psychostimulants le soir (caféine, tabac, boissons énergisantes...). Du fait des rythmes scolaires, l'impact sur le temps de sommeil est important car l'horaire de réveil change peu en semaine entre l'enfance et l'adolescence [7]. On peut ainsi retrouver chez l'adolescent des manifestations semblables à celles retrouvées dans un trouble spécifique du sommeil nommé syndrome de retard de phase du sommeil.

2. Manque chronique de sommeil chez les adolescents et conséquences

L'association d'un décalage vespéral de l'endormissement et des habitudes sociales va faire que l'adolescent retarde son coucher, alors que le réveil reste imposé par les contraintes scolaires les jours de semaine. La réduction du temps de sommeil peut atteindre jusqu'à 2 heures entre 12 et 20 ans, alors que les besoins physiologiques en sommeil ne diminuent pas, bien au contraire. Spontanément, les adolescents vont dormir environ 9 heures, alors que la durée moyenne se situe plutôt vers 7-8 heures chez l'adulte.

● *Insuffisance de sommeil à l'adolescence : nuits debout, jours couché !*

En période scolaire, l'adolescent aggrave progressivement sa dette de sommeil la semaine et cherche à récupérer lors des vacances ou des week-ends par des grasses matinées. En diminuant la pression de sommeil le soir, ces réveils tardifs participent au décalage vespéral de l'heure de coucher et à la pérennisation de cette dette de sommeil (fig. 1). Ce phénomène de réduction de temps de sommeil chez les jeunes occidentaux ne

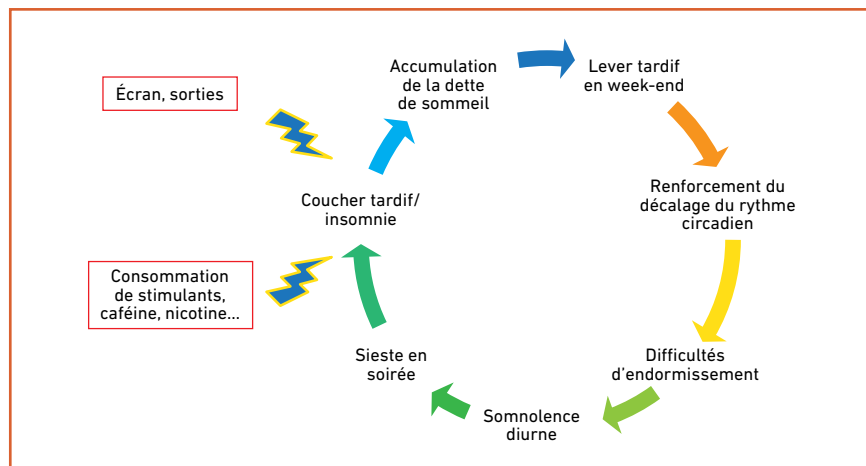


Fig. 1 : Cercle vicieux de la réduction du temps de sommeil chez les adolescents [9].

cesse de s'amplifier et on estime qu'actuellement, un cinquième à un quart des adolescents présenterait un déficit de sommeil majeur, avec un temps de sommeil total inférieur à 6 heures les jours de semaine [8].

● *Le sommeil, mon meilleur ennemi !*

Les conséquences des perturbations du sommeil chez les adolescents sont multiples :

>>> **Baisse de la vigilance :** la somnolence diurne excessive, liée à la réduction chronique du temps de sommeil chez l'adolescent, se manifeste par une diminution des performances et/ou un absentéisme scolaire, une altération de l'humeur (irritabilité, colères fréquentes, impulsivité, tendance aux conflits), des envies de bouger sans cesse ou une hyperactivité et un manque de lucidité vis-à-vis des actes commis (prises de risque inconsidérées, comportements à risque, augmentation des accidents de la voie publique...) [10]. Elle peut également s'accompagner d'une consommation de stimulants en fin de journée voire d'abus de substances (café, boissons énergisantes, alcool, tabac...).

>>> **Impact sur les fonctions cognitives et conséquences scolaires :** le sommeil joue un rôle fondamental dans les pro-

cessus d'apprentissage, de mémorisation et de plasticité neuronale. Un manque de sommeil peut entraîner des troubles de la concentration et des difficultés à élaborer des projets. Il peut également altérer le processus d'acquisition des informations, de mémorisation et de restitution de celles-ci [11]. Ainsi, le manque de sommeil impacte négativement les résultats scolaires par la somnolence diurne excessive qu'il entraîne [12] et la baisse des performances psychomotrices et cognitives. Heureusement, cet effet semble réversible avec une bonne hygiène de sommeil et disparaître lorsque l'adolescent peut dormir suffisamment, avec des horaires compatibles avec son activité.

>>> **Conséquences métaboliques :** la réduction du temps de sommeil s'accompagne d'une augmentation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. On retrouve également une hypercholestérolémie, une augmentation du taux de cortisol vespéral, ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline.

>>> **Conséquences psychologiques :** le manque de sommeil impacte les circuits cérébraux générant et régulant les émotions (cortex préfrontal, amygdale...), entraînant un moins bon contrôle émotionnel voire une plus grande labilité de l'humeur chez les adolescents [13]. Il

s'accompagne également d'une diminution des affects positifs et d'une augmentation des symptômes anxiodépressifs, et ce dès un temps de sommeil total inférieur à 7 heures [14]. Enfin, chez certains jeunes (et surtout chez les enfants), le manque de sommeil se manifeste par un tableau *TDAH-like*, soit un ensemble de symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention mimant le TDAH et pouvant fausser le diagnostic.

Troubles du sommeil chez l'adolescent TDAH

1. Spécificités des troubles du sommeil dans la population TDAH

Lorsqu'on interroge les adolescents TDAH sur leur sommeil, on retrouve davantage de perturbations subjectives du sommeil que chez leurs pairs : plus de difficultés d'endormissement et à se lever le matin, plus de somniloquies et de somnolence diurne et un sommeil plus agité. Les retours des parents vont également dans ce sens avec davantage de troubles du sommeil rapportés chez ceux dont l'enfant présente un TDAH [15]. Or, il est intéressant de constater que ces différences s'équilibrent dès lors qu'on traite les troubles attentionnels et les comorbidités anxieuses [16]. Les résultats des études objectives sur le sommeil des adolescents TDAH sont hétérogènes mais tendent à montrer qu'ils ont plus fréquemment que les autres un manque de sommeil, avec un temps de sommeil par nuit plus court (veille plus tardive le soir) et davantage de somnolence en journée [17].

2. Implication des perturbations du sommeil chez l'adolescent TDAH

Le sommeil impacte les circuits cérébraux qui sous-tendent les fonctions exécutives, la régulation émotionnelle et les capacités d'apprentissages, processus qui sont déjà altérés dans le TDAH. Ainsi, les adolescents TDAH sont particulièrement vulnérables aux perturbations de leur sommeil :

- majoration des difficultés attentionnelles et exécutives (déficit en planification, flexibilité mentale) préexistantes chez eux [18], impact sur les performances scolaires ;
- majoration de la labilité émotionnelle, de l'irritabilité, des conduites impulsives (dont les comportements d'opposition) et du risque de survenue de troubles anxio-dépressifs, par ses effets délétères sur la régulation thymique [19] ;
- majoration des difficultés relationnelles avec leurs pairs et des conflits familiaux, moins bonne évaluation des dangers avec plus de prises de risque (consommation de substances, conduite automobile imprudente...).

On observe également une influence réciproque négative entre comorbidités du TDAH et perturbations du sommeil : la présence de comorbidités anxieuses, dépressives ou comportementales chez les adolescents TDAH majorent le risque de survenue de troubles du sommeil. À l'inverse, la persistance de troubles du sommeil chez l'adolescent TDAH est un facteur de risque de développer des comorbidités du fait des répercussions sur la qualité de vie de ces jeunes.

Enfin, le traitement médicamenteux du TDAH peut interférer sur le sommeil des adolescents TDAH. Le méthylphénidate (MPH), substance appartenant à la classe des psychostimulants, est le traitement de référence en France pour le TDAH et l'unique traitement disponible en pratique clinique. On sait que, par leur action sympathicomimétique, les stimulants favorisent la vigilance chez la plupart des individus, d'où leur utilisation dans le traitement de la narcolepsie par exemple. Les troubles du sommeil sont, par ailleurs, notés comme l'un des principaux effets indésirables de ce traitement. Cependant, l'impact sur le sommeil du MPH dans le TDAH est variable d'un patient à l'autre et reste controversé : certaines études retrouvent un sur-risque de retard à l'endormissement ou une diminution du temps de sommeil total par exemple, d'autres, au contraire,

retrouvent une différence minime voire inexistante entre les sujets TDAH traités et non traités [20]. Il semblerait néanmoins qu'il existe un effet dose, avec plus de risque de retard à l'endormissement à mesure qu'on augmente la posologie de MPH. À noter que certains auteurs ont décrit un effet paradoxalement positif des psychostimulants sur le sommeil. Il semblerait que l'apaisement des symptômes et donc du patient par la prise du traitement la journée favorise l'endormissement et améliore le sommeil le soir.

En pratique : évaluation et prise en charge des troubles du sommeil chez l'adolescent TDAH

1. Évaluer les troubles du sommeil dès l'évocation du diagnostic de TDAH

La question du sommeil doit faire partie de l'entretien avec nos jeunes patients TDAH afin d'évaluer leur rythme et leurs habitudes de sommeil, et la façon dont ils perçoivent la qualité de celui-ci. Afin d'obtenir des informations fiables, il est important d'évoquer cette question de façon empathique [21]. L'interrogatoire recherchera ainsi des signes en faveur de perturbations du sommeil (comme une somnolence en journée, un retard à l'endormissement ou des réveils nocturnes) voire même d'un trouble primaire du sommeil, qui nécessitera alors un avis spécialisé (paresthésies nocturnes dans le cadre d'un syndrome des jambes sans repos, sensations d'étouffement et sueurs nocturnes dans le cadre d'un trouble restrictif du sommeil...). Le clinicien recherchera également des comportements et des habitudes de vie pouvant perturber le sommeil (consommation de toxiques, automédication, utilisation des écrans...), ainsi que des comorbidités pouvant l'influer (trouble anxieux ou dépressif par exemple).

