



**Le billet de A. Bourrillon**

**De la cystite à la pyélonéphrite :  
quelle stratégie antibiotique ?**

**L'allergie à l'iode existe-t-elle ?**

**Malformations fœtales chirurgicales  
à opérer en urgence à la naissance**

**Obésités génétiques rares :  
perspectives diagnostiques et thérapeutiques**



## 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. Joussemme, 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

A. Oudry, M. Meissel

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy  
C. Poussin (assistante)

## RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est éditée par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75 540 Paris Cedex 11  
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
info@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont  
88100 Saint-Dié-des-Vosges  
Commission paritaire : 0127 T 81118  
ISSN : 1266 - 3697  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2023

## Sommaire

Juin 2023

n° 268

## BILLET DU MOIS

- 5** Futur de la pédiatrie  
Pédiatrie du futur  
A. Bourrillon

## REVUES GÉNÉRALES

- 6** De la cystite à la pyélonéphrite :  
quelle stratégie antibiotique ?  
C. Herbez Rea, T. Ulinski
- 15** L'allergie à l'iode existe-t-elle ?  
G. Dutau
- 23** Obésités génétiques rares :  
perspectives diagnostiques  
et thérapeutiques  
B. Dubern
- 28** Malformations fœtales chirurgicales  
en urgence à la naissance  
A. Ponzio-Klijanienko, P. Lopez

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 33** Immunothérapie épicutanée chez  
les nourrissons allergiques  
à la cacahuète

Association entre les infections  
virales et la survenue d'une  
entérocolite ulcéronécrosante  
en période néonatale.  
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 32.

Image de couverture  
© Nataliia Zhekova@shutterstock.com





**Retenez dès aujourd'hui  
les dates des**

**25<sup>es</sup>**

**JOURNÉES INTERACTIVES  
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES**

**Jeudi 21 et Vendredi 22 mars 2024**

**PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES**

- ***La médecine 5P : pédiatrie, personnalisée, préventive, prédictive et participative***

Sous la présidence du Pr Christèle GRAS-LE GUEN

- ***Rhumatologie-Orthopédie pédiatrique***

Sous la présidence du Pr Isabelle KONÉ-PAUT  
et du Dr Pierre MARY



Possibilité d'inscription  
et de règlement en ligne sur :  
[www.jirp.info](http://www.jirp.info)

## Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie et Réalités Pédiatriques

vous invitent à la retransmission d'une webconférence **EN DIRECT** sur le thème :

# Quelle prise en charge actuelle de la DA de l'enfant âgé de 6 mois à 10 ans ?



**Mardi 5 septembre 2023**  
de 13 h 15 à 13 h 45



Animée par le  
**Dr Audrey DURIEZ-LASEK, Lille.**

**Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser vos questions à l'expert.**

**<https://sanofida.realites-rtdvrp.com>**

Inscription obligatoire.  
Webconférence réservée aux professionnels de santé.



## ■ Billet du mois

# Futur de la pédiatrie

## Pédiatrie du futur



A. BOURRILLON

La séance inaugurale du Congrès de Marseille de la Société Française de Pédiatrie proposait très opportunément une synthèse des perspectives ouvertes par les Assises de la pédiatrie et de la santé de l'enfant : "un futur pour la pédiatrie" et la remise de prix aux jeunes générations pour leurs travaux de recherches : "la pédiatrie du futur."

**Nouvelles attentes pour le futur de la pédiatrie** que celles permises par les projets d'organisation de soins de santé coordonnés, ayant pour objectifs :

- un parcours de santé de qualité et sans rupture, respectueux d'une prise en charge globale de l'enfant et engagé à répondre à ses besoins spécifiques actuellement les plus dépourvus, parmi lesquels ceux de **prévention** et de **santé mentale** ;
- une exigence de formations renforcées des professionnels, susceptibles de faire évoluer les métiers de la santé de l'enfant ;
- une performance accrue des connaissances et des soins de santé par la recherche et l'implication favorisée de pratiques innovantes.

**Réalités pour la pédiatrie du futur** que celles exposées, notamment par les jeunes générations dans les contenus des très nombreuses sessions du congrès ayant eu, en particulier, pour thèmes, des travaux de recherches en pathologies infectieuses et systémiques. Il en fut ainsi également au cours d'une séance plénière, du contenu des fascinants apports de la robotique au cours des interventions chirurgicales complexes de l'enfant, d'une présentation des acquis révolutionnaires des traitements de la mucoviscidose (une "métamorphose" qui ne saurait être, selon l'étymologie du terme, "éphémère"), d'un regard démographique argumenté pour une pédiatrie de demain qui commence aujourd'hui.

### Un congrès pour la pédiatrie d'un futur en marche...

Encore faut-il que la dynamique de celle-ci ne soit pas entravée par le futur d'une pédiatrie que les conditions d'exercice hospitalier et libéral vulnérabiliseraient davantage encore, par la perte d'attractivité liée aux fragilités accrues des pratiques. Toutes les actions de prévention et de stratégies de promotion de la santé chez l'enfant en seraient également victimes.

Encore faut-il que les objectifs correctifs réflexions-propositions-actions concrètes soient effectivement opérationnels, coordonnés et partagés, pour que les impulsions attendues ne se révèlent impuissances.

*"Encore faut-il, comme l'écrivait Robert Debré, \* que chacun discerne bien clairement les causes du malaise présent, les évalue impartialement, puis, rassemblant son énergie, parte d'un pas décidé vers l'avenir" .*

\* Robert Debré. *Ce que je crois*. Grasset, 1976.

## I Revues générales

# De la cystite à la pyélonéphrite : quelle stratégie antibiotique ?

**RÉSUMÉ :** Les infections urinaires (IU) se dépistent par des bandelettes urinaires (BU), dès l'âge de 1 mois. La confirmation de l'IU par l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit, à chaque fois que nécessaire, privilégier d'autres modes de prélèvement que la poche à urines.

Pour les pyélonéphrites aiguës (PNA), les recommandations sont de récupérer le plus rapidement possible le résultat de l'antibiogramme pour adapter au plus tôt le traitement à une éventuelle souche résistante et de privilégier les traitements initiaux par aminosides qui restent actifs en monothérapie sur la majorité des souches BLSE. Le relais oral des traitements parentéraux est guidé par les tests de sensibilité *in vitro*, en essayant d'épargner l'usage de céphalosporines orales pour limiter la sélection de résistances bactériennes. Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprophylaxie après une première pyélonéphrite.

Pour les cystites, le groupe d'experts recommande, d'une part la réalisation systématique de l'ECBU et d'autre part, la prescription initiale, avant les résultats de l'ECBU, d'un des trois antibiotiques suivants *per os* : amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole ou céfixime. La durée totale du traitement antibiotique est de cinq jours avec adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.



**C. HERBEZ REA, T. ULINSKI**  
Service de Néphrologie pédiatrique  
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

Les infections des voies urinaires (IVU) sont fréquentes chez les jeunes enfants de moins de 2 ans et constituent les infections bactériennes documentées les plus fréquentes chez l'enfant [1]. Elles sont différenciées en fonction de la présentation clinique de l'enfant [2] :

- l'infection urinaire (IU) fébrile ou pyélonéphrite aiguë (PNA) : infection atteignant le parenchyme rénal, avec de possibles complications ;
- l'infection urinaire basse ou cystite aiguë : infection localisée à la vessie, habituellement bénigne, le plus souvent d'origine bactérienne.

Chez les enfants de moins de 1 an, l'infection urinaire est une PNA dans 95 % des cas. Toute fièvre inexplicquée à cet âge doit faire suspecter une IU. Le diagnostic d'IU ne peut être affirmé que par l'exa-

men des urines, qui met en évidence des quantités significatives de bactéries et de leucocytes.

Le dépistage des IU passe par le recours aux BU dès l'âge de 1 mois. La confirmation de l'IU par l'ECBU doit, à chaque fois que nécessaire, privilégier d'autres modes de prélèvement que la poche à urines : prélèvement au jet, cathétérisme urétral, voire ponction sus-pubienne.

*Escherichia Coli* est le germe le plus fréquemment retrouvé, dans 80 % des infections urinaires. Les autres bactéries sont *Proteus mirabilis* dans 10 % des cas, les entérocoques (streptocoques du groupe D) et *Klebsiella spp.* (plus rares). Le choix de l'antibiothérapie initiale est orienté par l'antibiorésistance croissante de ces bactéries. En effet, 50 % des souches de *E. coli* sont résistantes



## Observatoire Lait Allergie France

**Une première en France !**

Pour mieux cerner la réalité de l'**APLV** en pratique pédiatrique quotidienne, nous vous proposons de participer au premier **Observatoire Lait Allergie France**.

Cet observatoire au recrutement massif et au suivi à long terme a pour ambition d'aider les praticiens à **mieux appréhender la prise en soins et le suivi des nourrissons APLV**.

### 3000 enfants APLV recrutés sur 3 ans et suivis pendant 5 ans

- Recrutés en ville ou à l'hôpital sur une période de 36 mois.
- Nourrissons de moins de 8 mois nouvellement diagnostiqués APLV (formes IgE, non-IgE et mixtes).
- Et dont la prescription de première formule de substitution est Pepticate® Syneo®.
- Suivi pendant 5 ans dans le cadre de l'accompagnement médical habituel.

### BOARD DE L'ETUDE

- Anaïs Lemoine, Paris
  - Camille Jung, Créteil
  - Dominique Sabouraud, Reims
  - Florence Villard-Truc, Lyon
  - François Payot, Lyon
  - Grégoire Benoist, Boulogne-Billancourt
  - Marc Bellaïche, Paris
- Avec le soutien de :**
- Patrick Tounian, Paris

**MARS 2023**  
Début recrutement  
médecins investigateurs

**ÉTÉ 2023**  
Début  
recrutement patients

**DÈS 2024**  
Premiers résultats

## REJOINDRE OLAF !

1. Scannez le QR code
2. Remplissez le formulaire de contact
3. L'équipe OLAF vous recontacte par téléphone.  
Une fois le contrat signé et les explications validées avec vous, vous recevrez vos identifiants de connexion à la plateforme de recrutement des patients.



<https://www.aplv.fr/participation-a-notre-etude-olaf/>

## I Revues générales

à l'amoxicilline et 20-30 % au cotrimoxazole. Le pourcentage de souches de *E. coli*, producteur de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées dans les IU de l'enfant est inférieur à 10 % et ne justifie pas de bouleverser les dernières recommandations de 2007 concernant leur traitement. Une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en première intention représente un danger écologique majeur et expose au risque d'infections intractables.

Pour les IU fébriles, il faut récupérer le plus rapidement possible le résultat de l'antibiogramme pour adapter au plus tôt le traitement à une éventuelle souche résistante et privilégier les traitements initiaux par aminosides (notamment l'amikacine) qui restent actifs sur la majorité des souches BLSE en monothérapie pour les patients pris en charge aux urgences pédiatriques et/ou hospitalisés. Ou utiliser la ceftriaxone -en intraveineuse (IV) ou en intramusculaire (IM)-, qui reste un traitement adapté pour les patients vus aux urgences ou en ambulatoire tant que le pourcentage de souche d'entérobactéries productrices de BLSE restera faible. L'utilisation d'emblée par voie orale du céfixime est envisageable dans les cas des PNA sans signe de gravité et à bas risque définis par : âge > 3 mois, état général conservé, durée d'évolution de la fièvre < 4 jours, absence de comorbidité associée, d'antécédents d'IU, d'uropathie et d'antibiothérapie préalable dans les trois derniers mois. Le relais oral des traitements parentéraux est guidé par les tests de sensibilité *in vitro*, en essayant d'épargner l'usage de céphalosporines orales pour limiter la sélection de résistances bactériennes. La durée habituelle du traitement est de dix jours. Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprophy-laxie après une première pyélonéphrite.

La fréquence des bactériémies est âge-dépendant : > 10 % avant 3 mois – 3 à 5 % avant 2 ans – < 2 % après 2 ans.

Les PNA doivent donc être traitées par des antibiotiques diffusant bien dans les urines, dans le sang (du fait du risque de bactériémies) et dans le parenchyme rénal (pour limiter le risque de cicatrices rénales).

Pour les cystites, il faut systématiquement réaliser un ECBU et prescrire, avant les résultats de l'ECBU, l'un des trois antibiotiques suivants par voie orale : amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxale, céfixime. La durée totale du traitement antibiotique est de cinq jours avec adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.

### Diagnostic d'une IU chez le nourrisson et le jeune enfant

Le tableau clinique d'une cystite diffère de celui d'une PNA. En effet, les enfants atteints d'une PNA présentent une fièvre accompagnée de signes généraux, d'une douleur lombaire/abdominale, avec parfois des signes fonctionnels urinaires, plus fréquemment retrouvés chez les enfants atteints de cystite aiguë avec une douleur plutôt hypogastrique.

Devant une fièvre, un examen des urines est recommandé en fonction de la probabilité d'IU (probabilité pré-test) selon l'existence ou non de facteurs de risque : âge inférieur à 3 mois, sexe masculin, antécédent de PNA ou d'uropathie, fièvre isolée > 39,8°C depuis plus de 48 heures [3].

En dehors de situations particulières (nouveau-né et nourrisson de moins d'un mois, patient neutropénique, sepsis), l'examen cyto-bactériologique des urines sera demandé seulement après une BU positive pour les leucocytes ou les nitrites, avant prescription de toute antibiothérapie. La valeur prédictive négative (VPN) d'une BU négative est > 90 % [3, 4].

Classiquement, les BU peuvent être réalisées à partir de l'âge de 3 mois. La BU

peut être mise en défaut pour les leucocytes en cas de leucopénie et pour les nitrites si la bactérie ne produit pas de nitrate réductase, lorsque l'alimentation est pauvre en nitrates ou lorsque l'urine a séjourné trop peu de temps dans la vessie (pollakiurie, sonde à demeure) [5]. Des études récentes démontrent que les performances de la BU sont aussi bonnes dès l'âge de 1 mois [6].

La qualité de recueil des urines (préparation, prélèvement, conservation) est essentielle pour le diagnostic. L'objectif est de recueillir l'urine vésicale (normalement stérile) en évitant sa contamination lors de la miction par la flore commensale colonisant l'urètre et la périnée [5]. Pour les modalités de recueil, le diagnostic d'IU par poche urinaire est largement remis en cause. Certes, la négativité de cet examen rend très improbable le diagnostic d'IU, mais sa positivité n'a malheureusement qu'une très faible valeur prédictive positive (VPP), inférieure à 50 %, à l'origine de nombreux faux-positifs, même si les conditions de prélèvement ont été optimales (lavage, désinfection, temps de pose court, délai d'acheminement et traitement au laboratoire rapides). Le prélèvement d'urines en milieu de jet est la technique non invasive à privilégier, mais elle est difficile à réaliser (particulièrement chez la petite fille). Le cathétérisme urétral (sondage "aller-retour") est une méthode alternative chez les enfants de moins de 2 ans. La ponction sus-pubienne échoguidée a des indications limitées [5].

Les bactéries impliquées dans les IU (dont *E. coli*) étant des bactéries commensales du périnée, aucune des techniques de nettoyage ou de désinfection actuellement utilisées ne permet de garantir leur totale élimination. Si la négativité des BU rend très improbable le diagnostic d'IU, la positivité des leucocytes n'a malheureusement qu'une très faible VPP. En revanche, la présence de nitrites associés aux leucocytes a une bonne VPP (positifs lorsque la bactérie en cause possède une nitrate réduc-

tase comme les entérobactéries : *E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella spp.*). Le diagnostic d'IU sur les résultats d'un ECBU prélevé par poche ne peut être retenu qu'après une analyse soignée et critique de la probabilité pré-test d'IU, des résultats de la BU (leucocytes et nitrites), et de l'existence d'une leucocyturie à l'examen direct.

Au total, chez l'enfant de plus de 1 mois, en dehors des situations d'urgence et de conditions particulières (notamment neutropénie), un ECBU doit être réalisé qu'après réalisation d'une BU positive pour les leucocytes ou les nitrites, de préférence par d'autres modes de prélèvement que la poche à urines (prélèvement au jet, cathétérisme urétral, ponction sus-pubienne en fonction de l'urgence et des habitudes de service) (**tableau I**). L'ECBU comporte systématiquement un examen direct et une mise en culture. L'examen direct permet de quantifier la leucocyturie qui est significative si elle est supérieure ou égale à  $10^4$ /mL. La coloration de Gram permet d'orienter d'emblée vers une antibiothérapie probabiliste : CG + en chaînettes orientant vers un entérocoque de résistance naturelle aux céphalosporines, BGN orientant vers un *E. coli*. La culture des urines est systématique. Elle permet d'identifier la bactérie, de la quantifier et d'effectuer un antibiogramme.

Les seuils de bactériurie dépendent de la méthode de prélèvement des urines :  
 – milieu de jet ou cathétérisme urétral : supérieur ou égal à  $10^3$  UFC/mL (UFC = Unités formant colonies);  
 – poche à urine : supérieur ou égal à  $10^4$  UFC/mL;  
 – ponction sus-pubienne : supérieur ou égal à  $10^2$  UFC/mL [5].