Il existe des outils d'évaluations simples du sommeil, utilisables en pratique clinique, tels que le questionnaire SDSC ou,

I L'année pédiatrique

en français, l'«Échelle de dépistage des troubles du sommeil de l'enfant de 6 à 16 ans» de Putoix ou encore le questionnaire de Pittsburgh. L'échelle Epworth est également intéressante car elle évalue de façon rapide et spécifique la somnolence diurne. Dans un deuxième temps, faire remplir un agenda de sommeil par le patient apporte des informations précieuses sur son rythme veille-sommeil, ses habitudes et certaines perturbations du sommeil (réveils nocturnes, insomnies...).

Dans les situations où une recherche étiologique est indiquée, on pourra proposer au patient une consultation spécialisée de sommeil, qui évaluera l'intérêt ou non d'examen complémentaires comme la réalisation d'une polysomnographie. De façon prudente, si un trouble primaire du sommeil est diagnostiqué, il doit être pris en charge avant de confirmer ou d'infirmier un diagnostic de TDAH.

2. Intégrer la question du sommeil dans la prise en charge globale du TDAH

Plusieurs mesures peuvent être proposées à ces jeunes. Elles seront à adapter à chacun, en fonction de la conscience qu'ils ont de leur trouble du sommeil, de leur demande de soin et de leur motivation.

>>> Éducation et mesures d'hygiène de vie et de sommeil

Promouvoir une bonne hygiène de vie et de sommeil est l'intervention de première ligne recommandée dans la prise en charge des troubles du sommeil, chez les patients traités ou non par psychostimulants [22]. Dans une démarche d'éducation du patient et afin d'améliorer l'adhésion, il est important d'expliquer à ces jeunes quelques bases physiologiques sur le sommeil, comme par exemple le besoin physiologique de sommeil à leur âge, l'impact du manque de sommeil sur leur fonctionnement et les comportements qui peuvent altérer la qualité de leur sommeil (stimulants, écrans...) [21]. Les règles d'hygiène que l'on peut proposer à ces jeunes patients

ne diffèrent d'ailleurs pas de celles proposées aux adolescents au développement typique (**tableau I**).

>>> Adaptation du traitement psychostimulant

Le traitement psychostimulant (MPH) peut entraîner des troubles du sommeil, dont le plus fréquent est l'insomnie d'endormissement. Des recommandations existent afin de limiter les troubles du sommeil induits par ce traitement (**tableau II**).

>>> Chronothérapie ou resynchronisation du rythme veille-sommeil

Il s'agit d'une intervention de type comportemental dont le but est de retrouver

un rythme de sommeil adapté au besoin du patient, sur des horaires compatibles avec ses activités (scolaires essentiellement). Elle associe la mise en place de règles d'hygiène de sommeil et un décalage progressif des horaires de sommeil. Dans le cadre d'un retard de phase, l'heure de lever sera fixe et l'heure de coucher sera progressivement avancée de 5 à 15 minutes par paliers de quelques jours, jusqu'à atteindre l'objectif d'heure de coucher souhaité.

Cette technique a montré un impact positif durable sur la symptomatologie du TDAH chez l'enfant [24]. Dans ce processus, il est important d'accompagner l'adolescent et de le faire participer activement au plan de soin en établissant un «contrat» avec lui.

• S'exposer à la lumière du jour le matin
• Éviter les excitants en fin de journée (caféine, alcool, nicotine, boissons énergisantes...)
• Pratiquer un sport, mais jamais avant le coucher
• Éviter les siestes tardives et/ou longues
• Conserver un rythme de sommeil régulier (horaires de coucher et de lever réguliers)
• Respecter un temps de sommeil adapté à l'âge (soit 8 à 9 heures chez l'adolescent) et au chronotype
• Favoriser un environnement propice au sommeil et à la relaxation avant le coucher. Cela implique d'adapter les facteurs environnementaux : lumière, bruit, température, mobilier... Et d'éviter tout écran dans la chambre (télévision, ordinateur, tablette, téléphone portable...)
• Établir un rituel de coucher et des activités relaxantes avant le coucher
• Réserver le lit à l'activité de sommeil

Tableau I : Règles d'hygiène de sommeil à proposer en entretien.

• Surveiller : on peut s'attendre à une atténuation de l'insomnie secondaire aux psychostimulants après un à deux mois de traitement
• Évaluer si un arrêt de traitement est envisageable (balance bénéfique/risque)
• Ajouter une petite dose de MPH à libération immédiate en fin de journée en cas d'effet rebond du traitement (vers 17 h)
• Diminuer la dose de psychostimulant ou changer de classe de psychostimulant ou de formulation (libération prolongée vs libération immédiate)
• Discuter la substitution vs un traitement non stimulant comme l'atomoxétine (en autorisation temporaire d'utilisation en France)

Tableau II : Propositions d'adaptation du traitement psychostimulant [23]. MPH : méthylphénidate.

>>> Luminothérapie

La lumière est le synchronisateur le plus puissant du rythme circadien, avec pour conséquence une inhibition de la sécrétion de mélatonine la journée. La luminothérapie permet ainsi de mimer la lumière du jour et son effet sur l'organisme. Une exposition matinale à la lampe de luminothérapie (20 à 40 minutes à proximité d'une lampe de 10000 lux) aura pour effet d'avancer le cycle veille-sommeil (et donc l'heure d'endormissement) et ainsi de diminuer le retard à l'endormissement. D'autre part, la luminothérapie a montré une amélioration significative du comportement et des symptômes d'inattention et d'hyperactivité chez les adultes TDAH, et ce dès deux semaines d'exposition quotidienne (avec un effet néanmoins uniquement suspensif) [25].

>>> Intérêt de la mélatonine

Cette intervention de 2^{de} ligne est indiquée dans les cas de retard à l'endormissement. Plusieurs études évaluant l'efficacité de la mélatonine chez les enfants et les adolescents TDAH ont montré une diminution significative du délai d'endormissement [22], sans dépendance ni effet indésirable (*tableau III*).

3. Réévaluation régulière du sommeil des patients TDAH

Il est important que le sommeil fasse partie du suivi des patients TDAH d'autant plus que les psychostimulants, qui leur sont souvent prescrits, peuvent l'impacter. De même, les prises en charge spécifiques autour du sommeil doivent être réévaluées régulièrement (ainsi que l'observance) et réadaptées si besoin (*fig. 2*).

■ Conclusion

Les troubles du sommeil peuvent compliquer la prise en charge des adolescents TDAH mais les traiter peut, réciproque-

ment, améliorer les manifestations du TDAH, qu'elles soient cognitives ou comportementales. Améliorer le sommeil permet également de diminuer le recours aux psychostimulants chez ces jeunes ou, du moins, éviter une escalade thérapeutique inutile et potentiellement iatrogène.

Les troubles du sommeil doivent ainsi faire partie de l'évaluation clinique des

patients TDAH, que ce soit lors du diagnostic ou des réévaluations ultérieures. Des outils simples sont à disposition du clinicien pour débrouiller ces troubles et orienter si besoin le patient vers des investigations plus poussées.

La prise en charge des troubles du sommeil est une piste thérapeutique à ne pas négliger dans l'accompagnement global de l'adolescent avec TDAH, d'autant

Pas de contre-indication à la prescription, pas ou peu d'interactions médicamenteuses.

Modalité de prescription :

- Posologie initiale de 2 mg le soir, que l'on peut augmenter à 3-5 mg en cas d'inefficacité, à prendre 30 à 60 minutes avant l'heure de coucher.
- En cure de 2-4 semaines voire prescrite à plus long terme, elle permet de resynchroniser le sommeil. L'efficacité est encore plus marquée lorsqu'elle est associée aux règles d'hygiène.
- Elle peut être prescrite :
 - sous forme à libération immédiate en préparation magistrale;
 - sous forme à libération prolongée (avec AMM pour les enfants de 2 à 18 ans atteints d'un trouble du spectre de l'autisme ou du syndrome de Smith-Magenis).

Tableau III : Focus sur la prescription de mélatonine en pédiatrie. AMM : autorisation de mise sur le marché.