L'antibiothérapie ne doit être instaurée qu'après les prélèvements bactériologiques. Une hémoculture doit également être réalisée, avant le début du traitement, dans les formes sévères et chez les sujets à risque (< 3 mois, uropathie sous-jacente...).

Leucocytes ++ ou +++ Nitrites + ou ++	Leucocytes ++ ou +++ Pas de nitrites Leucocytes + et/ou Nitrites +	Pas de leucocytes Pas de nitrites
Prélèvement au jet ou poche à urines	Prélèvement au jet ou cathétérisme urétral ou ponction sus pubienne ou poche à urines	Pas d'examen microbiologique des urines VPN > 95 %

**Tableau I :** Méthodes de prélèvement pour l'ECBU selon les résultats des BU.

Trop rapidement instituées, les antibiothérapies rendent le plus souvent impossible le diagnostic ultérieur de certitude d'IU du fait des fortes concentrations urinaires en antibiotiques.

## ■ Traitements de l'IU de l'enfant

### 1. Pyélonéphrites aiguës (PNA)

#### ● **Les recommandations de 2007** [7]

**>>> Chez les enfants de plus de 3 mois**, un traitement initial parentéral par ceftriaxone ou aminoside, puis un relais oral (en fonction des résultats de l'antibiogramme) par céfixime ou cotrimoxazole.

**>>> Chez les moins de 3 mois**, du fait de bactériémies plus fréquentes, une hospitalisation initiale et une bithérapie associant une céphalosporine de troisième génération (C3G) à un aminoside.

**>>> Pour les cystites**, chez la fille après 3 ans, un traitement initial oral par céfixime ou cotrimoxazole puis une adaptation en fonction des résultats de l'ECBU (qui reste indispensable dans cette situation pour l'identification bactériologique et l'adaptation de l'antibiothérapie).

Deux éléments nouveaux remettent en question ces recommandations :  
 – une incitation dans des recommandations européennes et américaines à prescrire d'emblée des traitements par voie orale (particulièrement le céfixime) pour les PNA sans signe de gravité du nourrisson et de l'enfant ;

– l'émergence préoccupante des *E. coli* à bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) communautaires, qui invite à rediscuter l'ensemble des traitements des infections courantes de l'enfant [4, 8-10].

#### ● **Les recommandations actuelles** (**tableau II**)

Le terme d'IU fébrile est actuellement préféré dans la littérature anglo-saxonne à celui de PNA [4]. En effet, la scintigraphie précoce au moment de l'épisode d'IU fébrile ne montre une atteinte parenchymateuse que dans 50 % des cas [4]. Cet examen n'étant pas pratiqué en routine, dans l'attente de nouvelles études, toute IU fébrile doit être considérée comme une PNA et traitée comme telle.

L'hospitalisation est recommandée en cas de :

- critères de gravité : âge < 3 mois, uropathie sous-jacente, immunodépression, lithiase, sepsis, altération de l'état général ;
- risque de non-observance ou d'accès difficile à un traitement rapide [5, 11, 12] ;
- en dehors de ces cas, un traitement ambulatoire pourra être proposé, y compris pour le traitement parentéral initial. Une réévaluation médicale à J2 du traitement est indispensable.

Les recommandations françaises de 2007 [7] n'avaient pas retenu l'option du traitement oral d'emblée par le céfixime, car le groupe de travail avait, à l'époque, pris en compte deux arguments :  
 – l'identification d'un pourcentage faible de souches d'*E. coli* isolées d'IU résis-

# Revue générale

## Pyélonéphrites et IU fébriles du nourrisson et jeune enfant

(Jusqu'au résultat de l'antibiogramme, deux à trois jours en moyenne, puis relai en fonction de l'antibiogramme pour une durée totale moyenne de dix jours)

### 1. Enfant hospitalisé (< 3 mois et/ou déficit immunitaire et/ou sepsis et/ou uropathie connue sévère sous-jacente)

- Céfotaxime 50 mg/kg/8 heures IV (max 6 g/j)
- Ou ceftriaxone 50 mg/kg/j en une injection IV sur 30' (max 2 g/j)
- +
- Amikacine 15 mg/kg/j en une injection IV sur 30' (max 1 g/j)
- Pour les enfants hospitalisés, le céfotaxime devrait être privilégié par rapport à la ceftriaxone du fait d'un moindre impact écologique escompté.
- Chez l'enfant de moins de 1 mois: la ceftriaxone ne doit pas être administrée avec des perfusions contenant du calcium.
- Si antécédent de PNA à BLSE:
  - amikacine sensible: amikacine 15mg/kg/j en 1 IVL;
  - amikacine résistant ou sepsis: imipénème 60 mg/kg/j en 4 IVL (maximum 4 g/j) + amikacine 15 mg/kg/j en 1 IVL.

### 2. Enfant de plus de 3 mois consultant aux urgences pédiatriques sans nécessité d'hospitalisation

- >>> Si un traitement par voie IV est envisagé pendant 2 à 4 jours, en fonction des habitudes du service:
- amikacine 15 mg/kg/j en 1 injection sur 30' ;
  - Ou ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection sur 30' (max 2 g/j).
- >>> Si un traitement par voie IM est envisagé:
- ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection (maximum 2 g/j).
- >>> Si c'est un traitement oral (>3 m, fièvre d'installation récente, état général conservé, pas d'antécédents d'IU, ou d'uropathie, ou d'antibiothérapie récente)
- céfixime 4 mg/kg toutes les 12 heures (max 200 mg deux fois par jour).

### 3. Enfant de plus de 3 mois consultant dans un cabinet médical

- >>> Traitement par voie IM:
- ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection (max 2 g/j).
- >>> Ou traitement oral (>3 m, fièvre d'installation récente, état général conservé, pas d'antécédents d'IU, ou d'uropathie, ou d'antibiothérapie récente):
- céfixime 4 mg/kg toutes les 12 heures.
- >>> **À noter:** Il faut récupérer le résultat de l'antibiogramme le plus rapidement possible pour adapter l'antibiothérapie, quel que soit le traitement initial.
- >>> **Cas particulier:** PNA à cocci gram + en chaînette au direct de l'ECBU (suspicion d'entérocoques):
- amoxicilline 100 mg/kg/j en trois prises *per os* pendant dix jours.
- Si mauvaise tolérance ou < 6 mois: hospitalisation + bithérapie par amoxicilline et amikacine en attendant l'identification.

### Cystites (IU basses)

- Après réalisation de l'ECBU, trois antibiotiques peuvent être utilisés *per os* en traitement initial:
- amoxicilline – acide clavulanique: 80 mg/kg/j (maximum 3 g/j) en trois prises;
  - cotrimoxazole: 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprimine en deux prises sans dépasser la dose adulte;
  - céfixime: 4 mg/kg toutes les 12 h (maximum 200 m toutes les 12 h).
- Durée totale du traitement antibiotique: cinq jours, adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.
- Si jeune fille réglée: fosfomycine un sachet de 3 g en prise unique.

Tableau II: Traitement initial des IU de l'enfant.

tantes au céfixime (1 à 5 %) mais sensibles à la ceftriaxone et au céfotaxime; – les faibles concentrations sériques libres du céfixime, très proches des concentrations minimales inhibitrices

(CMI) d'*E. coli* (à peine deux à quatre fois la CMI 90), qui laissaient craindre une efficacité insuffisante en cas de bactériémie associée ou d'*inoculum* bactérien, important dans le parenchyme rénal [10].

L'efficacité clinique en traitement oral initial d'autres molécules comme l'amoxicilline-acide clavulanique (AAC), avec des performances pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

[PK/PD] sériques encore moins bonnes que celles du céfixime, invite à remettre en cause cette vision de la prise en charge des IU fébriles [10, 13-15]. Il existe probablement des formes de sévérité variables, dont les plus bénignes pourraient guérir spontanément ou bénéficier d'emblée d'un traitement oral ayant des paramètres (PK/PD) sériques médiocres. Le choix d'un traitement initial oral de la PNA risque cependant de devenir caduque si la fréquence des *E. coli* à BLSE, pour lesquels aucun traitement oral n'est efficace, augmente dans le futur. En France, comme dans d'autres pays, la proportion de souches résistantes a régulièrement augmenté ces dernières années [9] et la reprise de l'augmentation de la consommation d'antibiotiques observée en France risque d'accélérer le phénomène.

Les souches d'*E. coli* à BLSE sont résistantes à la plupart des pénicillines et céphalosporines à l'exception de la cefoxitine et de la temocilline. De plus, ces souches sont souvent sensibles à l'association pipéracilline – tazobactam et, à un degré moindre, à la ceftazidime et au céfépime. Toutes les molécules citées sont administrables uniquement par voie intraveineuse (IV) [9, 10]. Les aminosides et les carbapénèmes restent actifs sur ces souches. Les carbapénèmes sont le traitement de référence de ce type d'infection, en particulier quand elles sont sévères et que le pronostic vital est en jeu [16]. Cependant, leur utilisation expose au risque d'émergence sous traitement de bactéries encore plus résistantes, notamment par la production de carbapénémases. Leur modalité d'administration (strictement intraveineuse avec au moins deux injections quotidiennes chez l'enfant de moins de 12 ans), conduit à des hospitalisations plus longues, plus coûteuses, avec un risque de retentissement psychologique, favorisé par les mesures d'isolement secondaires à l'infection, due à une souche productrice de BLSE. Il paraît donc essentiel, chaque fois que cela est possible, d'épargner les carbapénèmes au profit d'autres molécules. Les

aminosides sont actifs sur la majorité des entérobactéries à BLSE et leur efficacité en monothérapie et en dose unique journalière a été démontrée dans les PNA. Ils constituaient déjà une alternative chez l'enfant allergique aux b-lactamines. Les souches urinaires d'*E. coli* sont sensibles aux aminosides dans l'immense majorité des cas [9, 10] et leurs CMI ne varient pas lorsqu'elles sont productrices de BLSE et que la souche reste sensible. Leur utilisation en monothérapie peut s'envisager dans le traitement des PNA, les concentrations obtenues dans le parenchyme rénal étant largement supérieures aux CMI. Cela n'est pas le cas pour les autres infections systémiques, en raison de concentrations tissulaires trop faibles pour espérer obtenir un taux de guérison acceptable [10]. La plupart des BLSE sont inhibées par les inhibiteurs de bêtalactamases comme l'acide clavulanique [17, 18].

Malgré des CMI élevées, l'AAC peut être utilisé comme alternative dans les cystites, en raison de concentration dans les urines très largement supérieure aux CMI. Cela n'est pas le cas dans le parenchyme rénal ou les concentrations restent inférieures aux CMI, ce qui ne permet pas son utilisation dans le traite-

## POINTS FORTS

- La qualité du recueil des urines est le plus important pour le diagnostic de certitude d'IU (privilégier le sondage aller-retour).
- Les PNA sont traitées par céfixime *per os* lorsque l'enfant est âgé de plus de 3 mois, fébrile depuis moins de quatre jours, en bon état général et sans antécédent notable.
- Pour les PNA qui doivent être traitées par IV, il est important d'être actif sur la majorité des souches BLSE, en monothérapie par l'amikacine.
- Les cystites sont traitées par antibiothérapie *per os* (amoxicilline-acide clavulanique ou cotrimoxazole ou céfixime) après réalisation d'un ECBU.
- L'antibiothérapie sera ensuite adaptée en fonction de l'antibiogramme d'où l'importance d'un ECBU fiable.

ment des PNA. Cependant, l'association de l'acide clavulanique à d'autres molécules plus stables à l'hydrolyse, comme certaines C3G ou le mécilinam, permet de diviser les CMI par 8. Parmi ces céphalosporines, figure le céfixime [19, 20]. Ainsi, l'utilisation de l'association AAC + céfixime peut s'envisager après avis spécialisé pour le relais oral d'un traitement d'une PNA à *E. coli* à BLSE, lorsque la bactérie est résistante aux autres molécules de relais que sont le cotrimoxazole et la ciprofloxacine (accord professionnel). Il faut cependant respecter des conditions strictes :

- vérification de la synergie *in vitro* de l'association AAC + céfixime à l'aide de deux bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotiques (type E-testW) ;
- dans des laboratoires maîtrisant la technique [18]. Cette méthode n'a cependant pas donné lieu à ce jour à une recommandation de pratique du Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie ;
- la CMI de l'association par cette technique de la double bandelette doit être < 1 mg/L.

En raison de son caractère inhabituel, cette association ne doit pour l'instant être envisagée qu'après avis spécialisé.

## I Revues générales

L'antibiothérapie a donc pour but d'éviter la dissémination bactérienne et de limiter le risque de cicatrices rénales. Il faut donc recourir à des antibiotiques ayant une bonne concentration dans le sang et le parenchyme rénal, ainsi qu'une bonne élimination urinaire [5, 11, 12].

L'antibiothérapie initiale parentérale consiste donc en une monothérapie par C3G injectable type ceftriaxone (IV ou IM) /céfotaxime (IV) ou l'aminoside amikacine (IV) sauf en cas de critères de gravité où une bithérapie par C3G IV et

amikacine (IV) est indiquée, pour deux à quatre jours selon l'évolution, avec relais oral ensuite.

Le relais oral se fait préférentiellement par cotrimoxazole (contre-indiqué avant l'âge de 1 mois et en cas de déficit sévère en G6PD) ou C3G orale de type céfixime (à réserver aux souches non BLSE et résistantes au cotrimoxazole et/ou avant l'âge de 1 mois) (**tableau III**).

Si l'antibiogramme fait apparaître qu'*E. coli* est sensible à l'amoxicilline et

à l'amoxicilline + acide clavulanique, ils ne pourront être prescrits uniquement en relais d'antibiothérapie parentérale car les CMI sont élevées (CMI modale 4) et les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques médiocres (< 20 % du temps au-dessus de la CMI). La stratégie antibiotique chez l'enfant exclut habituellement, sauf impasse thérapeutique, la prescription de quinolones. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'antibiothérapie recommandée repose sur un aminoside en monothérapie IV.

Sensibilité aux antibiotiques	Antibiotique préférentiel	Commentaires
Ampi S	<b>amoxicilline</b> 100 mg/kg/j en trois prises <i>per os</i>	Choix préférentiel en cas d'infection à entérocoque et à <i>Proteus mirabilis</i> sensible Pour <i>E. coli</i> , qu'en relai de traitement par voie parentérale
Ampi R Cotrimoxazole S	<b>cotrimoxazole</b> 30 mg/kg/j sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j triméthoprimine en deux prises (1 cm = 200 mg de sulfaméthoxazole = 5 mL) (maximum 1600 mg/j)	Contre-indiqué avant l'âge de 1 mois ou déficit en G6PD
Cotrimoxazole R Céfixime S	<b>céfixime</b> 8 mg/kg/j en deux prises = une dose poids toutes les 12h (max 200 mg/prise soit deux pipettes de 25 g par prise)	AMM après 6 mois mais pas de risque particulier identifié avant cet âge
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine S	<b>ciprofloxacine</b> 30 mg/kg/j en deux prises (1 cm = 500 mg = 5 mL)	CI relative si déficit en G6PD et QTc long. À utiliser si la souche n'est pas résistante à l'acide nalidixique : un traitement d'une durée totale de sept jours est alors envisageable. Si la souche est résistante à l'acide nalidixique, cette option n'est à envisager qu'en l'absence d'autre alternative orale et en relais d'un traitement par voie parentérale
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R	Association <b>amoxicilline- acide clavulanique + céfixime</b>	Uniquement après étude de la synergie <i>in vitro</i> et une CMI du céfixime en présence d'acide clavulanique < 1 mg/L
Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R Céfixime-Ac-clav avec CMI > 1 mg	– <b>aminosides</b> (IV)* – céfoxitine** 100-150 mg/kg/j en trois IVL – tazocilline*** 300 mg/kg/j en trois IVL – imipénème 60mg/kg/j en quatre IVL **** – témocilline (IV)*****	En fonction de la sensibilité <i>in vitro</i> *Un traitement de cinq jours par aminosides pourrait être envisagé si la souche est sensible. Il aurait l'avantage de pouvoir être administré en ambulatoire. **Si <i>E. coli</i> uniquement ***Si CMI < 8 ****Si pas d'alternative aux carbapénèmes *****Pas disponible en France hors ATU

Tableau III : Relai antibiotique dans les pyélonéphrites aiguës en fonction de l'antibiogramme.

En cas d'IU à entérocoque (streptocoque du groupe D), l'antibiothérapie à proposer est l'amoxicilline car les caractéristiques PK/PD sont excellentes pour ce germe (+/- aminoside si indication) [5, 11, 12].

La durée globale du traitement (injectable puis oral) est de 10 jours.

## 2. Cystites (infections urinaires basses)

La cystite aiguë est sans gravité potentielle en l'absence d'uropathie, et sans risque de retentissement parenchymateux. Elle ne doit pas conduire à l'utilisation d'antibiotiques par IV.

Plusieurs antibiotiques peuvent être utilisés : l'amoxicilline-acide clavulanique (excellente concentration urinaire qui permet d'atteindre localement des seuils de CMI élevés, y compris pour des bactéries BLSE) [5, 11, 21]. En cas d'amélioration clinique, il est probablement inutile de changer d'antibiotique, quel que soit le résultat de l'antibiogramme. En cas d'évolution défavorable ou d'antibiogramme d'emblée, le cotrimoxazole *per os*, l'amoxicilline, le céfixime (à réserver aux souches résistantes au cotrimoxazole) peuvent être utilisés. La durée de traitement est de trois à cinq jours. L'efficacité du "traitement minute" par fosfomycine (un sachet de 3 g) est validée chez l'enfant pubère (la jeune fille réglée).

De plus, la prise en charge des infections urinaires doit, dans tous les cas, associer la prise en charge du cercle vicieux "constipation/troubles mictionnels/infection urinaire" (cystite récidivante) et d'un éventuel facteur favorisant comme une uropathie malformatrice sous-jacente (PNA) [5].

Il faudrait également revoir les règles d'hygiène mictionnelles :

- mauvaise position mictionnelle ;
- technique d'essuyage de l'avant vers l'arrière ;
- uriner dès que l'envie se fait ressentir.

Il faut donc rechercher un facteur favorisant qui nécessite une prise en charge étiologique.

Ainsi, l'infection urinaire chez l'enfant est le plus souvent la résultante d'une anomalie acquise de l'écoulement bas des urines (c'est-à-dire d'une mauvaise vidange vésicale, comme une vessie instable de la jeune fille avec résidu post-mictionnel, avec une constipation) associée à un réservoir bactérien (prépuce du jeune nourrisson).

Plus rarement, elle s'associe à une anomalie congénitale de l'écoulement haut des urines, qui peut être objectivée dès la période néonatale en échographie (dilatation segmentaire de la voie excrétrice et/ou anomalies de l'échostructure du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale) [5].

## 3. Le dépistage du reflux vésico-urétéral (RVU)

Un RVU est très souvent retrouvé (35 %) après un premier épisode d'IU et encore plus souvent (75 %) lors d'IU récidivantes [4]. Ces RVU sont le plus souvent de bas grade [4, 22]. Ni les échographies anténatales, ni l'échographie réalisée à l'occasion d'un épisode d'IU ne sont suffisamment sensibles pour dépister les RVU, même de haut niveau. Elles peuvent parfois retrouver des signes indirects de RVU tels qu'une dilatation calicelle associée à un amincissement du parenchyme rénal, une dilatation pyélique > 10 mm, une dilatation intermittente des uretères > 3 mm, un épaississement vésical ou une vessie de lutte.

Cependant, la cystographie rétrograde est le seul examen utilisable en routine susceptible de dépister la quasi-totalité des RVU. L'échocystographie est en cours de validation. La cystographie rétrograde est indiquée en cas d'anomalies échographiques (décrites précédemment) ou PNA récidivantes ou PNA compliquée (abcès rénal, germe atypique ou pyonéphrose importante).

Néanmoins, si on exclut les RVU associés à une hypoplasie ou une dysplasie rénale qui posent des problèmes particuliers, la plupart des RVU révélés par une PNA ne relève ni d'une antibioprofylaxie, ni d'un traitement chirurgical ou endoscopique. Ils guérissent spontanément dans l'immense majorité des cas. Les indications du traitement chirurgical du RVU ne sont pas consensuelles et concernent aujourd'hui essentiellement les RVU sévères malformatifs et ceux associés à des PNA récidivantes [23].

## 4. Place de l'antibioprofylaxie

L'efficacité de l'antibioprofylaxie sur la fréquence des récidives des PNA est controversée. Si certaines études ne montrent pas de réduction significative de fréquence des récidives, d'autres, en revanche observent une diminution nette de la fréquence des épisodes [4, 21, 24]. Si elle est instaurée, la molécule utilisée est le céfclor avant l'âge de 1 mois et le cotrimoxazole après, en cas d'uropathie sévère ou de PNA récidivantes sur une uropathie sous-jacente. Nous pensons que la décision d'instauration d'une antibioprofylaxie doit être prise de façon personnalisée. Dans notre expérience, au-delà de 4 ans, les infections urinaires sont majoritairement secondaires à des troubles mictionnels diurnes à type de dysfonction vésicale. L'antibioprofylaxie n'a donc pas sa place. Nous l'instaurons majoritairement pour des enfants présentant un RVU avec des PNA à répétition, en association avec la postectomie chez le petit garçon.

Cependant, aucune étude ne trouve de réduction des cicatrices rénales indépendamment du grade du RVU [4, 21, 24]. En revanche, l'antibioprofylaxie favorise la sélection et la diffusion de souches résistantes. Les céphalosporines augmentent le risque de portage et d'infection par des entérobactéries productrices de BLSE ou de céphalosporinases [4, 21]. Les deux seules molécules disponibles en France ayant été réellement étudiées en prophylaxie des IU sont

## I Revues générales

le cotrimoxazole et la nitrofurantoïne. Elles posent des problèmes de tolérance qui ont conduit à un retrait d'AMM en prophylaxie pour la nitrofurantoïne (problème pulmonaire notamment) et invitent à la plus grande prudence d'utilisation dans cette indication (vu les faibles bénéfices attendus). Un diagnostic et un traitement précoces des IU peuvent contribuer à réduire le risque de cicatrices rénales.

### 5. Place de la postectomie

Le rôle de la postectomie est discuté de façon très controversée.

Dans notre expérience, pour les garçons avant l'âge de 2 ans avec des pyélonéphrites à répétition sur une malformation urologique (notamment un reflux vésico-urétéral de haut grade), la circoncision est le traitement anti infectieux le plus efficace. Une association d'une antibioprofylaxie peut être nécessaire.

Cette stratégie permet de sortir de la période pendant laquelle une intervention de type réimplantation urétérale sans ou avec remodelage urétéral pose des problèmes techniques. L'absence de pyélonéphrites chez des enfants après la réalisation d'une postectomie dans la petite enfance met souvent l'indication d'une intervention chirurgicale anti-reflux en question. Ces situations doivent être discutées de façon individuelle, lors des réunions néphro-urologiques pédiatriques spécialisées.

### BIBLIOGRAPHIE

- COHEN R, RAYMOND J, LAUNAY E *et al.* Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children. *Arch Pédiatr*, 2017;24:S22-S25.
- COHEN R, RAYMOND J, FAYE A *et al.* Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Arch Pédiatr*, 2015;22:665-671.
- DUBOS F, RAYMOND J. Pyélonéphrite aiguë du nourrisson : stratégies diagnostiques. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S101-S108.
- ROBERTS KB. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*, 2011;128:595-610.
- MORI R, LAKHANPAUL M, VERRIER-JONES K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2007;335:395-397.
- GLISSMEYER EW, KORGENSKI EK, WILKES J *et al.* Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*, 2014;133:e1121-e1127.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. *Médecine Mal Infect*, 2007;37:645-663.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) (2007) Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. RCOG Press, London.
- MARIANI-KURKDJIAN P, DOIT C, BINGEN E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S93-S96.
- LAUNAY E, BINGEN E, COHEN, R *et al.* Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S109-S116.
- ARCPED\_MUTLI\_GPIP\_2016\_CS4\_PC.indb.60.
- HODSON EM, WILLIS NS, CRAIG JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;17:CD003772.
- HOBERMAN A, WALD ER, HICKEY RW *et al.* Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999;104:79-86.
- MONTINI G, TOFFOLO A, ZUCCHETTA P *et al.* Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*, 2007;25:335-386.
- BOCQUET N, SERGENT ALAOUI A, JAIS JP *et al.* Randomized trial of oral versus sequential IV/Oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*, 2012;129:e269-e275.
- PATERSON DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*, 2000;6:460-463.
- LIVERMORE DM, HOPE R, MUSHTAQ S, WARNER M. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect*, 2008;14:189-193.
- BINGEN E, BIDET P, BIRGY A *et al.* In vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol*, 2012;50:2540-2541.
- BIRGY A, MARIANI-KURKDJIAN P, BIDET P *et al.* Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains involved in maternal-fetal colonization: prevalence of *E. coli* ST131. *J Clin Microbiol*, 2013;51:1727-1732.
- MADHI F, BISCARDI S, BINGEN E *et al.* Combined relay therapy with oral cefixime and clavulanate for febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:96-97.
- COHEN R, GILLET Y, FAYE A. Synthèse de la prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S124-S128.
- MINODIER P, BRÉAUD J, BÉRARD E. Pyélonéphrites à *E. coli*: stratégies prophylactiques. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S117-S123.
- WILLIAMS G, HODSON EM, CRAIG JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;2:CD001532.
- HOBERMAN A, GREENFIELD SP, MATTOO TK *et al.* Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014;370:2367-2376.

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

## Revue générale

# L'allergie à l'iode existe-t-elle ?

**RÉSUMÉ :** L'allergie à l'iode, c'est-à-dire l'allergie à l'atome d'iode, n'existe pas. En revanche, des réactions advenues de mécanismes variés ont été décrites vis-à-vis des produits de contraste iodés (PCI), des désinfectants iodés (polyvidone iodée [PVP]), des excipients contenant de la polyvidone non iodée et de certains médicaments (amiodarone). Cet amalgame – allergie à l'iode/allergie aux PCI – est souvent à l'origine de décisions médicales inappropriées. Enfin, un mythe doit être combattu : les individus allergiques aux poissons et aux fruits de mer ne sont pas à risque de développer des réactions aux PCI ou aux PVP sous prétexte que l'eau de mer peut contenir de l'iode (elle en contient en réalité une très faible quantité) !



**G. DUTAU**  
Allergologue – pneumologue – pédiatre.

L'allergie à l'iode, c'est-à-dire l'allergie à l'atome d'iode, élément chimique de symbole I et de poids atomique 53, n'existe pas. C'est d'emblée le premier message qu'il faut retenir de cet article. En effet, "l'allergie à l'iode" est certes une expression fréquemment employée par les patients (et même les médecins), mais c'est un mauvais terme qui désigne des symptômes variés relevant de mécanismes divers attribués à de multiples produits, depuis les fruits de mer jusqu'aux produits de contraste iodés et jusqu'à l'eau de mer qui contient très peu d'iode...

En revanche, les réactions advenues à différents produits iodés (produits de contraste et antiseptiques iodés) sont très loin d'être rares. Le terme de "réactions anaphylactoïdes" serait plus approprié pour qualifier certaines réactions advenues aux produits iodés, mais nous garderons ici le terme générique d'"anaphylaxie". Cette ambiguïté est responsable d'un grand nombre de "pré-médications systématiques" prescrites avant la réalisation d'examen radiologiques comportant des produits de contraste iodés (PCI). Réalisées dans un but médico-légal – selon le fameux "principe de précaution pour éviter les réac-

tions graves" –, ces prescriptions sont aléatoires car trop souvent incapables d'éviter les accidents. De plus, la présence d'iode sous diverses présentations dans plusieurs produits médicamenteux ou aliments est associée à des situations pathologiques très différentes qui n'ont rien à voir avec les allergies aux PCI mais qui sont l'objet de croyances vivaces.

### L'iode, élément chimique

L'iode (I) appartient à la famille des halogènes et est essentiellement trouvé sous forme diatomique (I<sub>2</sub>). C'est un oligo-élément essentiel pour l'organisme humain, servant en particulier à la synthèse des hormones thyroïdiennes qui, dès le stade fœtal, sont indispensables à la maturation du système nerveux. Par la suite, elles interviennent dans la croissance staturale et différents processus métaboliques, tout spécialement de l'enfance jusqu'à la puberté. C'est la raison pour laquelle au cours des années 1970, peu après une équipe canadienne, des pédiatres français ont eu l'idée de mettre au point un dosage radio-immunologique de la thyroxine (T4) puis de la thyrostimuline (TSH) permettant de détecter les hypothyroïdies

## I Revues générales

congénitales par athyréose ou ectopie thyroïdienne au 3<sup>e</sup> jour de la vie<sup>1</sup> [1].

L'iode est présent dans le milieu naturel terrestre mais il est relativement rare. On le trouve essentiellement sous forme diatomique, correspondant au di-iode, solide gris métallique appelé communément "iode"<sup>2</sup>. À la température ordinaire, l'iode est un solide cristallin, de couleur noir-violet, d'odeur caractéristique. Chauffé, il émet des vapeurs violettes. Il est légèrement soluble dans l'eau à 20 °C à raison de 0,293 g/L. Il se dissout plus facilement dans les solutions aqueuses d'iodures et dans de nombreux solvants organiques<sup>3</sup>. Il est principalement utilisé pour la fabrication de composés organiques ou minéraux (produits pharmaceutiques, désinfectants), pour la catalyse au cours de nombreuses synthèses organiques et au laboratoire. L'iode peut être radioactif ( $I_{123}$ ,  $I_{131}$ ), il en existe dans l'atmosphère de façon naturelle.

Certains aliments contiennent naturellement de l'iode (algues, poissons, lait, soja, haricots verts), mais un apport iodé optimal nécessite une alimentation variée. Le sel de table et le sel marin ne contiennent pas naturellement d'iode, l'enrichissement du sel de table en iode permet d'éviter les goitres par carence en iode (goitres endémiques) dans de nombreux pays (Canada, États-Unis, France, etc.). Contrairement à une croyance populaire, l'eau de mer contient peu d'iode (60 µg/L) et son odeur dite "iodée" est due à la décomposition des algues et du phytoplancton<sup>4</sup>.

L'iode stable est inclus dans des molécules servant de produits de contraste car il est opaque aux rayons X. Il entre également dans la composition de certains médicaments. À l'état d'ion iodure, l'iode

se concentre électivement, par affinité naturelle, dans les cellules de la thyroïde. Cette capacité de fixation dans les cellules thyroïdiennes normales ou pathologiques est utilisée pour traiter certaines pathologies (hyperthyroïdie, cancers de la thyroïde, métastases de cancers de la thyroïde) par ses isotopes radioactifs.

### Allergie aux produits de contraste iodés

Les PCI comportent des atomes d'iode fixés sur un ou deux cycles benzéniques. Ils sont utilisés pour l'ensemble de la radiologie à visée diagnostique : radiologie conventionnelle (urographie intraveineuse), angiographie par voie artérielle, scanner.

#### 1. Classification des PCI

Les PCI se répartissent en deux classes, selon leur aptitude à se dissocier ou non, en solution, en particules ioniques ou non ioniques. Ils se classent donc en produits de haute osmolarité (ioniques)

et de basse osmolarité (ioniques et non ioniques), ces derniers étant mieux tolérés sur le plan rénal et donc généralement utilisés :

- les PCI de basse osmolarité sont administrés par voie intravasculaire et sont utilisés dans la stratégie diagnostique ;
- les PCI de haute osmolarité administrés par voie intravasculaire ont un intérêt clinique insuffisant et n'ont plus de place dans la stratégie diagnostique selon les avis de la Haute Autorité de santé (HAS) [2].

Les PCI, surtout les produits ioniques, peuvent être à l'origine de réactions d'allure allergique, immédiates ou retardées. L'osmolarité des PCI ioniques est très élevée, de 6 à 8 fois celle des PCI non ioniques qui sont sensiblement iso-osmolaires (**tableau I**).

#### 2. Réactions immédiates

##### >>> Symptômes

Les symptômes surviennent rapidement, moins de 20 minutes après l'injection

Groupe (caractéristiques des produits)	DCI	Nom commercial
I Triiodés ioniques de haute osmolarité (1 530-1 860 mosm/kg)	Amidotrizoate loxitalamate	Angiographine Gastrorafine, Radioselectan, Télébrix
II Triiodés non ioniques de basse osmolarité	lobitridol lohexol loméprol lopamidol lopendol lopromide loversol	Xenetix Omnipaque lomeron lopamiron Ivepaque Ultravist Optiject, Optiray
III Hexa-iodés non ioniques iso-osmolaires (300 mosm/kg)	Iodixanol	Visipaque
IV Hexa-iodés ioniques d'osmolarité basse (600 mosm/kg)	loxaglate	Hexabrix

Tableau I : Les principaux PCI en fonction de leur osmolarité (d'après Vidal, [1] et [5]).

<sup>1</sup> Ce test permet de détecter la phénylcétonurie (1/1 980 naissances), l'hypothyroïdie (1/4 000), la drépanocytose (variable, 1/3 000 en moyenne), l'hyperplasie congénitale des surrénales (1/18 500) et la mucoviscidose (1/3 000). En France, G. Dutau et D. Augier ont mis au point la détection de l'hypothyroïdie néonatale avec les conseils de F. Bayard.

<sup>2</sup> fr.wikipedia.org/wiki/Iode (consulté le 7 avril 2020).

<sup>3</sup> www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\_207 (consulté le 7 avril 2020).