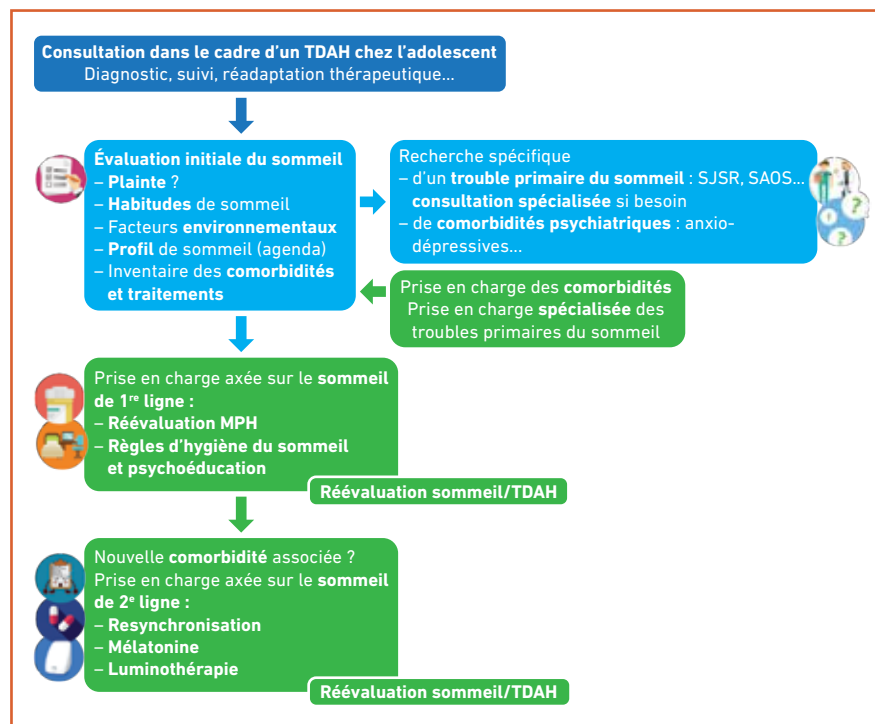


Fig. 2 : Proposition d'un algorithme d'évaluation et de prise en charge des troubles du sommeil chez l'adolescent TDAH [9]. MPH : méthylphénidate; SJSR : syndrome des jambes sans repos; SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

L'année pédiatrique

plus qu'elle est simple, efficace, peu coûteuse et qu'elle montre un bénéfice réel, à condition que l'adolescent joue le jeu et se montre motivé. Axer les soins sur la restauration d'un sommeil adapté pourrait également être une alternative thérapeutique privilégiée dans les cas où le traitement médicamenteux par méthylphénidate est inefficace ou mal toléré. Enfin, s'intéresser au sommeil de l'adolescent permet d'anticiper l'impact du TDAH chez l'adulte, car le TDAH ne s'arrête pas à la sortie de l'école ni à la fin de l'adolescence [26]...

BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA; 2013.
- CORKUM P, TANNOCK R, MOLDOFSKY H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998;37:637-646.
- BARCLAY NL, GREGORY AM. Sleep in childhood and adolescence: age-specific sleep characteristics, common sleep disturbances and associated difficulties. *Curr Top Behav Neurosci*, 2014;16:337-365.
- GODBOUT R, MARTELLO E, HUÏNH C. Le sommeil et les adolescents. *Rev Quebec Psychol*, 2010;31:133-148.
- MUNEZAWA T, KANEITA Y, OSAKI Y *et al*. The association between use of mobile phones after lights out and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide cross-sectional survey. *Sleep*, 2011;34:1013-1020.
- SIMONDS JF, PARRAGA H. Prevalence of sleep disorders and sleep behaviors in children and adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1982;21:383-388.
- CROWLEY SJ, WOLFSON AR, TAROKH L *et al*. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc*, 2018;67:55-65.
- GIODANELLA JP. La somnolence des adolescents. Kantar TNS, 2013. Disponible sur: www.tns-sofres.com/publications/la-somnolence-des-adolescents
- ROCHE D, NICOLAS A. *Troubles du rythme veille-sommeil chez l'adolescent TDAH : revue de la littérature et orientations thérapeutiques*. 2018.
- MILLMAN RP, Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults, AAP Committee on Adolescence. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*, 2005;115:1774-1786.
- KOPASZ M, LOESSL B, HORNYAK M *et al*. Sleep and memory in healthy children and adolescents - a critical review. *Sleep Med Rev*, 2010;14:167-177.
- WOLFSON AR, CARSKADON MA. Understanding adolescent's sleep patterns and school performance: a critical appraisal. *Sleep Med Rev*, 2003;7:491-506.
- DAHL RE, LEWIN DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. *J Adolesc Health*, 2002;31:175-184.
- TALBOT LS, MCGLINCHAY EL, KAPLAN KA *et al*. Sleep deprivation in adolescents and adults: Changes in affect. *Emotion*, 2010;10:831-841.
- LANGBERG JM, MOLITOR SJ, ODDO LE *et al*. Prevalence, patterns, and predictors of sleep problems and daytime sleepiness in young adolescents with ADHD. *J Atten Disord*, 2020;24:509-523.
- MICK E, BIEDERMAN J, JETTON J *et al*. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000;10:223-231.
- BECKER SP, LANGBERG JM, EADEH HM *et al*. Sleep and daytime sleepiness in adolescents with and without ADHD: differences across ratings, daily diary, and actigraphy. *J Child Psychol Psychiatry*, 2019;60:1021-1031.
- FISHER BC, GARGES DM, YOON SYR *et al*. Sex differences and the interaction of age and sleep issues in neuropsychological testing performance across the lifespan in an ADD/ADHD sample from the years 1989 to 2009. *Psychol Rep*, 2014;114:404-438.
- SOBANSKI E, BANASCHEWSKI T, ASHERSON P *et al*. Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*, 2010;51:915-923.
- STEIN MA, WEISS M, HLAVATY L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics*, 2012;9:509-517.
- NICOLAS A. *Éducation au sommeil chez les adolescents*. 10 mars 2009.
- CORTESE S, BROWN TE, CORKUM P *et al*. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013;52:784-796.
- CORTESE S, HOLTSMANN M, BANASCHEWSKI T *et al*. Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 2013;54:227-246.
- HISCOCK H, SCIBERRAS E, MENSAR F *et al*. Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomised controlled trial. *BMJ*, 2015;350:h68.
- FARGASON RE, FOBIAN AD, HABLITZ LM *et al*. Correcting delayed circadian phase with bright light therapy predicts improvement in ADHD symptoms: A pilot study. *J Psychiatr Res*, 2017;91:105-110.
- REVOL O. *On se calme !* J.-C. Lattès. 2016.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue, pneumologue, pédiatre,
TOULOUSE.

L'année 2020 a été marquée par de nombreuses acquisitions qui, pour certaines, soulèvent presque autant d'interrogations. Elles portent d'abord sur les allergies alimentaires et, par voie de conséquence, l'alimentation du nourrisson et l'immunothérapie par voie orale, ainsi que l'anaphylaxie, la dermatite atopique (DA) et l'asthme. Cette revue, basée sur les choix de l'auteur, ne peut prétendre à l'exhaustivité. Elle se termine par quelques notes, courtes pour la plupart.

Prévention des allergies alimentaires : l'exemple de l'arachide

La plupart des auteurs reconnaissent désormais que les régimes restrictifs pendant la grossesse et l'allaitement ne diminuent pas l'incidence des allergies alimentaires (AA). Pourtant, naguère, ces études ont été nombreuses et une certaine efficacité leur avait même été reconnue. Pour ne citer qu'une d'entre elles, celle de Zeiger *et al.* [1], publiée en 1992, était une étude prospective qui associait des mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement (ou à défaut privilégiait les hydrolysats de caséine), et retardait la diversification alimentaire. Les auteurs observaient une nette réduction de la dermatite atopique (DA) à l'âge de 1,5 an, tandis que la prévalence des AA était de 4 % dans le groupe

“prévention” contre 16 % dans le groupe “témoin”.

Mais, ayant suivi depuis plus d'une dizaine d'années les résultats successifs de l'étude LEAP (*Learning About Peanut Allergy*), les allergologues furent d'abord étonnés d'apprendre, en 2008, que la prévalence de l'AA à l'arachide était de 1,85 % chez les enfants juifs vivant au Royaume-Uni et de seulement 0,17 % chez ceux vivant en Israël, soit 11 fois inférieure [2] ! Cette différence considérable s'expliquait par le fait qu'au Royaume-Uni, on préconisait une introduction très différée de l'arachide alors qu'en Israël, selon une habitude culturelle, l'arachide était introduite très précocement dans les biberons sous forme de bouillies.

Ultérieurement, Du Toit *et al.* [3] confirmaient que l'introduction précoce de protéines d'arachide entre les âges de 4 et 11 mois était associée à une réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'AA à l'œuf. Ainsi, chez 530 nourrissons, la prévalence à l'âge de 5 ans de l'AA à l'arachide était beaucoup plus élevée (13,7 %) dans le groupe “éviction de l'arachide” contre 1,9 % dans le groupe “consommation précoce d'arachide”, soit une différence statistiquement très significative ($p < 0,001$). Rappelons que les auteurs avaient identifié les enfants

à risque d'AA à l'arachide comme étant les nourrissons atteints à la fois d'eczéma sévère et d'AA à l'œuf.

En substance, la physiopathologie de l'AA à l'arachide (**fig. 1**) fait intervenir, au moins, un double mécanisme :

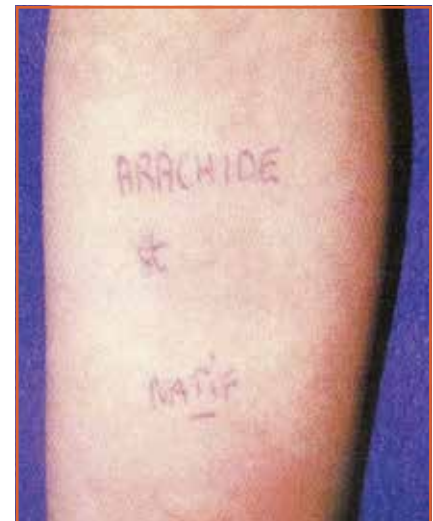


Fig. 1 : Prick tests positifs à l'arachide (arachide fraîche, solution allergénique commerciale).

I L'année pédiatrique

– l'exposition cutanée conduit au développement d'une sensibilisation puis d'une AA *via* la rupture de la fonction barrière de la peau ;
– au contraire, l'exposition orale est promotrice d'une tolérance alimentaire.

Peut-on appliquer les résultats de l'étude LEAP à tous les aliments et à tous les nourrissons ?

Les allergologues ont abandonné les recommandations anciennes [4] qui prônaient l'allaitement au sein exclusif pouvant aller jusqu'à 9 (ou même 12) mois puis une introduction des aliments¹ après l'âge de 6 mois de façon très progressive². Certains auteurs allaient même plus loin en proposant l'introduction très différée, après 10-12 mois, des aliments considérés comme "très allergisants" tels que l'œuf, le poisson, les fruits de mer, le céleri³... Toutefois, d'autres auteurs n'étaient pas du même avis, considérant que ces études comportaient des biais et pâtissaient de l'absence de groupes témoins [5, 6].