<sup>4</sup> www.caminteresse.fr/nature/lair-marin-sent-il-liode-1191895/ (consulté le 7 avril 2020).

du produit de contraste : urticaire, angio-œdème, gêne et striction laryngée, difficultés respiratoires telles que gêne thoracique et sifflements, broncho-spasme sévère, hypotension, collapsus, troubles du rythme cardiaque, anaphylaxie, arrêt cardiaque [3]. Il est possible de classer les symptômes des réactions immédiates en trois groupes :

- bénins (urticaire généralisée simple) ;
- modérés (angio-œdème) ;
- sévères (œdème laryngé, broncho-spasme, hypotension, anaphylaxie).

L'évolution peut être fatale comme dans l'observation de Sapra *et al.*, qui ont rapporté le cas d'une femme âgée de 45 ans, anxieuse, atteinte de diabète de type 2 et d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, exempte d'antécédent d'allergie aux PCI, dont l'aggravation des symptômes respiratoires nécessita une tomodensitométrie (TDM) thoracique avec injection de 60 mL d'iopamidol, un PCI non ionique. Peu après cette injection, elle développa une anaphylaxie aiguë et un arrêt cardiaque irrécupérable [4].

Le diagnostic différentiel se fait avec un malaise vagal et des accès de panique survenant chez les individus émotifs qui peuvent avoir déjà présenté ce type de symptôme à l'occasion d'un prélèvement sanguin, d'une anesthésie locale, d'une douleur aiguë [3]... Il faut aussi éliminer les réactions "pseudo-allergiques" qui sont liées à une histaminolibération ou à un problème d'hyperosmolarité telles que les flushs, les rashes, les bouffées de chaleur, les phénomènes vasomoteurs, les nausées, le goût métallique, les malaises divers. Plus fréquentes que les véritables réactions allergiques, elles font croire à une "allergie" non seulement au patient, mais aussi aux manipulateurs de radiologie ou même aux radiologues.

On incrimine la vitesse d'injection et l'hyperosmolarité du produit.

### >>> Épidémiologie

Nous disposons de quelques données épidémiologiques, variables selon les pays, qui sont résumées ci-dessous.

Au Japon, Katayama *et al.* ont effectué pendant 22 mois une étude multicentrique regroupant 337 647 patients qui avaient reçu des PCI, ioniques (169 284 cas) ou non ioniques (168 363 cas). La prévalence globale des allergies était significativement plus élevée avec les PCI ioniques (12,66 %) qu'avec les PCI non ioniques (3,13 %). De même, les réactions sévères étaient 6 fois plus fréquentes avec les premiers (0,22 %) qu'avec les seconds (0,04 %) [5].

Dans l'étude américaine de Lang *et al.* portant sur 5 191 patients qui avaient reçu un PCI par voie IV, la prévalence des réactions de type anaphylactique était de 1,39 %. Elles étaient 2 fois plus fréquentes chez les femmes (51 cas, soit 0,98 %) que chez les hommes (22 cas, soit 0,41 %). Les réactions graves étaient presque exclusivement féminines (21 cas sur 22) [6].

En 2017, Kim *et al.* ont aussi étudié l'incidence des réactions adverses aux PCI. Les réactions immédiates les plus fréquentes survenaient avec l'iopamidol (0,67 %), l'iohexol (0,64 %) et l'iobitridol (0,34 %) chez 286 087 patients d'une étude collaborative hospitalière portant sur les examens TDM. Le risque d'anaphylaxie était plus important pour l'iopromide (0,041 %), suivie par l'iopamidol (0,023 %), l'iohexol (0,018 %) et l'iobitridol (0,012 %). Le risque de réaction d'hypersensibilité de type immédiat (HSI) à la suite de scanners multiples était

plus important qu'après un seul examen (1,19 *versus* 0,63 %), ainsi que le risque d'anaphylaxie (0,052 *versus* 0,020 %) [7].

Une revue récente de Tasker *et al.* indique que l'HSI est observée dans moins de 10 % des réactions cutanées et dans plus de 50 % des réactions graves aux PCI mettant en jeu le pronostic vital. Au moment de l'accident, l'augmentation de l'histamine et de la tryptase sérique est associée à une sévérité clinique accrue [8].

Pour mémoire, ne faisant pas partie des PCI, des produits de contraste à base de sels de gadolinium ont été utilisés, pouvant être responsables de réactions de type allergique au cours des IRM (imagerie par résonance magnétique). Mais c'est surtout le risque – non formellement démontré mais possible – d'une accumulation à terme de ce produit dans différents organes, dont le cerveau, qui a conduit par précaution à suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) de quatre produits de type linéaire dont 3 sont commercialisés en France : le gadodiamide, l'acide gadopentétique et l'acide gadobénique. S'agissant des quatre produits de contraste de type macrocyclique (gadotéridol, gadobutrol, acide gadotérique 0,5 mmol/mL et 0,0025 mmol/mL), le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments [EMA]) recommande une utilisation à la dose la plus faible possible et uniquement lorsqu'une imagerie sans agent de contraste n'est pas adaptée<sup>5,6</sup>.

### >>> Mécanismes

Les mécanismes des réactions adverses immédiates aux PCI ne sont pas encore bien élucidés. Ils font intervenir une

<sup>5</sup> [www.vidal.fr/actualites/21125/produits\\_de\\_contraste\\_a\\_base\\_de\\_sels\\_de\\_gadolinium\\_suspension\\_d\\_amm\\_recommandee\\_pour\\_4\\_specialites/](http://www.vidal.fr/actualites/21125/produits_de_contraste_a_base_de_sels_de_gadolinium_suspension_d_amm_recommandee_pour_4_specialites/) (consulté le 7 avril 2020).

<sup>6</sup> [ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-d-autres-tissus-suspension-des-AMM-de-l-acide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-l-AMM-de-l-acide-gadobénique-a-l-imagerie-du-foie-et-modification-de-l-information-des-autres-specialites-maintenues-Lettre-aux-professionnels-de-sante](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Produits-de-contraste-a-base-de-gadolinium-et-retention-de-gadolinium-dans-le-cerveau-et-dans-d-autres-tissus-suspension-des-AMM-de-l-acide-gadopentetique-et-du-gadodiamide-utilises-en-intraveineux-restriction-de-l-AMM-de-l-acide-gadobénique-a-l-imagerie-du-foie-et-modification-de-l-information-des-autres-specialites-maintenues-Lettre-aux-professionnels-de-sante) (consulté le 7 avril 2020).

## I Revues générales

histaminolibération non spécifique, l'activation du complément et, plus rarement, un mécanisme IgE-dépendant [8]. L'histaminolibération non spécifique est liée à plusieurs facteurs : hyperosmolarité du PCI, action locale sur l'endothélium (libération de monoxyde d'azote [NO]), vitesse d'injection du produit. Dans l'étude de Clément *et al.*, les symptômes apparaissaient moins d'une heure après l'injection, le plus souvent à type de prurit et d'urticaire avec ou sans angio-œdème [9].

La mise en évidence de tests cutanés (TC) et/ou de dosages d'IgE spécifiques (IgEs) positifs vis-à-vis du PCI incriminé chez des patients ayant eu un accident d'allure anaphylactique sont en faveur d'un mécanisme IgE-dépendant [10, 11], comme dans cinq cas rapportés par Dewachter et Mouton-Faivre [10]. D'autres auteurs ont également détecté des IgE anti-PCI chez les patients ayant développé des réactions d'HSI à ces produits. Comparant 20 patients ayant eu des réactions modérées à sévères aux PCI à 20 témoins, Laroche *et al.* ont observé plus fréquemment chez les patients que chez les témoins des taux élevés d'IgE anti-ioxagalate ( $p < 0,005$ ) et anti-ioxitalamate ( $p = 0,045$ ) [12]. Une autre étude trouve 47,1 % d'IgE antiacide ioxaglique chez des patients ayant des antécédents de réactions à ce PCI contre 16,2 % chez les témoins [13].

### >>> Facteurs favorisants

Un antécédent de réaction antérieure à un PCI est le facteur favorisant le mieux identifié [10]. Selon Lang, le sexe féminin est associé à une plus grande fréquence de réactions anaphylactiques (en général) et de réactions graves (en particulier) [6]. Les antécédents d'atopie ou d'allergies multiplient par 2,5 le risque de développer une réaction aux PCI (3 versus 1,2 %) [14]. Chez les patients qui présentent une réaction d'HSI aux PCI et ont un asthme associé, le bronchospasme qui accompagne la réaction d'HSI risque d'être plus sévère

si l'asthme du patient n'est pas correctement équilibré par le traitement de fond : d'où l'importance d'un contrôle optimal de l'asthme selon les recommandations du GINA 2019 [15]. La prise de bêta-bloquants ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peut aggraver les symptômes et gêner la réanimation.

**Important :** il n'existe aucun lien entre le risque de réaction aux PCI et la rhinite allergique, les allergies alimentaires aux poissons et aux fruits de mer, la prise de médicaments iodés ou d'antiseptiques iodés.

### >>> Éléments du diagnostic

Le diagnostic des réactions immédiates aux PCI à type d'HSI repose sur une enquête et un bilan précis qui nécessitent le recours à un allergologue (ou un centre d'allergologie) rompu à l'exploration des allergies médicamenteuses : il en existe dans chaque grande ville ou région (**fig. 1 à 3**).

Pour Trautmann *et al.* [16], la sensibilité diagnostique des tests intradermiques (jusqu'à une dilution 1:10) aux PCI est une méthode appropriée pour le diagnostic des réactions immédiates et retardées, mais la plupart des auteurs soulignent la fréquence des fausses réactions positives ou négatives. En pratique, le PCI incriminé doit être testé dans les 2 à 6 mois suivant la réaction, mais il faut

aussi tester différents PCI afin d'identifier un PCI pour lequel le test cutané reste négatif et qui pourrait ainsi être toléré lors de futurs examens.

Le test de provocation par voie IV représente pour les spécialistes une procédure sûre pour les réactions non immédiates non sévères en cas de nécessité d'un examen radiologique avec injection [16]. Lefèvre *et al.* ont évalué la valeur prédictive négative (VPN) de deux stratégies, l'une basée uniquement sur les TC et l'autre sur les TC associés à une réintroduction intraveineuse avec un PCI testé négativement, et considèrent que la seconde stratégie est de nature à diminuer de moitié le nombre des faux positifs [17].

### >>> Prévention

La prévention des réactions d'HSI après la prise de PCI est un sujet de controverses depuis une trentaine d'années. En 1994, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, regroupée aujourd'hui avec d'autres commissions au sein de la HAS) indiquait que "le nombre limité d'informations pertinentes ne permettait pas d'établir l'efficacité d'une prescription systématique pour prévenir les réactions anaphylactoides aux PCI" et que, lorsque la décision était prise d'en faire une, "il n'y avait pas d'accord unanime sur la formulation de cette prescription" [18].



**Fig. 1 :** Réaction cutanée à type de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 24 heures après un scanner utilisant de l'iobitridol chez une jeune fille de 16 ans (photo BM, Hôpital Saint-André, Bordeaux).



**Fig. 2 :** IDR positives à 10-1 à gauche et à droite avec le même PCI en solution, pire à 24 heures chez une patiente ayant eu un important exanthème maculopapuleux après injection de PCI (photo AB, Hôpital Tenon, Paris).



**Fig. 3 :** Patiente ayant eu un choc avec l'iohexol. La réaction photographiée est celle à 20 minutes d'une IDR faite avec injection intradermique de 0,02 mL d'iohexol dilué au 1/10<sup>e</sup>, donc à une concentration de 15 mg/mL. Le diamètre de la papule d'injection est cerné au stylo. Les tests avec les autres PCI étaient tous négatifs. Un PCI de remplacement a pu être administré sous surveillance avec une bonne tolérance (photo AB, Hôpital Tenon, Paris).

## POINTS FORTS

- L'allergie à l'iode, c'est-à-dire l'allergie à l'atome d'iode, n'existe pas.
- Les produits de contraste iodés (PCI), surtout les produits ioniques, peuvent être à l'origine de réactions d'allure allergique, immédiates ou retardées.
- Toute prémédication systématique doit disparaître. La prémédication est basée sur les antécédents, la nature des symptômes lors d'une réaction antérieure et leur sévérité.
- Les réactions retardées, surtout cutanéomuqueuses, sont variées, souvent accompagnées de fièvre.
- Couramment utilisée, la polyvidone iodée est un antiseptique qui peut entraîner des réactions allergiques immédiates.
- Parmi les autres "médicaments iodés" : l'iode radioactif utilisé en thérapeutique ou à titre diagnostique n'a jamais été associé à des réactions allergiques ; l'amiodarone peut entraîner de rares réactions d'allergie immédiate et surtout des pneumopathies d'hypersensibilité, mais la responsabilité de l'iode n'a jamais été démontrée.
- La plupart des allergènes des allergies alimentaires aux poissons et aux fruits de mer sont identifiés : ils n'ont rien à voir avec l'iode !

Dewachter et Mouton-Faivre ont analysé six protocoles de prémédication utilisant l'hydroxyzine seule, les antihistaminiques seuls, les corticoïdes seuls, les antihistaminiques H1 associés aux corticoïdes, les corticoïdes associés aux antihistaminiques H1 et à l'éphédrine. Les résultats ne sont pas probants car ces études n'ont pas été conduites avec les principes scientifiques de la médecine fondée sur les niveaux de preuve [11].

En fonction de l'expérience professionnelle, cette prescription devrait être restreinte :

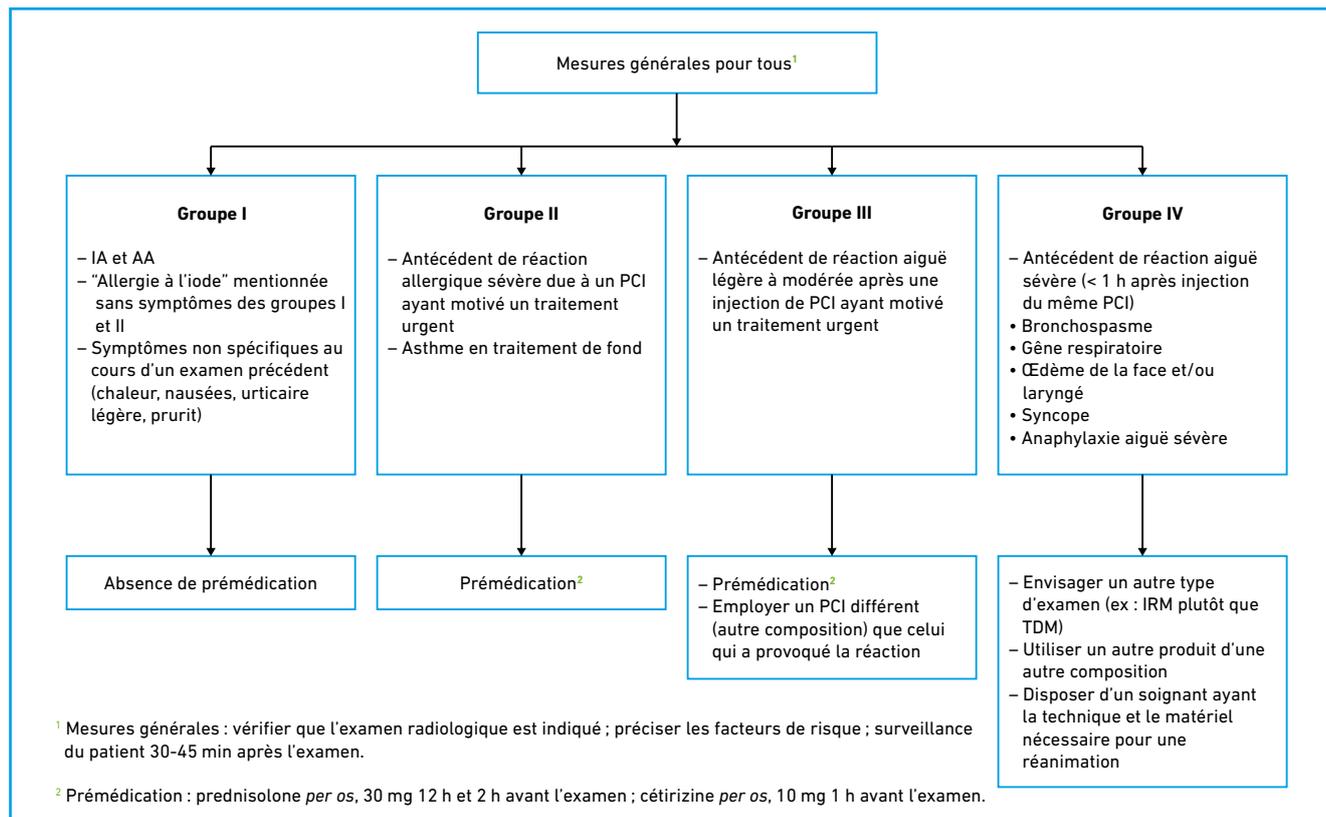
- aux sujets ayant déjà présenté une réaction antérieure à un PCI ;
- aux patients asthmatiques, insuffisants cardiaques ou recevant un traitement par bêtabloquant ou IEC ;
- l'argument médicolegal souvent avancé pour justifier une prévention systématique n'a aucune valeur.

Schrijvers *et al.* ont effectué récemment une revue systématique des protocoles de prévention des réactions d'HSI aux PCI [19]. La fréquence et la gravité des réactions d'HSI survenant malgré une prémédication indiquent que la prémédication n'est pas une panacée et l'intensité de la réaction reflète en général celle de la réaction initiale. Ces auteurs proposent un algorithme voisin de celui de Berner *et al.* [20] (**fig. 4**).

En pratique, on peut proposer la prescription et les recommandations suivantes :

- prednisolone (0,5 mg/kg ou équivalent *per os* 12 heures et 2 heures avant l'injection du PCI) ;
- antihistaminique H1 (1 comprimé *per os* 12 heures avant l'injection) ;
- rééquilibration d'un asthme associé en sollicitant une consultation spécialisée de pneumologie ;

# Revue générale



**Fig. 4 :** Recommandations adaptées à la prévention des réactions aux PCI et autres produits de contraste (d’après [20], modifiée). AA : allergie alimentaire ; IA : intolérance alimentaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PCI : produit de contraste iodé ; TDM : examen tomodensitométrie.

– en cas d’anxiété chez un patient hospitalisé, hydroxyzine 1,5 mg/kg la veille et 2 heures avant l’examen [10].

Dans un éditorial intitulé “Produits de contraste : la prémédication systématique doit disparaître”, Clément met en exergue quelques notions “simples” [21]:

– la prémédication des patients à risque allergique mais n’ayant jamais reçu de PCI n’a pas lieu d’être systématique (ces individus représentent un quart de la population générale);

– la prise en charge des patients ayant déjà développé une réaction aux PCI nécessite des études prospectives (**encadré**).

### 3. Réactions retardées

Les réactions cutanéomuqueuses sont variées, souvent accompagnées de

**Pas de prémédication systématique de première intention pour prévenir une réaction aux produits de contraste iodés (PCI)**

1. C’est au seul radiologue de valider l’indication d’une injection de produit de contraste (PDC) car l’échographie, le Doppler et l’IRM (qui en font l’économie) sont bien souvent suffisants pour établir le diagnostic.
2. Lors de la prise de rendez-vous radiologique, trop de secrétariats ont pris l’habitude (dans un but louable et/ou selon le “principe de précaution”) de rechercher des symptômes de réactions indésirables aux produits de contraste. La réponse d’un patient “*je suis allergique à l’iode*” (ce terme doit être abandonné) ne doit pas aboutir à ce que le secrétariat donne une prémédication systématique à l’aveugle. La question qu’il faut poser est: “*Avez-vous déjà reçu une injection de produit de contraste et comment cela s’est-il passé ?*”
3. Le radiologue doit être capable de faire face à une réaction aux PCI, légère, modérée ou sévère. Cette précaution médico-légale nécessite que le radiologue ait les moyens de parer à toute éventualité (oxygène, adrénaline, voie veineuse, fluides, etc.) [11, 21].

fièvre : urticaire, érythème, exanthème maculopapuleux ou papulovésiculeux, exceptionnellement syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Elles peuvent survenir jusqu’à 4 à 7 jours après l’administration du PCI [3, 22].

Leur diagnostic évoqué par l’anamnèse et les signes cliniques peut être confirmé par la réalisation de tests cutanés à lecture retardée (*patch tests*) [22]. Ces tests ne doivent pas être effectués en cas de manifestations cliniques graves comme

les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.

### Allergie aux antiseptiques iodés

La polyvidone iodée (PVP) est un antiseptique très couramment utilisé. Elle peut entraîner des réactions allergiques immédiates. Contrairement au titre (“*First case of anaphylaxis to iodinated povidone*”) d’un article de Le Pabic *et al.* [23], De Barrio et Zubeldia nous rappellent que d’autres cas d’allergie à la PVP ont été publiés [24]. Une revue de la littérature accessible dans PubMed indique qu’une dizaine de cas d’allergie à la PVP ont ainsi été décrits [24-31]. L’anaphylaxie en est le symptôme le plus fréquent, pouvant mettre en jeu le pronostic vital [23, 25-29]. Le caractère IgE-dépendant de ces anaphylaxies aiguës est documenté par la positivité des tests cutanés [23, 27-29] et/ou des dosages d’IgE sériques spécifiques à la PVP [15, 27, 28] ou par celle d’autres tests d’histaminolibération en présence de PVP [15].

L’antiseptique est le plus souvent incriminé dans sa forme topique, utilisée pour désinfecter la peau, les muqueuses et les plaies, mais aussi après la prise de PVP non iodée présente comme excipient dans des comprimés [28], après hystérosalpingographie avec un PCI contenant de la PVP non iodée [32] ou après injection d’un corticoïde contenant de la PVP. L’atome d’iode n’est pas en cause dans toutes ces observations : dans le cas de Lopez Saez *et al.*, les tests cutanés au lugol, à l’iodure de potassium ou à un PCI étaient négatifs [27].

Un seul cas d’allergie croisée avec un PCI, le Télébrix Hystéro (seul PCI à contenir de la PVP) a été décrit [32]. Il n’y a donc pas de raison de contre-indiquer l’utilisation d’un PCI chez un patient ayant des antécédents de réaction allergique d’allure immédiate à un antiseptique iodé.

Les réactions retardées aux antiseptiques iodés sont moins exceptionnelles, à type d’érythème ou d’eczéma. Leur diagnostic peut être confirmé par la réalisation de tests cutanés à lecture retardée. La PVP et le nonoxynol 9, un agent tensioactif, sont les principaux allergènes [30, 31]. Il n’est pas nécessaire de contre-indiquer les médicaments iodés d’une autre classe thérapeutique chez les patients ayant des antécédents de réactions retardées aux antiseptiques iodés.

### Allergie à d’autres médicaments contenant de l’iode

Il n’a jamais été décrit de manifestations d’allure allergique avec l’iode radioactif utilisé en thérapeutique ou à titre diagnostique. L’amiodarone, très utilisée comme antiarythmique, peut entraîner de rares réactions d’allergie immédiate à type d’asthme [33], d’angio-œdème [34] ou même d’anaphylaxie après injection IV [35], et surtout des pneumopathies d’hypersensibilité [36].

L’amiodarone, prescrite au long cours chez des patients atteints de troubles du rythme cardiaque, peut être responsable de dysthyroïdies, d’hypothyroïdies et d’hyperthyroïdies dont il existe deux types : type I avec effet de Jod-Basedow et synthèse excessive de T3 et T4 (surtout présente dans les régions avec déficience en iode et chez des patients ayant une affection thyroïdienne préexistante), et type II (thyroïdite destructive due à un effet toxique direct de l’amiodarone avec la libération d’hormones thyroïdiennes pré-produites, le plus souvent chez des patients sans affection thyroïdienne). Ces pathologies ne sont pas de type allergique : les antithyroïdiens sont utilisés pour le traitement des patients de type I et les corticoïdes systémiques pour les patients de type II (40 à 60 mg/jour pendant 2-3 mois puis sevrage lent pendant plusieurs mois) [37].

### Allergie à l’iode, allergie aux fruits de mer, allergie à l’iode marin !

L’allergie aux poissons et aux fruits de mer se traduit par les différents symptômes d’hypersensibilité immédiate IgE-dépendante, depuis le syndrome d’allergie orale (SAO) jusqu’à l’anaphylaxie aiguë ou le choc anaphylactique. Elle est beaucoup plus fréquente avec les poissons ou les crustacés (crevettes, crabes, langoustes, homards, tourteaux) qu’avec les mollusques terrestres ou marins (escargots, huîtres, moules, bulots). Le caractère IgE-dépendant de ces allergies alimentaires est facilement documenté par l’histoire clinique, les *prick tests* et les dosages d’IgE sériques spécifiques. La plupart des allergènes responsables ont été identifiés : ils n’ont strictement rien à voir avec l’iode !

Il n’y a donc aucune raison de contre-indiquer l’utilisation d’un médicament iodé, en particulier un PCI, chez les patients souffrant d’allergie alimentaire. Toute prémédication est également inutile. Autre plainte souvent formulée par les mères, le risque des bains de mer chez les enfants prétendument “allergiques à l’iode” : il s’agit également là d’un mythe...

### Conclusion

Il apparaît donc que l’allergie à l’iode proprement dite n’existe pas. Il faut abandonner ce terme qui conduit trop souvent à des pratiques médicales erronées, notamment dans le domaine de la prémédication, de l’utilisation des PCI au cours des examens radiologiques et de l’emploi de désinfectants à base de PVP.

*Remerciements aux Drs A. Barbaud (Paris) et B. Milpied (Bordeaux) pour les documents iconographiques.*

### BIBLIOGRAPHIE

1. DUTAU G, AUGIER D, BAYARD F *et al.* Dosage radio-immunologique de la thyroxine

## I Revues générales

- dans l'éluat de sang séché prélevé sur papier buvard. Application au dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. *Arch Fr Pédiatr*, 1975;32:957-970.
2. HAS. Produits de contraste iodés (PCI) administrés par voie vasculaire. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/synthese\\_produits\\_contraste\\_iodes\\_mai2013\\_2013-11-19\\_16-07-46\\_275.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/synthese_produits_contraste_iodes_mai2013_2013-11-19_16-07-46_275.pdf) (consulté le 7 avril 2020).
  3. LEYNADIER F. Réactions anaphylactoïdes des produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol*, 2002;42:91-96.
  4. SAPRA A, BHANDARI P, MANEK M *et al.* Fatal anaphylaxis to contrast a reality: a case report. *Cureus*, 2019;11:d6214.
  5. KATAYAMA H, YAMAGUCHI K, KOZUKA T *et al.* Adverse reactions to ionic and non ionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology*, 1990;175:621-628.
  6. LANG DM, ALPERN MB, VISINTAINER PF *et al.* Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95:813-817.
  7. KIM SR, LEE JH, PARK KH *et al.* Varied Incidence of Immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic Iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clin Exp Allergy*, 2017;47:106-112.
  8. TASKER F, FLEMING H, McNEIL D *et al.* Contrast media and cutaneous reactions. Part 1. Immediate hypersensitivity reactions to contrast media and gadolinium deposition. *Clin Exp Dermatology*, 2019;44:839-843.
  9. CLEMENT O, DEWACHTER P, MOUTON-FAIVRE C *et al.* Immediate hypersensitivity to contrast agents: the French 5-year CIRTACI Study. *EclinicalMedicine*, 2018;1:51-61.
  10. DEWACHTER P, MOUTON-FAIVRE C. Réactions sévères avec les produits de contraste iodés : l'anaphylaxie est-elle responsable ? *J Radiol*, 2001;82:973-977.
  11. DEWACHTER P, MOUTON-FAIVRE C. Prévention des réactions sévères après injection de produits de contraste iodés : revue de la littérature. *J Radiol*, 2003;84:535-544.
  12. LAROCHE D, AIMONE-GASTIN I, DUBOIS F *et al.* Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology*, 1998;209:183-190.
  13. MITA H, TADOKORO K, AKIYAMA K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy*, 1998;53:1133-1140.
  14. WITTEN DM, HIRSCH FD, HARTMAN GW. Acute reactions to urographic contrast medium: Incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1973; 119:832-840.
  15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019, 199 pages.
  16. TRAUTMANN A, BROCKOW K, BEHLE V *et al.* Radiocontrast media hypersensitivity: skin testing differentiates allergy from non allergic reactions and identifies a safe alternative as proven by intravenous provocation. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;7:2218-2224.
  17. LEFEVRE S, LAHALLE J, GOETZ C *et al.* Hypersensibilité immédiate aux produits de contraste iodés : intérêt du test de réintroduction par voie intraveineuse à faible dose en complément des tests cutanés. *Rev Fr Allergol*, 2019; 59:274.
  18. ANDEM. Recommandations pour l'emploi et le choix des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomodensitométriques et urographiques, 1994.
  19. SCHRIJVERS R, DEMOLY P, CHIRIAC AM. Premédication for iodinated contrast media induced immediate hypersensitivity reactions. *Curr Treat Options Allergy*, 2019;6:538-553.
  20. BERNER J, POLETTI PA, BECKER CD *et al.* Réactions aux produits de contraste iodés : quelles mesures préventives ? *Rev Méd Suisse*, 2009;5:2016-2021.
  21. CLÉMENT O. Produits de contraste : la prémédication systématique doit disparaître. *J Radiol*, 2003;84:531.
  22. BROCKOW K, BECKER W, WORRET WI *et al.* Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:1107-1108.
  23. LE PABIC F, SAINTE-LAUDY J, BLANCHARD N *et al.* First case of anaphylaxis to iodinated povidone. *Allergy*, 2003;58: 826-827.
  24. DE BARRIO M, ZUBELDIA JM. Is the first really the first? *Allergy*, 2004;59:1010.
  25. WARAN KD, MUNSICK RA. Anaphylaxis from povidone iodine. *Lancet*, 1995; 345:1506.
  26. NAKAO M, NAKATANI K, SUYAMA H *et al.* A case of life-threatening anaphylactoid reaction caused by povidone-iodine. *Masui*, 1997;46:105-109.
  27. LOPEZ SAEZ MP, DE BARRIO M, ZUBELDIA JM *et al.* Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol*, 1998;26:23-26.
  28. RONNAU AC, WULFERINK M, GLEICHMANN E *et al.* Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. *Br J Dermatol*, 2000;143:1055-1058.
  29. ADACHI A, FUKUNAGA A, HAYASHI K *et al.* Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*, 2003;48:133-136.
  30. ERDMANN S, HERTL M, MERK HF. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis*, 1999;40:331-332.
  31. DOOMS-GOOSSENS A, DEVYLDER H, GIDI DE ALAM A *et al.* Contact sensitivity to nonoxynols as a cause of intolerance to antiseptic preparations. *J Am Acad Dermatol*, 1989;21:723-727.
  32. MONERET-VAUTRIN DA, MATA E, GERARD H *et al.* Probable allergy to polyvidon, responsible for a reaction to iodinated contrast medium: a case of asthma after hysterosalpingography. *Allerg Immunol*, 1989;21:196, 198-199.
  33. BURCHES E, GARCIA-VERDEGAY F, FERRER M *et al.* Amiodarone-induced angioedema. *Allergy*, 2000;55:1199-1200.
  34. IMAMURA H, KINOSHITA O, MARUYAMA K *et al.* Two cases of bronchial asthma after treatment with amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001;24:1563-1565.
  35. FRANSI S, BRIEDIS J. Anaphylaxis to intravenous amiodarone. *Anaesth Intensive Care*, 2004;32:578-579.
  36. CHRYSANTHOPOULOS C, SIABLIS D, KOUNIS NG. Amiodarone-induced recurrent allergic pneumonitis. *Ann Allergy*, 1988; 60:111-114.
  37. EGLOFF M, PHILIPPE J. Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Rev Méd Suisse*, 2016;12:804-809.

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

## I Revues générales

# Obésités génétiques rares : perspectives diagnostiques et thérapeutiques

**RÉSUMÉ:** Les obésités génétiques représentent 5-10 % des obésités précoces, débutant très tôt dans la vie. Elles sont le plus souvent secondaires à une dysrégulation hypothalamique au niveau de la voie leptine/mélanocortines qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire. Cette origine physiopathologique commune des obésités génétiques rares, qu'elles soient syndromiques ou monogéniques, est à l'origine un véritable *continuum* entre les situations cliniques avec un phénotype commun (obésité précoce et sévère avec hyperphagie sévère associée le plus souvent à des anomalies endocriniennes et/ou un trouble du neurodéveloppement et/ou des anomalies malformatives). De nouvelles molécules ciblant l'hypothalamus existent maintenant pour ces formes génétiques, ce qui justifie de les diagnostiquer le plus tôt possible au cours de l'enfance.



**B. DUBERN**

Service Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Le développement précoce de l'obésité au cours de la vie implique toujours une prédisposition génétique, en interaction avec des facteurs environnementaux variables en fonction des situations (mode de vie, manque de sommeil, etc.) [1]. L'obésité précoce est reconnue comme une véritable maladie des centres de régulation de la faim, avec une héritabilité génétique pouvant atteindre jusqu'à 90 % dans les situations d'obésité sévère et précoce (débutant dès les premières années de vie). Deux tableaux cliniques sont classiquement décrits : les obésités génétiques de causes rares ou obésités précoces, avec ou sans trouble du neurodéveloppement (5-10 % des cas), et l'obésité dite polygénique plus commune et plus fréquente [1]. Le diagnostic d'obésité génétique rare doit être évoqué devant un tableau évocateur, afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée dès que possible et le cas échéant des innovations thérapeutiques ciblant l'hypothalamus [2].

La dysrégulation du contrôle de la faim et du poids au niveau hypothalamique est au centre du phénotype en cas d'obésités génétiques rares en raison de la réponse anormale aux signaux hormonaux venant de la périphérie (leptine, insuline, ghréline) et de l'altération des signaux venant du système nerveux autonome ou des voies hormonales hypophysaires [3]. Une des voies clés du contrôle hypothalamique est la voie leptine-mélanocortines dont l'interruption, quelle que soit son origine, entraîne une hyperphagie insatiable dès la petite enfance, particulièrement sévère dans les premières années de vie. Cette atteinte hypothalamique est aussi responsable d'une altération du métabolisme de base qui participe au développement anormal du tissu adipeux.