Prenant à contrepied les anciennes préconisations, ces données nouvelles ont conduit les allergologues à se poser la question : pourquoi ce qui marche avec l'arachide ne marcherait pas avec les autres aliments ? C'est d'ailleurs ce que pourrait suggérer le titre de l'article de Perkin *et al.* [7] : "Food allergy prevention: more than peanut". Et l'on est revenu aux habitudes des années 1970-1980 où beaucoup de pédiatres préconisaient une diversification précoce,

autour de 4-5 mois... C'est la si fréquente "loi du balancier" [8].

À la question posée ci-dessus, il apparaît que la réponse est probablement "non". Observons, par exemple, que ce qui marche pour l'arachide ne marche pas pour le sésame (fig. 2). En effet, en Israël, l'habitude alimentaire culturelle, donc très répandue, d'introduire très tôt l'arachide dans les biberons des nourrissons est associée à une induction de tolérance alimentaire à l'arachide [2, 3]. Mais cela n'est pas le cas pour le sésame qui, également de façon très culturelle, est introduit de façon précoce dans l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants au Moyen-Orient, qu'il s'agisse d'Israël ou de la plupart des autres pays de la région. En effet, l'introduction du sésame est souvent précoce sous forme de tahina⁴ et, justement, les enfants qui développent des réactions anaphylactiques sévères au sésame sont généralement très jeunes, âgés de moins de 12 mois.

Ainsi, dans une série de référence portant sur 23 patients (ratio homme/femme : 14/9) atteints d'AA IgE-dépendante au sésame [9], la moyenne d'âge d'appari-

tion des premiers symptômes était de 11,7 mois. Si les principaux symptômes étaient l'urticaire et/ou l'angio-œdème (60 % des cas), une anaphylaxie était observée chez 7 nourrissons (30 %). De même, dans la série plus importante de Cohen *et al.* [10], parmi 45 patients suivis pendant 6,7 ans et ayant développé une réaction allergique à des aliments contenant du sésame, 76 % d'entre eux avaient développé des symptômes vers l'âge de 2 ans et la moyenne de l'âge d'apparition des premiers symptômes était de 1 an !

La question s'est alors posée de savoir si l'on pouvait introduire précocement plusieurs aliments usuels, comme cela est possible pour l'arachide. C'était le but de l'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) au cours de laquelle 1 303 nourrissons âgés de 3 mois, exclusivement nourris au sein, furent randomisés de façon à recevoir 6 aliments usuels (arachide, œuf cuit, lait de vache, sésame, poissons blancs, blé, groupe "introduction précoce") ou bénéficier d'une diversification après l'âge de 6 mois selon les recommandations habituelles du Royaume-Uni (groupe "introduction standard"). L'objectif principal était de préciser la fréquence aux âges de 1 et 3 ans des AA à un ou plusieurs des 6 aliments introduits précocement [11, 12].

Dans l'analyse en intention de traiter, une AA à un ou plusieurs de ces 6 aliments est apparue chez 42 des 595 participants (7,1 %) du groupe "introduction standard" et chez 37 des 567 (5,6 %) du groupe "introduction précoce" ($p = 0,32$), soit un résultat non significatif.



Fig. 2 : Graines de sésame.

¹ L'introduction des aliments dans le régime d'un nourrisson qui, idéalement, doit être allaité au sein pendant au moins 6 mois s'appelle la "diversification alimentaire" ou "introduction des aliments solides". En 2016, on dénombrait 68,1 % de nourrissons alimentés au sein, contre 66 % en 2013. www.lllfrance.org/vous-informer/actualites/1825-les-derniers-chiffres-de-l-allaitement-en-france (consulté le 11 septembre 2020).

² Ferguson et Horwood avaient effectué pendant 10 ans une étude prospective comparant la fréquence de la DA à différents âges de l'enfance selon le nombre d'aliments solides introduits avant l'âge de 4 mois. À l'âge de 2 ans, le pourcentage de DA passait de 13,7 % si pas de diversification précoce, à 17 % si 1 à 3 aliments solides introduits avant 4 mois et à 17 % si plus de 4 aliments solides introduits avant 4 mois ($p < 0,05$). De plus, la prévalence cumulée de la DA depuis la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans passait de 5,4 % si pas de diversification précoce, à 7,5 % si 1 à 3 aliments solides introduits avant 4 mois et à 12,7 % si plus de 4 aliments solides introduits avant 4 mois ($p < 0,05$).

³ Si certains aliments sont considérés comme plus souvent responsables que d'autres d'allergies alimentaires (arachide, sésame, œufs, fruits de mer), tous peuvent être en réalité allergisants.

⁴ Le tahina (théhina, tahini ou tahiné) est une crème de sésame préparée à partir de graines de sésame broyées avec un peu d'eau jusqu'à l'obtention d'une pâte lisse.

Dans l'analyse per-protocole, la fréquence de l'AA était significativement plus faible dans le groupe "introduction précoce" que dans le groupe "introduction standard" avec 2,4 contre 7,3 % d'AA ($p = 0,01$). De plus, les AA à l'arachide (0 contre 2,5 %, $p = 0,003$) et aux œufs (1,4 contre 5,5 %, $p = 0,009$) étaient moins fréquentes dans le groupe "introduction précoce", résultat en faveur d'une induction de tolérance orale à ces deux aliments. En revanche, aucun effet préventif n'était observé pour le lait, le sésame, le poisson ou le blé [10]. Dans cette étude, le comportement de chaque aliment n'était pas identique vis-à-vis du processus d'induction d'une tolérance alimentaire !

Dans la littérature, il existe plusieurs exemples de résultats discordants sur cette question. Par exemple, si l'étude EAT ne montre pas d'induction de tolérance pour l'introduction précoce du poisson, plusieurs études montrent en revanche que l'introduction précoce de poisson réduit non seulement la fréquence de l'AA au poisson [13], mais aussi la plupart des autres symptômes de l'atopie [13, 14]. D'autres études mettent l'accent sur certains facteurs comme la consommation d'autres aliments (yaourts, pain, céréales, viandes) [15] et même de fromages [16]. Pour interpréter ces nouvelles données, il faudrait tenir compte des expositions microbiennes, de la taille de la famille, du mode de vie, des données environnementales, etc.

En substance, la consommation de 2 g par semaine de protéines d'arachide ou de blanc d'œuf est associée à une prévalence significativement plus faible des AA à ces allergènes qu'une consommation moindre. Comme le soulignent les revues de la littérature de Perkin *et al.* [7], il n'existe pas de consensus pour affirmer que les mécanismes d'induction de la tolérance alimentaire sont les mêmes pour tous les aliments, ce qui est logique au vu des doses, des formes d'administration et des susceptibilités individuelles, entre autres paramètres possibles !

Si le NIAID (*National Institutes of Allergy and Infectious Diseases*) recommande que "les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf bénéficient d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après une évaluation par un allergologue entraîné", en revanche, "chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré, l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste" [17].

Mais certains allergologues se posent la question d'une prévention primaire par consommation précoce d'arachide, ainsi que de plusieurs aliments. En d'autres termes, doit-on encourager de façon systématique une introduction précoce des aliments solides ? C'est-à-dire revenir à des conceptions très anciennes, ce qui ne signifie pas erronées.

Il faut enfin souscrire sans réserve à l'opinion de Bidat et Benoist [18] : "La diversification doit être précoce, sans restrictions, même pour les aliments à risque (allergique), en respectant les habitudes culturelles. Il ne faudrait pas retomber dans les excès des anciennes préconisations empiriques... qui étaient néfastes. Le respect des habitudes culturelles est capital. En France, une diversification précoce entre les âges de 4 et 6 mois est souhaitable, avec introduction des aliments à risque, si ceux-ci sont consommés par la famille, après enquête allergologique chez les enfants à risque. Ces mesures ne sont pas généralisables à d'autres populations."

Quelle est la gestion optimale d'une allergie à l'arachide ?

La réponse "immédiate" que l'on pourrait être enclin à donner serait qu'il n'existe pas de gestion optimale de l'AA à l'arachide et qu'il faut adapter cette gestion à chaque enfant/famille.

L'induction de tolérance orale (ITO), réalisée dans un centre spécialisé, est une option du traitement des enfants

atteints d'AA à l'arachide. André-Gomez *et al.* [19] viennent de rapporter une étude observationnelle prospective dite "en vie réelle" portant sur 3 centres (Reims, Namur, Lyon), totalisant 357 enfants âgés de 4 à 7 ans parmi lesquels 264 enfants ont atteint la dose d'entretien de 500 mg d'arachide et 95 autres enfants la dose de 300 mg, cela en 12 à 18 mois, en utilisant soit des produits du commerce contenant de l'arachide, soit de l'arachide "nature". L'objectif principal de cette étude était la description des effets indésirables (EI) et l'objectif secondaire la recherche des facteurs de risque d'EI. Les signes classiques d'une "efficacité biologique" de l'ITO ont été observés avec présence d'IgG4 anti-arachide et augmentation du rapport IgG4/IgE.