On distingue deux grandes catégories d'obésités génétiques rares [6] :  
– **les obésités syndromiques** ou obésités associées à d'autres signes évocateurs de trouble du neurodéveloppement

## Revue générale

(déficience intellectuelle ou retard psychomoteur et/ou des apprentissages, ou troubles du spectre de l'autisme) et/ou de syndrome malformatif congénital (éléments dysmorphiques, anomalies d'organe). Les syndromes de Prader-Willi (SPW), de l'X-fragile et de Bardet-Biedl (BBS) en sont les plus fréquents ;

– **les obésités monogéniques non syndromiques** liées à un variant pathogène dans l'un des gènes de la voie leptine-mélanocortines. Actuellement, plus de soixante gènes ont été impliqués dans ces phénotypes [6]. Les plus connus sont les gènes de la leptine (*LEP*), de son récepteur (*LEPR*), de la proopiomélanocortine (*POMC*), de la prohormone convertase subtilisin/kexin 1 (*PCSK1*), et du récepteur aux mélanocortines de type 4 (*MCR4*). Il s'agit d'obésités très précoces avec une hyperphagie majeure et le plus souvent des déficits endocriniens centraux (déficit corticotrope en cas de déficit en *POMC*, hypogonadisme hypogonadotrope en cas de déficit en leptine, ou diabète insipide en cas de déficit en *PCSK1*, par exemple) [7].

### Quand évoquer une obésité génétique ?

En raison de l'origine physiopathologique commune des obésités génétiques rares, qu'elles soient syndromiques ou

monogéniques par atteinte des centres régulateurs hypothalamiques, il existe un véritable *continuum* entre les situations cliniques avec un phénotype commun qui doit être repéré afin de proposer une prise en charge adaptée, dès que possible. Le Programme national de diagnostic et de soins (PNDS) Obésités de causes rares, publié en juillet 2021 sur le site de l'HAS aide à orienter les cliniciens dans ces situations :

([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/texte\\_pnds\\_oberar19072021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/texte_pnds_oberar19072021.pdf))

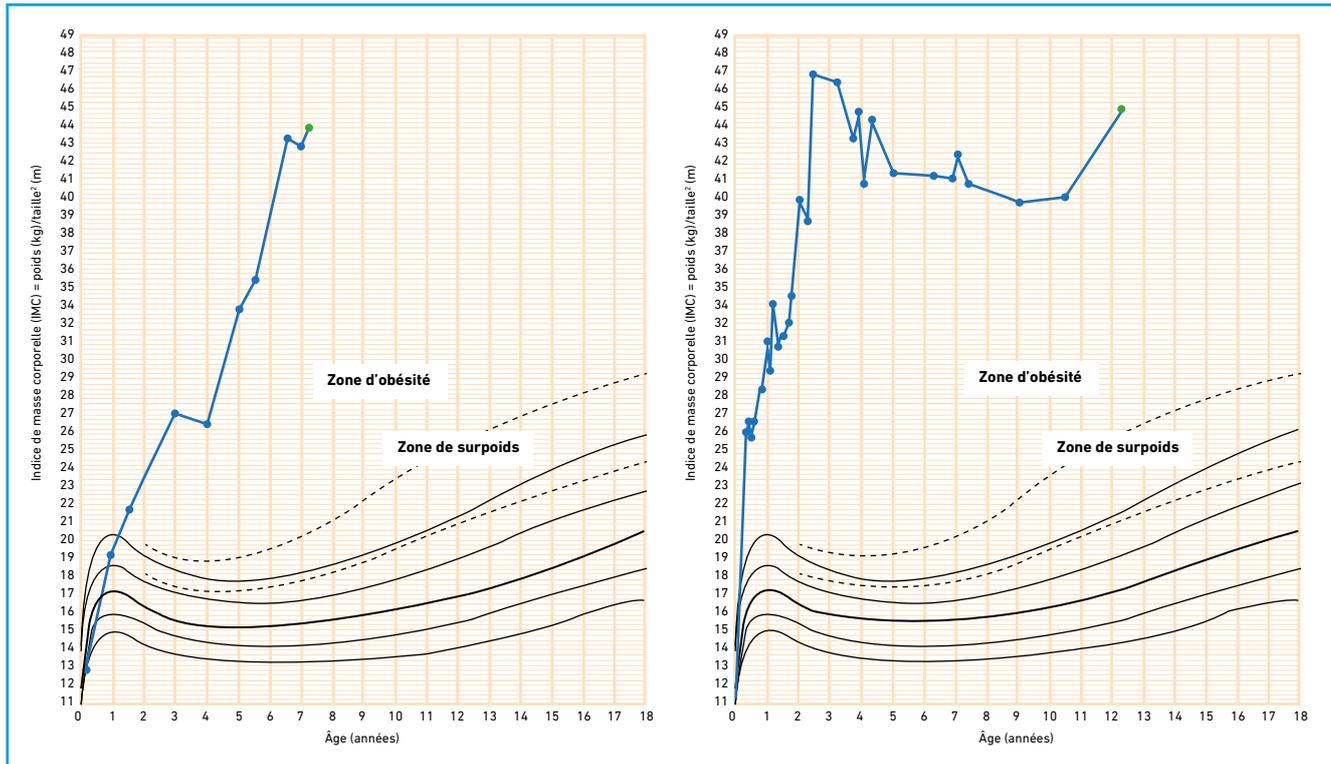
Le phénotype évocateur d'une obésité génétique (**tableau 1**) est donc une obésité très précoce (dès les premiers mois de vie) et sévère (IMC > à la courbe IOTF 30 ou score de l'IMC > + 3 DS (avant l'âge de 6 ans, voire 3 ans) avec un rebond d'adiposité avant 3 ans, voire une absence de rebond (**fig. 1**) [8, 9]. Cette obésité est associée à un comportement alimentaire inhabituel avec contrôle volontaire de la prise alimentaire quasi-impossible, hyperphagie incontrôlable, voire une impulsivité alimentaire. Il est souvent décrit par les parents une absence de rassasiement et de satiété, une intolérance à la restriction alimentaire avec des colères et de l'auto, voire de l'hétéro-agressivité. Dans certains syndromes, il existe parfois des obsessions centrées sur l'alimentation

interférant avec les activités quotidiennes, et des stratégies de recherche de nourriture pouvant aller jusqu'au vol. D'autres atteintes sont associées de façon inconstante selon les étiologies comme des troubles endocriniens d'origine centrale (insuffisance corticotrope, puberté précoce ou retardée, hypothyroïdie centrale, déficit somatotrope, entre autres, à rechercher systématiquement, en particulier en cas d'hypoglycémies néonatales, de retard statural ou de développement pubertaire anormal), des troubles du neurodéveloppement (hypotonie néonatale, retard du langage, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique et/ou troubles spécifiques des apprentissages). La présence de malformations congénitales (polydactylie, malformation rénale ou cardiaque), d'atteintes neurosensorielles (nystagmus, atteinte rétinienne, surdité entre autres) ou de particularités morphologiques associées doit aussi faire évoquer une origine génétique [2].

L'outil informatique *Obsgen* d'accès libre développé par notre équipe (<http://obsngen.nutriomics.org>) permet d'orienter les cliniciens. Si besoin, un contact peut être pris auprès des centres de références et de compétences maladies rares PRADORT (Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares avec troubles du comportement alimentaire).

Phénotypes communs	Phénotypes inconstants
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Obésité de début très précoce (dès les premières années de vie) et sévère (IMC &gt; à la courbe IOTF 30 avant l'âge de 6 ans voire 3 ans).</li> <li>● Comportement alimentaire anormal avec contrôle volontaire de la prise alimentaire très limité (hyperphagie incontrôlable, impulsivité alimentaire, vols de nourriture).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anomalies endocriniennes centrales (fréquentes) : hypogonadisme hypogonadotrope, retard de croissance statural par déficit en GH, insuffisance corticotrope par déficit en ACTH, etc.</li> <li>● Anomalies neuropsychologiques (selon les étiologies) : trouble du neurodéveloppement avec déficience intellectuelle d'intensité variable ; troubles du spectre autistique ; troubles cognitifs avec difficultés de régulation émotionnelle ; troubles du comportement, voire tableaux psychiatriques.</li> <li>● Anomalies sensorielles (selon les étiologies) : nystagmus, rétinopathie pigmentaire, surdité par exemple.</li> <li>● Éléments dysmorphiques (selon les étiologies) : polydactylie, oreilles basses implantées par exemple.</li> <li>● Troubles du sommeil et de la régulation des grandes fonctions hypothalamiques.</li> </ul>

Tableau 1 : Tableau évocateur d'une obésité génétique rare.

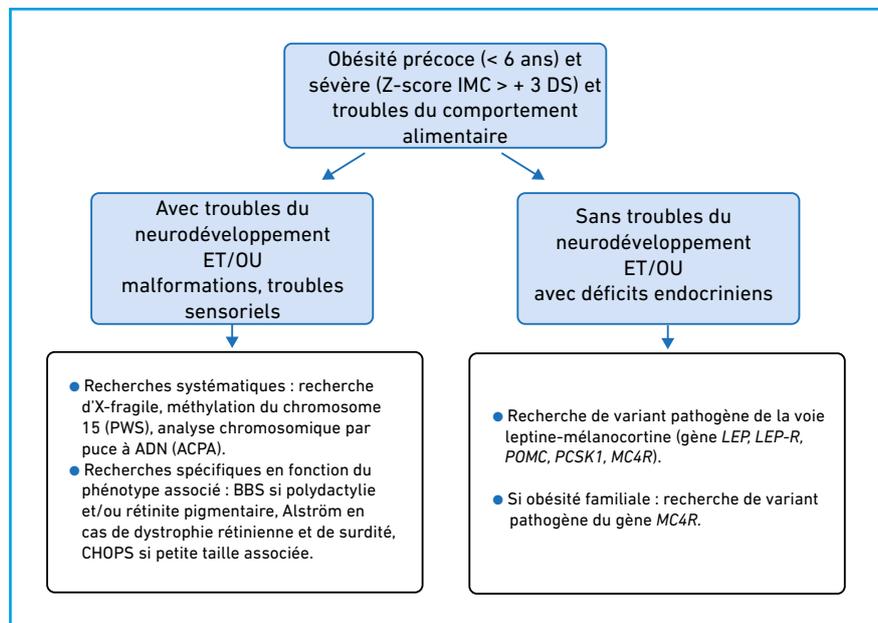


**Fig. 1 :** Exemples de courbes d'IMC évocatrices d'obésité génétique. Il est important de noter l'évolution rapide de l'IMC dès les premières années de vie sans rebond d'adiposité (défini par le nadir de l'IMC survenant normalement vers l'âge de 6 ans).

### Quels examens faire en cas de suspicion d'obésité génétique ?

Les analyses génétiques peuvent être discutées avec un Centre de référence des maladies rares (CRMR) de la filière DéfiScience et dépendent du tableau clinique associé à l'obésité (**fig. 2**). En cas d'obésité sévère et précoce avec anomalies endocriniennes, qu'il y ait ou non un trouble du neurodéveloppement, la recherche de variants pathogènes dans les principaux gènes de la voie leptine-mélanocortines reste indispensable [2]. En cas de trouble du neurodéveloppement, la recherche des principaux syndromes, associés à une obésité, peut être indiquée (SPW, X fragile, BBS).

Des recherches plus spécifiques sont discutées au cas par cas avec un neurogénétiicien en fonction du phénotype clinique (exome, voire génome).



**Fig. 2 :** Analyses génétiques à réaliser en cas de suspicion d'obésité génétique. D'après le Programme National de Diagnostic et de Soins Obésités de Causes Rares, juillet 2021, HAS. LEP : leptine ; LEP-R : récepteur à la leptine ; MC4R : récepteur aux mélanocortines de type 4 ; PCSK1 : prohormone convertase subtilisin/kexin 1 ; POMC : proopiomélanocortine ; PWS : Prader-Willi Syndrome.

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Les obésités génétiques, qu'elles soient monogéniques ou syndromiques, sont secondaires à une dysrégulation hypothalamique au niveau de la voie leptine/mélanocortines qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prise alimentaire.
- Leur phénotype commun est une obésité précoce (avant l'âge 6 ans) avec comportement alimentaire anormal (impulsivité alimentaire, contrôle impossible, colères en cas de restriction) associée à d'autres phénotypes comme des anomalies endocriniennes et/ou un trouble du neurodéveloppement.
- Le bilan génétique minimal est l'analyse des gènes de la voie leptine/mélanocortines, et en cas de trouble du neurodéveloppement, l'étude de la méthylation du chromosome 15, la recherche d'X fragile et une étude par ACPA.
- Des molécules innovantes ciblant l'hypothalamus restituent le signal de satiété en cas d'interruption de la voie leptine/mélanocortines en amont de MC4R (déficit en POMC ou LEPR ou syndrome de Bardet-Biedl).
- La chirurgie bariatrique est à discuter avec grande prudence dans ces situations en raison de son efficacité moindre à moyen terme avec une reprise de poids plus précoce.

### Quelles sont les perspectives thérapeutiques dans les obésités génétiques en 2023 ?

Actuellement, des innovations thérapeutiques ciblant obésités génétiques arrivent sur le marché. La leptine recombinante permet ainsi de traiter les patients déficitaires en leptine avec un effet bénéfique sur le poids et l'hyperphagie du fait de la restitution du signal leptine [3]. Depuis plus récemment, l'agoniste de MC4R (setmelanotide ou IMCIVREE, *Rythm Pharmaceuticals*) est disponible pour traiter les patients porteurs de variants génétiques interrompant la voie leptine-mélanocortines (déficit en POMC et LEPR) et les patients ayant un BBS. Cette molécule a montré son effet rapide sur l'hyperphagie des patients âgés de plus de 12 ans obèses par déficit en POMC ou LEPR, avec une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids de plus de 10 % après un an de traitement [10, 11]. Les

principaux effets secondaires décrits sont une hypermélanodermie du fait de l'action de l'agoniste de MC4R sur les récepteurs du type 1 au niveau cutané et des réactions locales transitoires au niveau du site d'injection [12]. La description récente de deux patients, traités depuis 7 ans en continu par cette molécule, a montré son effet bénéfique persistant sur le poids et l'hyperphagie, sans effets secondaires supplémentaires à long terme [13]. Ces résultats très encourageants invitent à envisager maintenant une prise en charge médicamenteuse ciblée et efficace pour les enfants ayant des obésités par variants homozygotes et probablement hétérozygotes dans les gènes de la voie leptine/mélanocortines. Dans le BBS, le défaut d'adressage de récepteur de la leptine au pôle des cellules hypothalamiques, impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire, explique en grande partie l'hyperphagie et l'obésité décrite. Là aussi, la setmelanotide a montré son effet

bénéfique sur l'hyperphagie. Elle est autorisée depuis peu chez ces patients pour limiter l'évolution pondérale [14]. Certains mécanismes moléculaires étant partagés par d'autres formes génétiques d'obésité, cette molécule pourrait avoir des indications plus larges comme dans le SPW en cas de variant du gène *MAGEL 2* impliqué dans les neurones à POMC.

La recherche en innovation thérapeutique s'est aussi rapidement développée dans les obésités syndromiques, comme le SPW. Par exemple, les patients atteints de ce syndrome ont une réduction significative du nombre de neurones hypothalamiques produisant de l'ocytocine avec diminution de l'ocytocine circulante, pouvant expliquer en partie le phénotype alimentaire. L'administration d'ocytocine nasale a ainsi permis d'améliorer l'hyperphagie et les paramètres relationnels à l'adolescence [15]. De même, son administration intranasale en période néonatale améliore les troubles de la succion et les interactions sociales des nourrissons avec un SPW. D'autres molécules sont en cours d'évaluation pour limiter l'hyperphagie et l'évolution pondérale [16, 17] et feront probablement partie de la prise en charge personnalisée de ces patients, dès le plus jeune âge, en complément des autres traitements, comme l'hormone de croissance par exemple [18].

Les agonistes du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) sont actuellement une thérapeutique médicamenteuse d'avenir chez l'adulte et probablement l'enfant. Le GLP-1, entérohormone produite par le tube digestif, est connu pour son effet incrétime dans le traitement du diabète de type 2 mais aussi pour son effet anorexigène par action sur l'hypothalamus via le nerf vague. Les analogues de GLP-1, actuellement développés dans l'obésité pour renforcer le signal de satiété chez les patients, montrent une efficacité notable sur l'hyperphagie et l'évolution pondérale [19]. Les effets secondaires sont principalement digestifs à l'initiation du traitement. Ces molécules sont

actuellement discutées dans les obésités génétiques mais leur efficacité reste à démontrer même si elles semblent avoir un effet bénéfique dans les obésités hypothalamiques (après chirurgie de craniopharyngiome par exemple) dont le mécanisme est proche de celui des obésités génétiques [17, 20]. Le développement rapide de ces molécules et l'absence d'effets secondaires graves nous amènent donc à penser qu'ils feront bientôt partie de l'arsenal thérapeutique chez les enfants obèses à partir de 12 ans, voire 6 ans pour la setmelanotide dans les situations d'obésité génétique, et permettront de limiter l'évolution pondérale avant l'âge adulte.

Ces innovations thérapeutiques sont d'autant plus porteuses d'espoir dans la mesure où la chirurgie bariatrique a une efficacité moindre avec des reprises de poids plus précoces en cas de variants homozygotes ou hétérozygotes sur la voie leptine/mélanocortines ou cas d'obésité syndromique. Ces observations incitent donc à la prudence dans ces situations d'obésité précoce et à rechercher systématiquement une cause génétique au développement précoce d'une obésité massive [21, 22].

## ■ Conclusion

Le développement rapide de nouvelles molécules ciblant l'hypothalamus et l'hyperphagie des enfants ayant des obésités précoces, quelle que soit l'origine de l'obésité (monogénique, syndromique et probablement lésionnelle), vont permettre d'aider à prévenir l'évolution pondérale pendant l'enfance et le développement d'obésités sévères à l'âge adulte, le plus souvent compliquées. La prise en charge multidisciplinaire de ces enfants permettra ainsi de proposer un plan personnalisé selon les situations et de l'évolution de chaque enfant, avec discussion d'une prise en charge classique et/ou médicamenteuse ciblée, avec le développement d'une médecine de précision dans ces formes d'obésité.

## BIBLIOGRAPHIE

- BOUCHARD C. Genetics of obesity: what we have learned over decades of research. *Obes Silver Spring Md*, 2021; 29:802-820.
- DUBERN B, MOSBAH H, PIGEYRE M *et al*. Rare genetic causes of obesity: diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*, 2022;83:63-72.
- FAROOQI IS. Monogenic Obesity Syndromes Provide Insights Into the Hypothalamic Regulation of Appetite and Associated Behaviors. *Biol Psychiatry*, 2022;91:856-859.
- DUBERN B, MOSBAH H, PIGEYRE M *et al*. Rare genetic causes of obesity: diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol*, 2021;S0003-4266: 01109-011094.
- PIGEYRE M, YAZDI FT, KAUR Y *et al*. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci Lond*, 2016;130:943-986.
- FAROOQI IS. Monogenic human obesity syndromes. *Handb Clin Neurol*, 2021; 181:301-310.
- HUVENNE H, LE BEYEC J, PEPIN D *et al*. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a  $\Delta$ Exon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:E757-766.
- WABITSCH M, FAROOQI S, FLÜCK CE *et al*. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and the impact of setmelanotide. *J Endocr Soc*, 2022;6:bvac057.
- KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S *et al*. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*, 2016;375:240-246.
- CLÉMENT K, VAN DEN AKKER E, ARGENTE J *et al*. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:960-970.
- KANTI V, PUDER L, JAHNKE I *et al*. A Melanocortin-4 receptor agonist induces skin and hair pigmentation in patients with monogenic mutations in the leptin-melanocortin pathway. *Skin Pharmacol Physiol*, 2021;34:307-316.
- KÜHNEN P, CLÉMENT K. Long-Term MC4R Agonist Treatment in POMC-Deficient Patients. *N Engl J Med*, 2022;387: 852-854.
- HAWS RM, GORDON G, HAN JC *et al*. The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: phase 3 trial design. *Contemp Clin Trials Commun*, 2021;22:100780.
- TAUBER M, BOULANOUAR K, DIENE G *et al*. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*, 2017;139:e20162976.
- CONSOLI A, ÇABAL BERTHOUMIEU S, RAFFIN M *et al*. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*, 2019;9:274.
- DIENE G, ANGULO M, HALE PM *et al*. Liraglutide for weight management in children and adolescents with prader-willi syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022;dgac549.
- TAUBER M, DIENE G. Prader-Willi syndrome : hormone therapies. *Handb Clin Neurol*, 2021;181:351-367.
- JENSTERLE M, JANEŽ A. Glucagon like peptide 1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Horm Res Paediatr*, 2021.
- WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S *et al*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021;384:989-1002.
- POITOU C, PUDER L, DUBERN B *et al*. Long-term outcomes of bariatric surgery in patients with bi-allelic mutations in the POMC, LEPR, and MC4R genes. *Surg Obes Relat Dis*, 2021;S1550-7289:00233-1.
- CAMPOS A, CIFUENTES L, HASHEM A *et al*. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-Control study. *Obes Surg*, 2022;32:2632-2640.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Rythm Pharmaceuticals, Novo-Nordisks, Nestlé Health Science

## I Revues générales

# Malformations fœtales chirurgicales en urgence à la naissance

**RÉSUMÉ :** Les progrès réalisés en termes de diagnostic anténatal permettent aujourd'hui une prise en charge adaptée à chaque pathologie dans des centres spécialisés. Certaines pathologies engagent le pronostic des nouveaux-nés et doivent faire l'objet d'une expertise chirurgicale infantile au plus vite. Ainsi les suspicions de pathologies nécessitant une prise en charge néonatale immédiate ou relative, sont transférés *in utero* dans une maternité de niveau 3 (de type chirurgical) afin d'améliorer la prise en charge de ces enfants. Cet article donne quelques exemples de ces pathologies chirurgicales.



**A. PONZIO-KLIJANIENKO, P. LOPEZ**

Service Gynécologie-Obstétrique,  
service de Chirurgie viscérale  
et Urologie pédiatrique  
hôpital Robert-Debré, PARIS.

Les progrès réalisés en termes de diagnostic anténatal permettent aujourd'hui une prise en charge adaptée à chaque pathologie dans des centres spécialisés. Cette prise en charge peut constituer une urgence chirurgicale relative ou immédiate, et la naissance doit se faire en milieu adapté à la prise en charge néonatale [1].

Chaque cas constituant une urgence chirurgicale néonatale est discuté en staff pluridisciplinaire dans les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), avec l'avis des spécialistes: chirurgiens, obstétriciens et néonatalogues.

Ainsi les suspicions de pathologies nécessitant une prise en charge néonatale immédiate ou relative, sont transférées *in utero* dans une maternité de niveau 3 (de type chirurgical) afin d'améliorer la prise en charge de ces enfants.

Nous allons détailler quelques cas de pathologies dépistées en anténatal nécessitant une prise en charge immédiate spécialisée.

### ■ Laparoschisis et omphalocèle

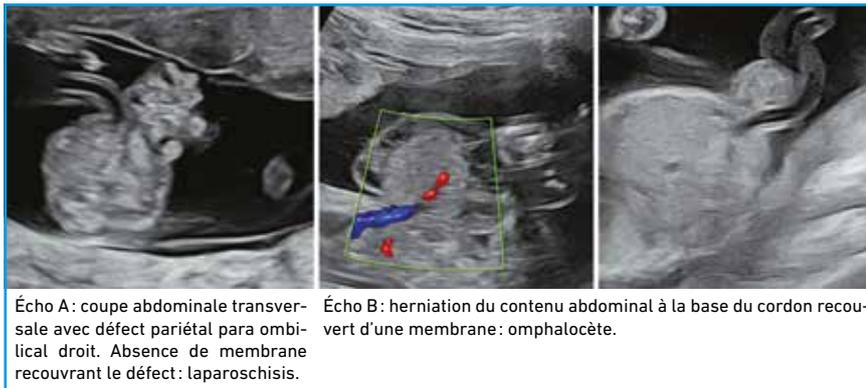
Les anomalies de fermeture de la paroi abdominale sont normalement dépis-

tables dès le premier trimestre. Leur fréquence est d'environ 1/5 000 naissances. Il est important de faire la différence échographiquement entre le laparoschisis et l'omphalocèle [2]. En effet, si le laparoschisis est le plus souvent isolé et n'est jamais associé à des anomalies chromosomiques, l'omphalocèle est accompagnée dans 70 à 88 % des cas à d'autres malformations et des anomalies chromosomiques y sont associées dans 10 à 40 % des cas [3].

Pathogéniquement, le laparoschisis est un défaut pariétal para-ombilical droit avec éviscération des anses intestinales, alors que l'omphalocèle est une herniation du contenu abdominal à la base du cordon (**fig. 1**). Ainsi, à l'échographie du premier trimestre, la principale différence entre les deux est la présence, ou non, d'une membrane autour du contenu extériorisé et la position du contenu ombilical par rapport au défaut pariétal.

#### 1. Le laparoschisis

Le laparoschisis est plutôt de bon pronostic s'il est suivi régulièrement, surtout en fin de grossesse. En effet, la morbidité néonatale dépend de plusieurs paramètres à surveiller étroitement en anténatal. Ainsi, nous surveillerons,



**Fig. 1 :** Différences échographiques entre le laparoschisis et l'omphalocèle. Images échographiques du Dr Mairovitz.

mensuellement jusqu'à environ 28 SA puis hebdomadairement :

- l'estimation de poids fœtal ;
- la quantité de liquide ;
- les mouvements actifs fœtaux ;
- une dilatation des anses digestives intra et extra abdominales ;
- leur échogénicité.

Une surveillance par rythme cardiaque fœtal de plus en plus rapprochée est préconisée et une cure de corticothérapie peut être discutée à partir de 30 SA. Immédiatement après la naissance, qui peut avoir lieu par voie basse ou par césarienne [4], le cordon ombilical est gardé long pour la suite de la prise en charge chirurgicale et la protection

des anses digestives est assurée par la mise en place d'un sac stérile autour des anses et de l'enfant afin de le protéger de l'hypothermie (**fig. 2**). C'est ensuite le chirurgien pédiatre qui examine le tube digestif extériorisé, vérifie l'absence de perforation digestive ou d'anomalie associée et évalue la possibilité de réintégration de l'intestin dans l'abdomen de l'enfant dès la naissance. Si les conditions sont requises (volume d'anses digestives extériorisées peu important, cavité abdominale suffisamment grande, bonne tolérance hémodynamique et respiratoire), la réintégration complète des anses et la fermeture de la paroi abdominale a lieu quelques minutes après la naissance. Cette procédure peut être réa-

lisée au bloc opératoire sans anesthésie générale. Dans le cas où la réintégration n'est pas possible immédiatement, la fermeture pariétale est différée et un silo en silicone est installé autour des anses digestives afin de les protéger pour les premiers jours, le temps que la cavité abdominale se laisse distendre petit à petit par une réintégration progressive. Le silo est installé en suspension dans la couveuse de l'enfant. Généralement, la réintégration complète a lieu en moins d'une semaine (**fig. 3**).

## 2. L'omphalocèle

La surveillance échographique de l'omphalocèle sera mensuelle et il n'y a pas lieu d'augmenter cette surveillance en fin de grossesse. Le pronostic dépend, bien sûr, de l'éventuelle association à des anomalies chromosomiques ou à d'autres malformations, mais également de la taille de l'omphalocèle à partir du deuxième trimestre. En effet, l'effet de masse d'une omphalocèle géante sur le développement pulmonaire peut être problématique. La voie d'accouchement est à discuter en fonction de la taille de l'omphalocèle et du risque dystocique de cette dernière. L'extraction fœtale se doit d'être prudente afin de ne pas rompre la membrane appelée encore gelée de Wharton. La prise en charge immédiate postnatale en salle de travail est la même que pour le laparoschisis, avec mise en place du contenu hernié dans un sac stérile.

À la différence du laparoschisis, et parce que le contenu intra-abdominal est couvert par la gelée de Wharton, la prise en charge chirurgicale de l'omphalocèle à la naissance est une urgence relative. Avant tout traitement chirurgical, il est important de vérifier l'absence d'autres malformations non diagnosticables en anténatal et qui pourraient être associées à l'omphalocèle.

Une fois ce bilan réalisé, le chirurgien pédiatre choisit la prise en charge adaptée. Si le contenu hernié est de petit volume, une réintégration et une fer-



**Fig. 2 :** Mise en place d'un sac stérile autour des anses grêles d'un laparoschisis.



**Fig. 3 :** Mise en place du silo autour des anses grêles.

## Revue générale



Fig. 4 : Omphalocèle à la naissance.



Fig. 5 : Omphalocèle en cours de tannage à l'éosine.

meture pariétale directe pourront avoir lieu dans les premières heures de vie. S'il s'agit d'une omphalocèle géante, la stratégie choisie sera non opératoire, selon la technique de Grob [5], visant à réaliser un tannage de l'omphalocèle par applications locales de topiques (type éosine, flammazine) afin de permettre une épithélialisation progressive de la gelée (fig. 4 et 5).

### La hernie de coupole diaphragmatique

La hernie de coupole diaphragmatique est une malformation touchant 1/3 000 naissances. Elle est le résultat d'un

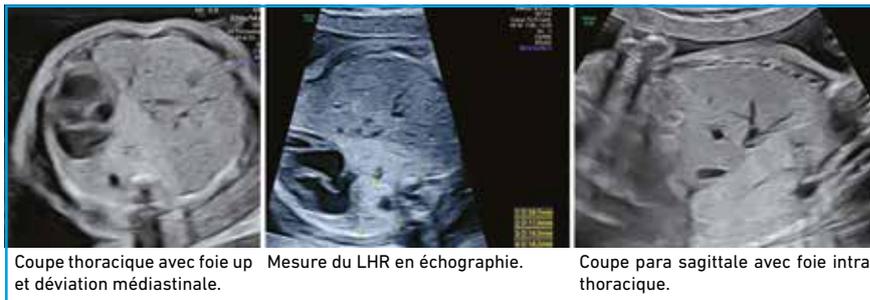


Fig. 6 : Images échographiques d'une hernie de coupole diaphragmatique. Images échographiques du Dr Mairovitz.

défaut de fermeture du diaphragme. La morbi-mortalité néonatale est élevée du fait du retentissement pulmonaire de la hernie et des répercussions hémodynamiques potentiellement sévères. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un défaut à gauche. Échographiquement, est visible dans le thorax le contenu normalement abdominal, avec la présence possible de l'intestin, de l'estomac et parfois du foie (fig. 6).

Lors de la découverte d'une hernie de coupole, souvent à l'échographie du deuxième trimestre, il est important de rechercher d'autres malformations éventuellement associées (particulièrement cardiaques) [6] ou des anomalies chromosomiques. Si elle est isolée, le pronostic dépend essentiellement du volume pulmonaire, qui peut être apprécié en échographie et/ou en IRM par la mesure d'un score appelé LHR (pour *Lung over head ratio*). De plus, l'ascension du foie en intrathoracique, l'importance de l'asymétrie des cavités cardiaques, la déviation médiastinale sont des facteurs déterminants, sans toutefois qu'aucun de ces signes n'ait une valeur prédictive positive à 100 % [7, 8]. Certaines formes d'hernie de coupole sont éligibles à une chirurgie *in utero* qui consiste au positionnement d'un ballonnet intratrachéal pour permettre une occlusion trachéale temporaire et ainsi accroître le développement pulmonaire entre les deuxième et troisième trimestres de grossesse [9, 10]. Cette technique n'est, pour l'instant, proposée qu'à des fœtus dont le pronostic est déterminé sévère [11].

En post-natal, la prise en charge initiale est essentiellement réanimatoire, conditionnée par la sévérité de la pathologie pulmonaire. Les deux principaux problèmes à prendre en charge, consécutifs à la malformation, sont l'hypoplasie pulmonaire et l'hypertension artérielle pulmonaire. L'objectif du réanimateur est d'assurer une stabilité hémodynamique et respiratoire suffisante pour permettre une bonne tolérance de la chirurgie, qui ne pourra avoir lieu qu'une fois l'enfant parfaitement stabilisé. Plusieurs jours de réanimation sont parfois nécessaires. L'étape cruciale de la chirurgie visera ensuite à réintégrer les viscères herniés en intrathoracique au sein de la cavité péritonéale et à réparer la coupole diaphragmatique. Le type de réparation du diaphragme réalisé dépendra de la taille de l'orifice (suture simple, interposition d'un lambeau musculaire ou d'un patch prothétique). Cette chirurgie peut être menée par voie thoracique ou abdominale et par des techniques mini-invasives (thoraco- ou laparoscopie) [12].