Un enfant sur deux a présenté des EI (49,3 %). Parmi eux, 148 ont développé une anaphylaxie, 102 sur 357 patients en hospitalisation de jour (HJ) et 46 en dehors de l'HJ [19]. La lecture attentive des résultats montre que le total des anaphylaxies survenues en HJ et hors HJ était de 9 anaphylaxies de grade 4, 44 de grade 3, 45 de grade 2 et 24 de grade 1. Dans l'ensemble, 74 enfants (20,7 %) ont eu besoin d'une injection d'adrénaline, le plus souvent en HJ (84 %). Les autres effets secondaires étaient digestifs tels que des douleurs abdominales récidivantes (10 cas) et une œsophagite à éosinophiles (3 cas). Le stress, un dégoût ou une lassitude sont survenus chez 53 patients, responsables de 49 abandons. Mais, toutes causes confondues, parmi les 357 patients, le nombre des abandons a été de 95 (27,5 %). La population des enfants avec EI n'était pas différente de celle des enfants sans EI en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et les comorbidités. Les données cliniques prédictives d'EI étaient la taille de la réaction cutanée au *prick test* à l'arachide et la présence d'un asthme, en particulier au cours de la phase de maintenance. Au plan biologique, une IgE réactivité vis-à-vis de r Ara h1, r Ara h2 et r Ara h3 était plus

I L'année pédiatrique

élevée dans le groupe avec EI que dans le groupe sans EI.

Un encadrement étroit des patients et de leur famille par les spécialistes hospitaliers est indispensable. Les auteurs souhaitent la réalisation d'études encore plus larges en vie réelle et insistent sur le fait que la décision d'entreprendre une ITO sous-entend une décision partagée, c'est-à-dire un consentement éclairé. Notons enfin qu'un comité consultatif de la FDA (*Food and Drug Administration*) a donné un avis favorable à ce protocole d'ITO à l'arachide dénommé AR101 et développé par Aimmune Therapeutics⁵.

Une revue récente de Vickery *et al.* [20] est consacrée aux traitements actuels et futurs de l'allergie à l'arachide.

L'ITO est efficace, en particulier dans une étude portant sur 554 patients âgés de 4 à 55 ans qui réagissaient à une dose de 100 mg d'arachide au cours du TPODA (test de provocation en double aveugle) : à l'issue d'une ITO avec une dose d'entretien de 300 mg, 67 % des patients pouvaient tolérer au moins 600 mg d'arachide au cours du TPODA contre seulement 4 % chez les témoins ($p < 0,0001$) [21]. L'immunothérapie par d'autres voies (sublinguale et épicutanée) est moins avancée et ses résultats sont inférieurs à ceux de l'ITO.

De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours mais, selon Vickery *et al.* [20], "*certaines d'entre elles seront dépassées quelques semaines après que ces lignes auront écrites*" ! Ces approches peuvent utiliser :

- des protéines modifiées de façon à être moins "allergisantes" et mieux tolérées (allergènes recombinants r Ara h1,

- r Ara h2 et r Ara h3 modifiés par la substitution d'acides aminés au niveau du site de fixation des IgE ou par substitution/addition d'hydroxyde d'alumine) ;
- l'association de probiotiques à l'ITO ;
- diverses "herbes chinoises" ;
- des vaccins à base d'ADN codant pour Ara h1 et h3 induisant une réponse préférentielle de type th1 (étude ASP0992) ;
- des traitements adjuvants par les anti-IgE ;
- des adjuvants (glucopyranose lipid A) de l'immunothérapie sublinguale (ITSL).

Pour certains patients, l'éviction stricte de l'arachide reste le seul moyen disponible. En dehors des rares patients sensibles à une dose infime d'arachide, pour lesquels un régime strict est conseillé, le rapport bénéfice/risque est en faveur de la prescription d'un régime adapté à la dose déclenchante [22].

En substance, il n'existe pas, actuellement, de gestion optimale de l'AA à l'arachide, mais les travaux se multiplient, ce qui suggère que l'ITO n'est pas le *gold standard* du traitement.

Extension de ces réflexions à l'immunothérapie orale aux aliments autres que l'arachide ?

La tendance globale des allergologues a été d'étendre les indications de l'ITO à de nombreux aliments : lait, œuf, blé, fruits, etc., mais est-ce une bonne idée ? Bidat et Benoist [23] mettent en garde avec justesse envers cette pratique généralisée : "*Encore à ses balbutiements, l'ITO est parfois présentée par les centres experts en allergie alimentaire comme une pratique régulière pour toutes les formes*

d'AA, y compris pour les aliments à risque comme l'arachide ou les fruits à coque, ce qui peut laisser croire que l'ITO peut être envisagée par tous les médecins ayant à gérer une AA". Et les auteurs s'expriment ainsi après avoir cité Pajno [24] dont la sentence introductive – "*Est modus in rebus*" (il faut de la mesure en toutes choses), Horace, *Sermones* I, 1, 106-107 –, alors qu'il est un des promoteurs de l'ITO, témoigne de son opinion réservée : identifier d'abord les aliments éligibles à l'ITO.

Bidat et Benoist [23] proposent alors quelques éléments de réflexion, parmi lesquels :

- se soucier uniquement de la qualité de vie des enfants et non de celle des parents ou de la satisfaction du médecin ;
- ne pas oublier que, pour le moment, des ITO se font sous la responsabilité des médecins qui les pratiquent, en dehors des recommandations, avec un risque légal potentiel en cas d'accident pour les médecins isolés qui les pratiquent en dehors des centres experts ;

- l'ITO à l'arachide est réalisable dans 79 % des cas parmi 270 patients suivis pendant 8,5 ans, mais au prix de 63 réactions anaphylactiques ayant nécessité l'injection d'adrénaline et de symptômes gastro-intestinaux chez 101 patients⁶ ;

- une pratique raisonnée de l'ITO ne concerne que certains patients, après détermination du phénotype et de l'endotype de leur AA ;

- l'ITO au lait cuit et à l'œuf cuit sont facilement réalisables mais sous couvert d'une surveillance prolongée comme pour toute ITO ;

- pour les autres aliments, tout dépend de la demande des patients ;

- au vu les recommandations actuelles, l'ITO est toujours sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, pour un patient bien informé [23, 25].

⁵ francais.medscape.com/voirarticle/3605316 (consulté le 12 septembre 2020).

⁶ Le résumé n'indique pas les informations données par Wasserman *et al.* [25] : "*À chaque parent et à chaque enfant, il est précisé que le traitement de l'allergie à l'arachide est l'éviction de l'arachide et l'apprentissage du traitement des réactions pouvant survenir suite à une prise accidentelle. Il est expliqué que l'ITO à l'arachide n'est pas recommandée dans les directives sur la prise en charge des allergies alimentaires. Les informations portent aussi sur le caractère non prouvé du traitement par ITO à l'arachide, l'expérience clinique limitée, l'incertitude des résultats à long terme (désensibilisation par rapport à tolérance), ainsi que sur le risque d'anaphylaxie et d'œsophagite à éosinophiles. Suite à ces données, un document de consentement éclairé est signé.*"

Pour mémoire, en partant du constat que plus de 30 % des individus atteints d'AA sont allergiques à plus d'un aliment, une étude de phase I basée sur des TPODA montrant une allergie à une dose cumulée de 182 mg d'arachide, d'autres noix d'arbres, de lait, d'œuf et même de sésame (!) a cherché à savoir si une ITO groupée à tous ces aliments était réalisable. Il y avait 40 patients, parmi lesquels 15 étaient uniquement allergiques à l'arachide et 25 multi-allergiques [26]. Il fallait plus de temps pour atteindre la dose d'entretien chez les multi-allergiques (plus de 4 mois en moyenne, $p < 0,0001$). La fréquence des EI était semblable dans les deux groupes (3,3 et 3,7 %).

Une "ITO multiple" est réalisable "dans des centres experts disposant d'un personnel entraîné". Observons que la majorité des allergologues estime que le seul traitement de l'allergie au sésame, presque toujours définitive, est basée sur une éviction stricte sous couvert d'adrénaline auto-injectable [26].

Fréquence de l'association d'une allergie au sésame et à d'autres noix d'arbres prouvée par les tests de provocation

L'arachide, les noix d'arbres (*nuts*) et les graines de sésame sont les trois aliments le plus souvent responsables de réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital. La prévalence des AA à l'arachide et aux *nuts* a augmenté de 1,4 à 2,1 % aux États-Unis et à 2,1 % au Royaume-Uni au cours des 30 dernières années (fig. 3).

La fréquence des réactions croisées était uniquement estimée sur des données rétrospectives, mais Brought *et al.* [27] viennent de publier une estimation basée sur des TPO. Il s'agit de la *Pronuts study*, portant sur 122 enfants âgés de 0 à 16 ans ayant une AA au moins à une noix d'arbres ou au sésame, qui ont bénéficié de TPO successifs aux autres fruits à



Fig. 3 : Allergie associée arachide + sésame.

coque. Globalement 60,7 % des enfants (74/122) avaient une AA à l'arachide, aux *nuts* et au sésame. Il existait des variations géographiques, l'AA à l'arachide étant plus fréquente à Londres, les AA à la pistache et à la noix de cajou plus fréquentes à Genève, les AA à la noisette et à la noix de pécan plus fréquentes à Valence (Espagne). Les enfants les plus âgés avaient le plus souvent des AA associées.

En général, l'attitude des allergologues est de conseiller une éviction de tous les fruits à coque chez un patient qui a une AA à une seule noix. Cette étude montre qu'il est utile de faire des TPO successifs pour savoir quels fruits peuvent être tolérés [27], mais il faut accepter une longue procédure.

Le syndrome d'activation mastocytaire : une nécessaire clarification

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAM) est un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Les symptômes associés au SAM peuvent être légers, modérés, graves ou même mortels [28].

Ce syndrome comporte trois principales situations :

- le SAM primaire, comprenant la mastocytose et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal ou SMMM (MMCAS pour *Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome*);
- le SAM secondaire;
- le SAM idiopathique.

Le marqueur le plus spécifique de l'activation mastocytaire est la tryptase, qui est augmentée si elle est supérieure à 11,4 ng/mL, mais il existe d'autres marqueurs comme les métabolites de l'histamine, de la prostaglandine D_2 et du leucotriène C_4 [28].