### Les valves de l'urètre postérieur

Les valves de l'urètre postérieur sont une anomalie congénitale de l'urètre provoquant un obstacle, plus ou moins important, à la vidange vésicale. Il s'agit de la principale uropathie obstructive basse de diagnostic anténatal chez le petit garçon, représentant une urgence chirurgicale à la naissance. Effectivement, le tableau obstructif présent dès la période anténatale provoque des lésions vési-

## POINTS FORTS

- La différence entre laparoschisis et omphalocèle est d'une importance majeure, tant sur le pronostic que la mise en place d'une surveillance obstétricale adaptée.
- La suspicion de valves de l'urètre postérieur chez le petit garçon doit toujours être présentée dans un CPDPN pour ne pas méconnaître un tel diagnostic.
- Les suspicions de hernie de coupole doivent faire l'objet d'un bilan pronostic dès le deuxième trimestre de grossesse.
- Ces dossiers doivent être discutés avec des chirurgiens pédiatriques dès la période anténatale.

cales et d'hyperpression dans les voies urinaires hautes irréversibles, rendant le pronostic rénal plus ou moins sévère. L'existence d'un éventuel anamnios par réduction du volume d'urines émises dans la cavité amniotique peut également avoir pour conséquence un mauvais développement pulmonaire (hypoplasie pulmonaire) rendant le tableau encore plus sévère. Un diagnostic précoce durant la grossesse, témoignant d'un obstacle apparu très tôt au cours du développement fœtal, sera de moins bon pronostic. Le diagnostic différentiel des valves de l'urètre postérieur est le reflux vésico-urétéral. Ces deux pathologies sont à suspecter devant une dilatation pyélique plus ou moins sévère, accompagnée d'une dilatation urétérale ainsi qu'à une vessie augmentée de taille, et dont le muscle peut être épaissi. Le caractère uni ou bilatéral est

un mauvais signe pour différencier ces deux pathologies.

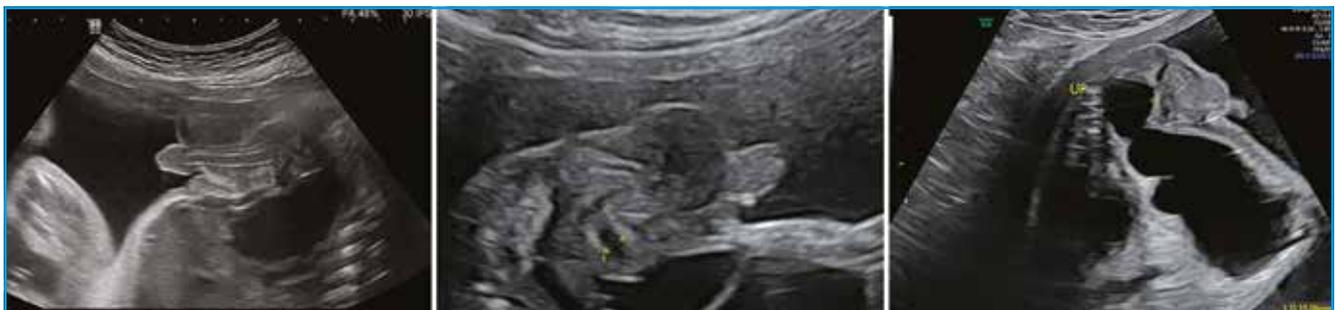
Le critère échographique semblant le plus fiable est la dilatation de l'urètre postérieur sur une coupe transpérinéale, à rechercher de préférence pendant une miction fœtale [13]. En cas d'obstacle, ce cliché peut, en effet, mettre en évidence le col vésical et éventuellement les valves (**fig. 7**). La difficulté des diagnostics différentiels fait souvent décider d'une prise en charge dans une maternité avec une unité de chirurgie urologique néonatale. Lorsque le diagnostic est posé et le pronostic sévère, un geste de drainage vésical peut être proposé en anténal [14].

La confirmation néonatale du diagnostic de valves de l'urètre postérieur est une urgence. Rapidement après la naissance, une échographie des voies urinaires va



**Fig. 8 :** Cystographie révélant la disparité de calibre typique de la présence de valves de l'urètre postérieur.

être réalisée pour préciser les données anténatales, ainsi qu'une cystographie (réalisée par voie suspubienne par ponction directe de la vessie ou par voie rétrograde) (**fig. 8**). C'est cet examen qui affirmera le diagnostic d'obstacle urétral. La miction n'élimine jamais le diagnostic. L'urgence sera ensuite de rapidement lever l'obstacle urétral. En l'absence de contre-indication (hypoplasie pulmonaire sévère requérant une ventilation invasive essentiellement), l'enfant aura dès le diagnostic posé, une urétrocystoscopie au bloc opératoire ainsi qu'une section endoscopique des valves de l'urètre. Lorsque l'urètre est trop petit pour admettre le matériel d'endoscopie (petit poids de naissance par exemple), une



**Fig. 7 :** Coupes transpérinéales avec et sans dilatation de l'urètre postérieur. Images échographiques du Dr Chitrit.



## Analyse bibliographique

### Immunothérapie épicutanée chez les nourrissons allergiques à la cacahuète

GREENHAWT M, SINDHER SB, WANG J *et al.* Phase 3 trial of epicutaneous immunotherapy in toddlers with peanut allergy. *N Engl J Med*, 2023;388:1755-1766.

L'allergie à la cacahuète affecte environ 2 % des enfants dans les pays industrialisés et sa prévalence a augmenté ces 20 dernières années. Elle persiste souvent à l'âge adulte et les réactions anaphylactiques sont fréquentes, rendant la qualité de vie des patients altérée. Il existe des traitements d'immunothérapie orale chez l'enfant de plus de 4 ans mais avant cet âge, ils sont potentiellement associés à des réactions anaphylactiques et des troubles digestifs. À l'inverse, les traitements d'immunothérapie épicutanée (ITE), efficaces chez les enfants de 4 à 11 ans avec une allergie à la cacahuète, en utilisant des doses d'allergènes plus faibles, pourraient être une alternative intéressante chez le nourrisson.

Le but de cet essai de phase III était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une ITE à la cacahuète chez l'enfant de 1 à 3 ans.

Il s'agissait d'un essai en double aveugle, randomisé, placebo-contrôle, réalisé dans 51 sites à travers le monde.

Les patients avec des IgE cacahuètes > 0,7 KUA/L, un prick-test d'au moins 6 mm et une réaction allergique à la dose de 300 mg de cacahuète ou moins lors d'un test de provocation orale (TPO) en double aveugle, étaient inclus. Les enfants étaient randomisés pour recevoir un patch contenant 250 µg de protéines de cacahuètes ou un placebo dans un ratio 2:1. La durée d'application du patch était ajustée au cours des 4 premières semaines. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage d'enfants ayant atteint une réponse après 12 mois de traitement. La réponse au traitement était la tolérance de 1 000 mg de protéines de cacahuètes (soit 3-4 cacahuètes) si l'enfant avait réagi au TPO initial, à une dose de plus de 10 mg, et la tolérance de 300 mg de protéines de cacahuètes si l'enfant avait réagi au TPO initial à une dose inférieure à 10 mg. Les effets secondaires étaient répertoriés dans les deux groupes.

Entre juillet 2017 et avril 2022, 362 enfants (68,8 % de garçons) avec un âge médian de 2,5 ans (1,7-3,2) ont été randomisés, 244 dans le groupe 1 (cacahuète) et 118 dans le groupe 2 (placebo). 67 toléraient initialement une dose de moins de 10 mg et 295 toléraient une dose de 10 mg ou plus. La durée médiane du port du patch était de 376 jours (368-419) avec une application quotidienne médiane de 22,2 heures dans le groupe 1 et 23,7 heures dans le groupe 2. L'adhérence au traitement était similaire dans les deux groupes.

Au 12<sup>e</sup> mois, 67 % des enfants du groupe 1 vs 33,5 % de ceux du groupe 2 atteignaient la réponse souhaitée, soit une dif-

férence de 33,4 points de pourcentage (IC95 % : 22,4 à 44,5 ; p < 0,001). Les patients du groupe 1 avaient une différence médiane de dose cumulative réactionnelle de 1 300 mg entre le TPO initial et la fin de traitement de 12 mois, vs 0 mg dans le groupe 2.

64,2 % des patients du groupe 1 avaient une dose responsable d'une réaction au-delà de 1 000 mg de protéines de cacahuète, comparés à 29,6 % dans le groupe 2 (différence de 34,7 % ; IC95 % : 23,6 à 45,7). Une dose cumulative réactionnelle d'au moins 3 444 mg à 12 mois était observée chez 37 % des patients du groupe 1 vs 10 % dans le groupe 2. Le taux d'IgE spécifiques diminuait en 12 mois dans le groupe 1, alors qu'il augmentait dans l'autre groupe.

Des effets secondaires étaient observés dans 100 % des cas dans le groupe 1 et 99,2 % dans le groupe 2. Le plus fréquent était une réaction locale érythémateuse à l'endroit de l'application du patch.

Les effets secondaires sévères, indépendamment de ceux survenant lors des TPO, étaient observés dans 8,6 % et 2,5 % respectivement dans le groupe 1 et 2. Une anaphylaxie était rapportée dans 7,8 % dans le groupe 1 et 3,4 % dans le groupe 2. Une réaction allergique et anaphylactique, due à la consommation accidentelle de cacahuètes, était moins fréquente dans le groupe 1 (5,3 et 1,2 %) que dans le groupe 2 (10,2 et 2,5 %).

**Cet essai randomisé réalisé chez des jeunes enfants montre une désensibilisation à la cacahuète supérieure après ITE par rapport au placebo, après 12 mois d'intervention. Une augmentation des doses de cacahuètes tolérées était observée avec une diminution des réactions allergiques et d'anaphylaxie en cas d'ingestion accidentelle de cet aliment.**

### Association entre les infections virales et la survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante en période néonatale.

MANI S, HAZRA S, HAGAN J *et al.* Viral infections and neonatal necrotizing enterocolitis: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2023;152:e2022060876.

Les entérocolites ulcéronécrosantes (ECUN) néonatales ont une physiopathologie qui reste mal comprise. Plusieurs facteurs seraient en cause: la prématurité, l'alimentation entérale avec une formule infantile, une réponse immunitaire altérée ou encore une dysbiose intestinale. Les infections pourraient avoir une contribution dans cette pathologie. Le microbiome intestinal a été très étudié par rapport au

## ■ Analyse bibliographique

virome, dont le rôle pourrait être non négligeable. Certaines études, de type cas clinique ou petites séries de patients, ont rapporté une association entre infections virales (rotavirus, norovirus, CMV, virus coxsackie, HIV, astrovirus, parecho virus) et ECUN. Les résultats de quelques travaux observationnels sont discordants.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une infection virale pathogène était associée à la survenue d'une ECUN chez l'enfant prématuré ou l'enfant né à terme par rapport à un groupe contrôle sans infection. L'objectif secondaire était de déterminer si le poids de naissance et un virus spécifique étaient associés à une ECUN dans cette même population.

Le travail comprenait une revue systématique et une méta-analyse avec inclusion des études de cohorte et cas-contrôle ayant analysé l'association entre ECUN et infection virale. Les revues de mise au point, les cas cliniques, les lettres à l'éditeur étaient exclus. Les nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois étaient inclus. L'infection était définie au moment de l'ECUN par l'isolement ou la détection moléculaire de l'ADN ou ARN viral pathologique. Deux *reviewers* indépendants analysaient les données.

Sur les 1 102 abstracts sélectionnés, 29 études ont été incluse pour la revue systématique, parmi celles-ci, 21 étaient publiées après 2000 et 41 % au cours des 12 dernières années. Les travaux étaient réalisés dans 14 pays différents, 48 % étaient des études de cohorte et 52 % des études cas-contrôle. Au total, 4 787 nouveau-nés étaient étudiés ainsi qu'une association entre 11 virus différents et ECUN. Les virus les plus étudiés étaient le rotavirus et le CMV dans 62 % des cas. Sur l'ensemble de ces 29 études, 26 retrouvaient une association entre ECUN et infection virale.

En raison de l'absence de groupe de comparaison, 24 études sur les 29 ont été incluse pour la méta-analyse. Une infection virale augmentait significativement l'OR de survenue d'ECUN (OR 3,81 ; IC95 % : 1,99-7,30). L'association restait significative après deux analyses de sensibilité, la première excluant les deux études avec un OR > 100, la deuxième retirant les deux études avec les biais les plus importants.

En analyse de sous-groupes, une association significative entre infection virale et ECUN était retrouvée chez les nouveau-nés avec un poids de naissance < 1 500 g (OR = 3,19 ; IC95 % : 1,63-8,03) et chez ceux ayant un poids de naissance > 1 500 g (OR = 5,28 ; IC95 % : 1,69-16,54). Une association significative était mise en évidence avec certains virus, rotavirus (OR = 3,96 ; IC95 % : 1,12-13,95), CMV (OR = 3,50 ; IC95 % : 1,60-7,65), norovirus (OR = 11,95 ; IC95 % : 2,05-69,84), astrovirus (OR = 6,32 ; IC95 % : 2,49-16,02).

**Cette méta-analyse, même si les études sont hétérogènes, met en évidence une association significative entre infection virale pathogène et survenue d'une ECUN chez le prématuré et le nouveau-né à terme. Des études prospectives et d'analyse du virome du nouveau-né sont nécessaires pour pouvoir trouver des moyens de prévention et de traitement des virus, avant l'apparition de l'ECUN.**



**J. LEMALE**

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



**PODCAP**  
NOUVELLE SAISON

La 1<sup>re</sup> série de podcasts d'Actualités Pédiatriques à destination des professionnels de santé

À l'écoute ce mois :  
La diversification alimentaire en pratique quotidienne  
Dr Karine GARCETTE

en partenariat avec **réalités pédiatriques**

COMPTE RENDU DES 24ES JIRP

Comportement et performances cognitives sont-ils déjà programmés dès le début des 7 000 premiers jours ?

Nouveaux traitements du diabète de l'enfant. Ce que le pédiatre doit connaître

Le diagnostic au cours des 7 000 premiers jours des troubles de l'attachement: éviter les impacts à long terme

BILLET DU MOIS



12 MAI 2023

"Marche doucement car tu marches sur mes rêves" (William Butler Yeats)

De l'imaginaire aux réalités... ou l'inverse. L'enfant est un vrai rêveur pour lequel l'impossible est souvent naturel. À sa rencontre, l'adulte retrouve, comme un refuge, un imaginaire presque oublié.



12 AVRIL 2023

Reconnaitre ses erreurs



8 MARS 2023

C'est tellement beau!



17 FÉVRIER 2023

Peut-on encore sourire ?



27 JANVIER 2023

À bout de souffle



COMPTE RENDU DES 24ES JIRP

Transidentité: reconnaissance, procès et accompagnements proposés

22 JUIN 2023

Les transidentités, ou variétés de l'identité, se définissent par une incongruence entre le sexe assigné à la naissance (masculin, féminin, non binaire, masculin, genre fluide, etc.) et le genre que l'individu se sent assigné à la naissance (masculin, féminin ou non binaire).

COMPTE RENDU DES 24ES JIRP

Nouveaux traitements du diabète de l'enfant. Ce que le pédiatre doit connaître

21 JUIN 2023

Le diabète insulino-dépendant d'origine auto-immune qui nécessite un traitement par insuline.



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

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

NOUVELLE SAISON



**NOUVELLE SAISON**

La 1<sup>re</sup> série de podcasts  
d'Actualités Pédiatriques  
à destination des professionnels de santé



en partenariat avec  
**réalités**  
PÉDIATRIQUES

Après le succès de la 1<sup>re</sup> saison, le **Laboratoire Gallia**, en partenariat avec **Réalités Pédiatriques**, vous propose une **2<sup>e</sup> saison des PODCAP**.

Chaque mois, au travers d'une interview d'une dizaine de minutes, un expert vous livrera sans tabou sa lecture scientifique et médicale d'un sujet autour de votre pratique quotidienne.

**Vous pouvez d'ores et déjà écouter le 4<sup>e</sup> PODCAP de cette nouvelle saison**



### **Nouvelles recommandations françaises dans l'asthme de l'enfant : les messages clés.**

**Dr Bertrand DELAISI**

Pneumo-pédiatre, Boulogne-Billancourt.

L'asthme reste la plus fréquente des maladies chroniques de l'enfant, concernant environ 10 % des enfants d'âge scolaire. De nouvelles recommandations pédiatriques françaises viennent d'être élaborées pour cette tranche d'âge, prenant en compte les avancées thérapeutiques récentes et clarifiant de nombreux points de la prise en charge. Découvrez dans ce PODCAP les éléments indispensables du bilan diagnostique, à quel niveau de symptomatologie débiter le traitement de fond ou, à l'inverse, adresser l'enfant à une équipe spécialisée, et les protocoles actuels pour gérer une crise selon sa gravité.

### **Déjà publiés dans cette 2<sup>e</sup> saison**



#### **APLV : quand et comment réintroduire les protéines du lait de vache ?**

**Dr Anaïs LEMOINE**

Gastroentérologue pédiatre allergologue à l'hôpital Trousseau, Paris.



#### **La dépression du post-partum : comment dépister et accompagner ?**

**C. JOUSSELME**

Pédo-psychiatre, Centre Hospitalier des Alpes du Sud, GAP.



#### **Diversification alimentaire en pratique quotidienne**

**K. GARCETTE**

Gastro-entérologue pédiatre, Paris.

### **Retrouvez ces PODCAP**

- ▶ sur le site : [www.realites-pediatriques.com](http://www.realites-pediatriques.com)
- ▶ sur le site : <https://pro.laboratoire-gallia.com>
- ▶ ou directement en flashant ce QR Code



**À écouter où et quand vous voulez !**

Réservé aux professionnels de santé

**Vous avez aimé ? N'hésitez pas à liker, partager et parler à vos confrères de cette nouvelle série de PODCAP**