La définition du SAM repose sur 3 critères :

- des symptômes épisodiques multisystémiques compatibles avec l'activation des mastocytes;
- une réponse appropriée aux médicaments qui agissent contre l'activation des mastocytes;
- une augmentation d'un marqueur lié à l'activation des mastocytes (dans le sérum ou l'urine) au cours d'une période symptomatique par rapport aux valeurs de référence du patient [29].

Une élévation significative de la tryptase a été définie comme au moins une augmentation de 20 % et de plus de 2 ng/mL en valeur absolue par rapport à son taux sérique basal [30]. Ainsi, si le taux basal de tryptase était de 5 ng/mL, une augmentation à 10 ng/mL lors d'une réaction est évocatrice d'un SAM selon le calcul : $5 \text{ ng/mL} + 20 \% (1 \text{ ng/mL}) + 2 \text{ ng/mL (absolu)} = 8 \text{ ng/mL}$, donc chaque valeur supérieure à 8 ng/mL est considérée comme SAM.

Pour clarifier les éléments de ce syndrome complexe et en faciliter le diagnostic, Valent *et al.* [31] ont proposé un algorithme : le patient étant cliniquement stabilisé, le médecin examine les causes possibles et évalue les critères d'activation mastocytaire (AM). Lorsque les symptômes sont sévères et épi-

L'année pédiatrique

sodiques, la probabilité d'AM est assez élevée. Les critères de consensus du SAM sont ensuite appliqués pour confirmer l'implication d'une mastocytose cutanée. Les critères de SAM peuvent également être appliqués lorsque les symptômes sont moins sévères et/ou atypiques. Cependant, chez la plupart de ces patients, les critères de SAM ne sont pas remplis. Dans une étape suivante, la cause sous-jacente est examinée. À cette phase du bilan, il est important de dépister plusieurs troubles sous-jacents, en particulier la mastocytose et l'allergie. Pour la mastocytose, les critères sont des lésions cutanées typiques, un taux de tryptase sérique constamment élevé et la détection de KIT D816V dans les cellules sanguines périphériques. En fonction de la pathologie sous-jacente, le SAM est classé dans l'une des 3 situations évoquées ci-dessus : primaire (clonal), secondaire (le plus souvent à une allergie IgE-dépendante) et idiopathique. Chez les patients ayant un SAM clonal, le diagnostic final peut être une mastocytose cutanée ou un SAM monoclonal.

Pour faciliter le diagnostic de l'activation des mastocytes, les auteurs donnent deux tableaux (**tableaux I et II**). Ces discussions sont l'affaire de spécialistes, principalement des immunologistes, auxquels il faut se référer en cas de suspicion de SAM.

■ Brèves

1. L'introduction précoce entre 1 et 2 mois d'une préparation à base de lait de vache prévient l'APLV [32]

504 nourrissons ont été randomisés en 2 groupes : 242 ont ingéré au moins 10 mL d'une préparation (formule) au lait de vache (FLV), équivalent à 150 mg de protéines de lait de vache (PLV, groupe ingestion), et 249 n'en ont pas pris (groupe éviction). Le pourcentage d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), confirmée par TPO à l'âge de 6 mois, a été de 2/242 soit 0,8 % dans le premier groupe

Symptômes épisodiques aigus	Typiques d'AM	SAM probable
Urticaire	++	+
Flush	+	±
Prurit	+	±
Angio-œdème	+	+
Obstruction nasale	±	-
Prurit nasal	±	-
Wheezing	+	±
Œdème laryngé	±	±
Voix rauque	±	-
Céphalées	±	-
Syncope (hypotension)	±	++
Tachycardie	±	+
Douleurs abdominales	±	±
Diarrhée	±	±

Tableau I : Symptômes cliniques typiquement associés à une activation mastocytaire locale ou systémique (d'après [30], modifié).

Symptômes d'activation mastocytaire	Médiateurs chimiques pertinents
Instabilité vasculaire, hypotension Tachycardie, hypotension syncope, anaphylaxie	Histamine, LTC ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , VEGF, PAF, TNF-alpha
Augmentation de la perméabilité vasculaire Œdème de divers organes	Histamine, VEGF, LTC ₄ LTE ₄ , PAF
Céphalées et nausées	Histamine
Fièvre, frissons	TNF-alpha
Urticaire, prurit, flush	Histamine, VEGF
Sécrétion de mucus	Histamine, protéases, PGD ₂ , LTC ₄
Obstruction nasale, wheezing	Histamine
Hypersécrétion gastrique	Histamine
Douleurs et crampes abdominales	Histamine, LTC ₄ , PAF
Diarrhée	Histamine

Tableau II : Effets cliniques des médiateurs libérés au cours du syndrome d'activation mastocytaire (d'après [30], modifié). LT : leucotriènes ; PGD : prostaglandines ; PAF : platelet activating factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; TNF : tumor necrosis factor.

et de 17/249 soit 6,98 % dans le second ($p < 0,001$). Les enfants ont été encouragés ensuite à continuer l'alimentation au sein jusqu'à l'âge de 6 mois. L'ingestion quotidienne d'une FLV est de nature à prévenir l'APLV et cela n'interfère pas sur l'alimentation au sein.

2. Caractéristiques des réadmissions à l'hôpital pour les enfants atteints d'anaphylaxies par allergie alimentaire

Les enfants admis à l'hôpital pour anaphylaxies par allergie alimentaire (AAA) ont un risque élevé de mortalité et leurs réadmissions à l'hôpital sont associées à un risque accru de décès [33]. L'étude de Cheng *et al.* [34] montre que le taux des réadmissions hospitalières est rare, de 1,1 % au cours de l'année suivante. Les aliments étroitement associés à un risque de réadmission sont les graines et les diverses *nuts* [34]. Il est possible que cela soit lié au fait que le sésame ne figure pas sur la liste des aliments concernés par une obligation de mention sur l'étiquetage (*Food Allergen Labeling and Consumer Product Act*). Toutefois, la fréquence des réexpositions accidentelles au sésame (15,9 %) et à l'arachide (12,4 %) est la même, mais l'adrénaline est sous-utilisée au cours de l'AA au sésame [34]. Par ailleurs, la plus grande fréquence des réadmissions pendant les week-ends suggère un défaut d'informations des patients par les médecins, ainsi qu'un manque de vigilance des adolescents pendant cette période de la semaine.

3. GINA 2019 chez les enfants et les adolescents [35]

Par rapport à la précédente actualisation (2015), le GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2019 ne recommande plus les B2CA d'action rapide (salbutamol, terbutaline) pour soulager les symptômes. Il préconise qu'aux paliers 1 et 2, les enfants et les adolescents (ainsi que les adultes) reçoivent l'association fixe formotérol + budésonide à la demande, sans traitement de fond. Cette option est

supérieure aux B2CA seuls car la crise d'asthme (obstruction bronchique) repose à la fois sur un bronchospasme et sur une inflammation bronchique. Aux stades 3 à 5, l'association fixe corticoïde inhalé ([CI] budésonide) + for-

POINTS FORTS

- Les régimes restrictifs pendant la grossesse et l'allaitement ne diminuent pas l'incidence des AA.
- Les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf doivent bénéficier d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après une évaluation par un allergologue entraîné. En revanche, l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré.
- Les résultats de l'étude LEAP ne sont pas systématiquement applicables à tous les aliments et à tous les nourrissons.
- Une pratique raisonnée de l'ITO pour les divers aliments où elle est possible ne concerne que certains patients, après détermination du phénotype et de l'endotype de leur AA.
- Au vu des recommandations actuelles, l'ITO est toujours réalisée sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, pour un patient bien informé.
- Prouvée par les TPO, l'association d'une allergie au sésame, à l'arachide et à d'autres noix d'arbre est fréquente, surtout chez les enfants les plus âgés.
- Le SAM regroupe des pathologies caractérisées par des symptômes secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes actifs, les symptômes pouvant être légers, modérés, graves ou même mortels.
- L'introduction précoce, entre 1 et 2 mois, d'une préparation (formule) à base de lait de vache peut prévenir l'APLV.
- Les enfants admis à l'hôpital pour anaphylaxie par AA ont un risque élevé de mortalité et leurs réadmissions à l'hôpital sont associées à un risque accru de décès.
- Au cours des allergies aux fruits de mer, il faut distinguer les AA IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes incluant le syndrome d'entérocolite par ingestion de protéines, plusieurs types de réactions toxiques associées aux biotoxines marines et aux parasites, les intolérances alimentaires et même des infections.
- Parmi plusieurs espèces de poisson, la morue, le saumon, le lieu noir (ou colin) et le hareng sont les espèces les plus allergisantes et qui ont entre elles le plus de réactions croisées.

motérol est le traitement de secours préconisé pour les patients recevant un traitement de fond par budésonide/formotérol ou dipropionate de bécloéthasone/formotérol. Pour le cas particulier des enfants de 6-11 ans, au stade 3,

I L'année pédiatrique

l'association B2LA + CI à faible dose est privilégiée, une autre option étant les CI à dose moyenne.

4. Gestion de l'allergie aux fruits de mer [36]

Une intéressante revue concerne les allergies aux fruits de mer, parmi lesquelles il faut distinguer les AA IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes incluant le syndrome d'entérocolite lié à l'ingestion de protéines, plusieurs types de réactions toxiques associées aux biotoxines marines (par exemple la scombroidose) et aux parasites (par exemple *Anisakis*), les intolérances alimentaires et même des infections. Les fruits de mer comprennent les crustacés (crustacés et mollusques) et les poissons. La prévalence de l'AA aux fruits de mer est estimée autour de 3 % et celle aux poissons à 1 %.

Parmi 9 espèces de poisson identifiées, la morue, le saumon, le lieu noir (ou colin) et le hareng sont les espèces les plus allergisantes et ont entre elles des réactions croisées [37]. En revanche, le flétan, la plie, le thon et le maquereau semblent avoir un moindre potentiel allergisant [37]. Si les adultes sont les plus généralement affectés, les enfants peuvent aussi présenter une AA aux fruits de mer.

Le diagnostic nécessite une anamnèse détaillée couplée à un bilan allergologique minutieux (*prick tests* et dosages d'IgE sériques spécifiques). Dans certains cas sélectionnés par un allergologue spécialisé en allergologie alimentaire, un TPO peut être indispensable. La prise en charge est basée sur une éviction stricte du ou des fruits de mer en cause en fonction des données cliniques et de l'étude des allergies croisées, nécessitant une éducation du patient et de sa famille, en particulier dans le cas des poissons pour éviter des restrictions inutiles. Il faut prescrire de l'adrénaline (deux stylos auto-injecteurs) pour le traitement d'urgence des anaphylaxies et leur prévention.

5. Anaphylaxies et adrénaline

Ce sujet est traité depuis plusieurs années mais nécessite toujours des mises au point car les médecins, médecins de premier recours et même spécialistes de l'urgence tardent à s'approprier les recommandations internationales et même nationales !

BIBLIOGRAPHIE

1. ZEIGER RS, HELLER S, MELLON MH *et al.* Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol*, 1992;3:110-127.
2. DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
3. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
4. FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. Early solid food diet and eczema in childhood: a 10-year longitudinal follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 1994;5:44-47.
5. KRAMER MS, MOROZ B. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? *J Pediatr*, 1981;98:546-550.
6. ZUTAVERN A, BROCKOW I, SCHAAF B *et al.* Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*, 2008;121:e44-e52.
7. PERKIN MR, TOGIAS A, KOPLIN J *et al.* Food allergy prevention: more than peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1-13.
8. DUTAU G, LAVAUD F. Les modalités de la diversification alimentaire : "la loi du balancier". *Rev Fr Allergol*, 2019;59:309-310.
9. DALAL I, BINSON I, LEVINE A *et al.* The pattern of sesame hypersensitivity among infants and children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14:312-316.
10. COHEN A, GMODBERG M, LEVY B *et al.* Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007;18:217-223.
11. PERKIN MR, LOGAN K, MARRS T *et al.*; EAT study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
12. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
13. KULL I, BERGSTRÖM A, LILJA G *et al.* Fish consumption during the first year of life and development of allergic disease during childhood. *Allergy*, 2006;61:1009-1015.
14. OIEN T, SCHELVAAG A, STORRO O *et al.* Fish consumption at one year of age reduces the risk of eczema, asthma and wheeze at six years of age. *Nutrients*, 2019;11:1969.
15. RODUIT C, FREI R, BÜCHELE G *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and associated with early-life exposure. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:130-136.
16. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
17. GREENHAWT MI. The National Institutes of Allergy and Infectious Diseases sponsored guidelines on preventing peanut allergy: A new paradigm in food allergy prevention. *Allergy Asthma Proc*, 2017;38:92-97.
18. BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.
19. ANDRÉ-GOMEZ S, BULTEAU C, SABOURAUD-LECLERC D *et al.* Effets indésirables et abandon de l'induction de tolérance orale à l'arachide : expérience en vie réelle dans 3 centres pédiatriques (Lyon, Reims et Namur). *Rev Fr Allergol*, 2020;59:118-120.
20. VICKERY BP, EBISAWA M, SHREFFLER WG *et al.* Current and future treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;7:357-365.
21. PALISADE Group of Clinical Investigators; VICKERY BP, VEREDA A, CASALE TB *et al.* AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2018;379:1991-2001.
22. FEUILLET-DASSONVAL C, AGNE PSA, RANCÉ F *et al.* Le régime d'éviction chez les enfants allergiques à l'arachide. *Arch Pédiatr*, 2006;13:1245-1241.
23. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances
médicales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Prévalence des complications maculaires de la myopie forte
Par N. Levezuel
RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES | REVUES GÉNÉRALES

réalités n° 329
CARDIOLOGIQUES

réalités n° 324
PÉDIATRIQUES

réalités n° 255
OPHTALMOLOGIQUES

réalités n° 27
PNEUMOLOGIE PEDIATRIQUE

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

réalités n° 323
OBSTÉTRIQUE-GYNÉCOLOGIE

réalités n° 276
DERMATOLOGIE VÉNÉROLOGIE

réalités n° 273
DERMATOLOGIE

réalités n° 256
OPHTALMOLOGIQUES

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

NOS CONGRÈS

JIFRO
JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES
EN SAVOIR PLUS

JRD
JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE
EN SAVOIR PLUS

JRP
JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES
EN SAVOIR PLUS

| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |

L'année pédiatrique

24. PAJNO G, CASTAGNOLI R, MURARO A *et al.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: there is a measure in everything to proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:415-422.
25. WASSERMAN R, HAGUE AR, PENCE DM *et al.* Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:418-426.
26. BÉGIN P, WINTERROTH LC, DOMINGUEZ T *et al.* Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014;10:1.
27. BROUGHT HA, CAUBET JC, MAZON A *et al.* Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;145:1231-1239.
28. PASSIA E, JANDUS P. Syndrome d'activation mastocytaire. *Rev Méd Suisse*, 2018;14:742-745.
29. AKIN C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:349-355.
30. VALENT P, AKIN C, AROCK M *et al.* Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012;157:215-225.
31. VALENT P, ALIN C, BONADONNA P *et al.* Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1125-1133e.
32. SAKIHARA T, OTSUJI K, ARAKAKI Y *et al.* Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.021.
33. TURNER PJ, JERSCHOW E, UMASUNTHAR T *et al.* Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017;5:1169-1178.
34. CHENG BT, FISHBEIN AB. Patterns of hospital readmission in children with food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1420-1422.
35. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019, 199 pages.
36. DAVIS CM, GUPTA RS, AKTAS ON *et al.* Clinical management of seafood allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:37-44.
37. VAN DO T, ELSAYED S, FLORVAAG E *et al.* Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:1314-1320.

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

Analyse bibliographique

Céphalées aux urgences, quels sont les risques de passer à côté d'un diagnostic grave ?

ZHOU AZ, MARIN JR, HICKEY RW *et al.* Serious diagnoses for headaches after ED discharge. *Pediatrics*, 2020;146: in press.

Les céphalées sont des symptômes fréquents chez les enfants, 80 % consulteraient au moins une fois par an pour ce motif et 40 % auraient des maux de tête au moins une fois par semaine. Bien que la majorité des céphalées de l'enfant conduisant à une consultation aux urgences soit bénigne, des études rétrospectives et prospectives estiment que 1 à 15 % des patients ont des céphalées en rapport avec une étiologie grave comme des malformations vasculaires, des tumeurs, des méningites bactériennes. L'identification de ces patients nécessite un examen clinique soigneux, complété si besoin par une imagerie. Cette dernière est demandée en cas d'examen clinique anormal ou de symptômes suggérant une dysfonction neurologique, la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale est à mettre en balance avec une irradiation et la possible découverte d'incidentalome responsable d'un allongement de la durée des séjours hospitaliers. Il existe actuellement peu d'investigations en pédiatrie concernant les diagnostics manqués de cause grave chez les enfants et adolescents se présentant avec des céphalées aux urgences.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le taux de céphalées en rapport avec des causes graves chez des enfants ayant consulté aux urgences pour ce motif avec un retour au domicile.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique réalisée à partir des données informatisées de 45 centres hospitaliers nord-américains entre octobre 2015 et mars 2019. Les patients de moins de 18 ans ayant consulté aux urgences pour des céphalées (motif principal) étaient inclus. Les patients avec des antécédents de pathologies neurologiques ou de neurochirurgie étaient exclus. Le nombre et le type de diagnostic grave en rapport avec les céphalées, diagnostiqués dans les 30 jours suivant la visite aux urgences, étaient rapportés et comparés à ceux d'un groupe contrôle de patients venus pour un autre motif aux urgences (toux, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, atteinte des tissus mous).

Sur les 121 621 enfants inclus, l'âge moyen des patients était de 12,4 ans (8,8-15,4 ans) et 57 % étaient des filles. Au total, 608 soit 0,5 % ont reçu le diagnostic de céphalées graves dans les 30 jours ayant suivi leur passage aux urgences. Les enfants, dans la majorité des cas, étaient diagnostiqués dès leur nouveau passage aux urgences, chez 37,5 % dans les 7 jours suivant la première consultation. 10,8 % des enfants retournaient plus d'une fois aux urgences pour des céphalées dans les 30 jours après la première consultation avant que le diagnostic soit établi. La plupart des diagnostics de céphalées

graves survenaient chez des enfants de plus de 3 ans. Il n'y avait pas de différence concernant le genre, l'ethnie et la région géographique. Au total, 790 diagnostics graves neurologiques ou non ont été mis en évidence chez ces 608 patients qui présentaient des céphalées. Les diagnostics les plus fréquents étaient une hypertension intracrânienne bénigne (24,1 %), un œdème cérébral et/ou une compression (15,2 %), des crises comitiales (11,5 %). Ces patients avaient eu significativement plus d'explorations complémentaires (imagerie cérébrale et/ou bilan sanguin et/ou ponction lombaire) à la première visite que les enfants avec des céphalées bénignes ($p < 0,001$). Un diagnostic grave neurologique ou non était plus fréquent lors d'une nouvelle visite aux urgences chez les enfants se présentant initialement pour des céphalées (0,5 %) que pour ceux ayant consulté pour un autre motif (0 à 0,1 %).

Ce travail multicentrique pédiatrique montre qu'un diagnostic grave neurologique ou non est manqué lors d'une première consultation aux urgences pour céphalées dans 0,5 % des cas et diagnostiqué dans les 30 jours suivants la première visite, et cela malgré la réalisation d'explorations complémentaires plus importantes par rapport aux enfants avec des céphalées bénignes. Cela suggère que ces enfants pour lesquels il existe un doute initial sur une cause grave doivent bénéficier d'un suivi étroit en ambulatoire.

Efficacité et tolérance de la mélatonine chez l'enfant et l'adolescent

WEI S, SMITS MG, TANG X *et al.* Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med*, 2020;68:1-8.

Les troubles du sommeil, particulièrement les difficultés d'endormissement, sont fréquents chez l'enfant et l'adolescent. Ceux-ci sont souvent associés à des troubles cognitifs et du comportement. La prise en charge de ces enfants repose dans un premier temps sur des mesures d'hygiène du sommeil (absence d'écran 1 heure avant le coucher, éviction des siestes, réveils programmés). En cas d'échec, chez l'adulte, des traitements comme la chronothérapie, la luminothérapie ou encore des sédatifs peuvent être tentés. Ces derniers traitements, du fait de leurs effets secondaires parfois sévères, sont rarement prescrits en pédiatrie.

Depuis quelques années, la mélatonine est de plus en plus utilisée dans les troubles du sommeil de l'enfant. Il s'agit d'une hormone naturellement sécrétée par l'épiphyse dans l'obscurité. Elle joue un rôle important dans la régulation du rythme circadien des cycles veille-sommeil. Le début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (DLMO), qui

■ Analyse bibliographique

correspond à l'heure de la soirée où la mélatonine endogène atteint le seuil de 4 pg/mL dans la salive et se situant entre 20 h et minuit chez l'adolescent, est le marqueur de choix pour étudier la phase circadienne. Lorsque de la mélatonine exogène est administrée avant le DLMO, l'endormissement est plus précoce.

Plusieurs études sur la tolérance et l'efficacité de la mélatonine chez l'adulte ont été publiées, cependant les données sont rares et controversées chez l'enfant et l'adolescent. Le but de ce travail était donc d'étudier ces données en pédiatrie.

Il s'agit d'une méta-analyse ayant repris tous les essais randomisés contrôlés (ERC) réalisés chez l'enfant et l'adolescent recevant de la mélatonine ou un placebo pour des troubles du sommeil. L'objectif primaire était d'étudier l'effet sur l'heure d'endormissement et la tolérance. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le DLMO et la durée totale du sommeil.

Sur les 21 ERC potentiellement éligibles, 7 ont été retenus pour la méta-analyse, principalement réalisés en Europe et Amérique du Nord. Au total, 387 participants avec des difficultés d'endormissement ont été inclus. L'âge moyen des enfants étaient de $9 \pm 1,8$ ans, une seule étude a inclus des adolescents de 14 à 19 ans. Un tiers des participants (33,7 %) était des filles. La plupart des enfants présentaient des troubles de l'attention/hyperactivité (TDAH). La dose de mélatonine variait de 1 à 6 mg/j, le traitement était administré avant 19 h 30 dans 6 études et 20 minutes avant le coucher dans un ERC. La durée médiane de traitement était de 2,7 semaines (1-4 semaines). Dans 6 études, les données concernant le sommeil étaient consignées dans un journal, dans la 7^e étude, aucune précision sur le recueil n'était notée. La qualité des études incluses était jugée faible à modérée.

L'objectif primaire concernant l'heure d'endormissement était analysable chez 364 patients (6 études). Les enfants et

adolescents recevant de la mélatonine avaient une heure d'endormissement significativement avancée par rapport à ceux ayant pris le placebo, avec une différence moyenne de $-0,62$ h (IC 95 % : $-0,80$ à $-0,45$; $p < 0,00001$). Concernant la tolérance de la mélatonine, il n'y avait pas de différence significative d'arrêt précipité du traitement par rapport au groupe placebo (OR : 3,35 ; IC 95 % : 0,13 à 86,03 ; $p = 0,46$).

Pour les objectifs secondaires, en comparaison avec le placebo, le DLMO était significativement avancé avec la mélatonine avec une différence moyenne de $-0,82$ h (IC 95 % : $-1,23$ à $-0,41$; $p < 0,0001$). Le temps total de sommeil était significativement augmenté avec une différence moyenne de 0,38 h (IC 95 % : 0,09 à 0,66 ; $p = 0,009$).

Cette méta-analyse suggère que la mélatonine est efficace sur l'heure d'endormissement, le DLMO et le temps de sommeil total. Ce traitement est bien toléré sur une courte durée. Beaucoup de questions restent cependant en suspens, en effet la plupart des enfants traités ont des TDAH, l'efficacité du traitement n'est pas connue chez l'enfant et l'adolescent sans comorbidités. De même, la dose optimale et l'horaire d'administration restent à déterminer ainsi que la tolérance de la molécule à long terme.



J. LEMALE

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



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

- ACCUEIL
- DOSSIERS ▾
- ARTICLES ▾
- ANNÉE PÉDIATRIQUE ▾
- REVUE DE PRESSE
- UN GERME ET SA PRÉVENTION
- CONTACT



BILLET DU MOIS



10 NOVEMBRE 2020

Derrière les masques

Ce billet est dédié aux organisateurs et participants aux congrès et réunions de Pédiatrie dont l'engagement demeure plus que jamais nécessaire, afin de maintenir les liens précieux de leur présence à l'enfant.



9 OCTOBRE 2020

Étonnement, émerveillement



29 JUIN 2020

Quelque chose de beau, quelque chose de meilleur



5 MAI 2020

La tendresse confinée



27 MARS 2020

Voir et ne pas voir



Coronavirus: quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale? Traitements et vaccins

Les lecteurs désirant un point de vue peuvent consulter le site du New York Times. En milieu hospitalier, les pratiques sont évaluées dans des essais multicentriques



Coronavirus: quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale? Aspects cliniques et biologiques

40% des situations confirmées) - à ne pas

Nestlé
Nestlé Nutrition et Nestlé Health Science ont le plaisir de vous inviter à voir ou revoir la webconférence
EN DIFFÉRÉ,
les enseignements tirés dans le cadre du congrès des Sociétés Françaises de Pédiatrie
HMO:
nouveaux paradigmes en nutrition infantile
Accédez au différé
La transmission est strictement réservée au corps médical. Description obligatoire.

Les Laboratoires A-DERMA vous invitent à la **webconférence en direct**
Dermatite atopique: l'engagement des patients dans leur traitement
Modérateur: Pr Smail Hadj-Rabia, Dermatologue, Hôpital Necker, Paris
Jeudi 12 novembre 2020 de 20 h 30 à 21 h 30
Inscrivez-vous
Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser **10 QUESTIONS** aux experts
La transmission est strictement réservée au corps médical. Description obligatoire.

Guigoz
En partenariat avec **réalités**
WEBCONFÉRENCE EN DIFFÉRÉ
Dermatite atopique
un enjeu de santé publique

www.realites-pediatriques.com

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

en différé

UNE VACCINATION HEXAVALENTE OPTIMISÉE : SERINGUE PRÉ-REPLIE ET SYSTÈME «LUER-LOCK»





**5 COMPOSANTS
COQUELUCHEUX
ACELLULAIRES (1,3)**



**UNE PROTECTION
DÉMONTRÉE
CONTRE 6 MALADIES
INFECTIEUSES (1,2)**



**STABILITÉ
JUSQU'À 25°C
PENDANT
150 HEURES* (1)**

À la fin de cette période,
Vaxelis® doit être utilisé
ou éliminé.

Indications :

Vaxelis® (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). L'utilisation de Vaxelis® doit se faire conformément aux recommandations officielles.¹

Place dans la Stratégie thérapeutique :

Vaxelis® peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.⁴

Recommandations générales :

La vaccination des nourrissons comporte deux injections à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois.⁵

Contre-indications :

- antécédents de réaction anaphylactique après une précédente administration de Vaxelis® ou d'un vaccin contenant les mêmes composants ou constituants,
- hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients, ou à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B et albumine de sérum bovin),
- encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche ou en cas de troubles neurologiques non contrôlés ou d'épilepsie non contrôlée.¹

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

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

Avant de prescrire, pour des informations complètes, en particulier pour toutes les mises en garde, précautions d'emploi, interactions et l'ensemble des effets indésirables rapportés, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. La recommandation vaccinale pour l'utilisation de Vaxelis®⁶ peut être consultée sur www.has-sante.fr.

Pour toute demande d'information médicale, toute déclaration d'événement indésirable, autre signalement sur nos médicaments MSD ou sur la qualité de l'information promotionnelle : appelez le 01 80 46 40 40 ou écrivez à information.medicale@msd.com.

Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi [extrait] :

- L'administration de Vaxelis® doit être différée chez les enfants traités par immunosuppresseur ou ayant une immunodéficience ou souffrant d'une maladie aiguë modérée à sévère, avec ou sans fièvre.
- La décision d'administrer Vaxelis® doit être soigneusement évaluée en cas de fièvre $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ non attribuable à une autre cause identifiable, de collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité), de pleurs persistants pendant une durée ≥ 3 heures survenant dans les 48 heures après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse ou de convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse.¹

Principaux effets indésirables :

Effets indésirables les plus fréquents :

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

- Diminution de l'appétit, somnolence, vomissements, cris, irritabilité, fièvre.
- Au site d'injection : Erythème, douleur, gonflement.

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

- Diarrhée.
- Au site d'injection : Ecchymose, induration, nodule.¹

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

* Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Vaxelis®.

2. Silfverdal SA, et al. A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. *Vaccine*. 2016;34(33):2610-2016.

3. European Medicines Agency; Assessment report Vaxelis®. MA/CHMP/72003/2016 - 17 décembre 2015.

4. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Vaxelis®, 11 octobre 2017.

5. Calendrier vaccinal en vigueur disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> - Consulté le 17/07/2020.

6. HAS. Recommandations vaccinales : Utilisation du vaccin hexavalent Vaxelis® pour la vaccination des nourrissons - Octobre 2017.