

Le dossier : Allergologie

Coordination : B. Delaisi

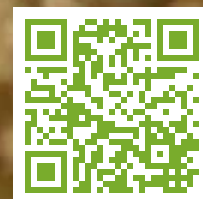
Le billet de A. Bourrillon

Phobie des soins : quelle approche en cabinet de pédiatrie ?

Troubles du spectre autistique : quels conseils donner après le diagnostic ?

Les nouveaux traitements des hépatites virales chez l'enfant

Signes d'hyperandrogénie chez la fille : quand explorer et quand traiter ?



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman, Pr A. Bourrillon,
Pr A. Casasoprana, Pr B. Chevallier,
Pr L. de Parscau, Pr C. Dupont,
Pr J.P. Farriaux, Pr E.N. Garabédian,
Pr J. Ghisolfi, Pr J.-P. Girardet, Pr A. Grimfeld,
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,
Pr C. Jousselme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, Ph. Legrain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est éditée par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. 01 47 00 67 14
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie: L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire: 0127 T 81118
ISSN: 1266 - 3697
Dépôt légal: 2^e trimestre 2024

Sommaire

Avril 2024

n° 276

BILLET DU MOIS

- 5** C'est quoi l'espoir, papa ?
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Allergologie

- 6** Éditorial
B. Delaisi
- 7** Quelles sont les bonnes indications du dosage d'allergènes moléculaires en allergie respiratoire ?
G. Dutau
- 15** Nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache : quoi de neuf ?
A. Lemoine
- 23** L'angioedème héréditaire : un diagnostic différentiel d'allergie à connaître
M. Bourgoin-Heck
- 29** En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

- 30** Phobie des soins : quelle approche en cabinet de pédiatrie ?
J. Valleteau De Moulliac
- 35** Troubles du spectre autistique : quels conseils donner après le diagnostic ?
M.-A. Jeune



- 42** Signes d'hyperandrogénie chez la fille : quand explorer et quand traiter ?
C. Bouvattier

- 47** Les nouveaux traitements des hépatites virales chez l'enfant
C. Mayer

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 50** Effet de l'application oropharyngée de colostrum chez les nouveau-nés prématurés en prévention des sepsis : revue systématique et méta-analyse

Évolution à long terme de l'atteinte ophtalmologique des enfants traités en période néonatale pour une toxoplasmose congénitale
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 51.

Image de couverture
© Aisylu Ahmadiyeva@shutterstock.com

■ Billet du mois

C'est quoi l'espoir, papa ?



A. BOURRILLON

Mon fils pourra-t-il s'aider de l'intelligence artificielle pour augmenter son intelligence, s'interrogeait un père ?

L'intelligence, ce n'est pas seulement ce que mesurent les tests, c'est ce qui leur échappe, lui répondrait Edgard Morin.

Les spectres des intelligences, tels que les définit le philosophe et physicien Emile Klein, n'échappent pas aux interrogations des défis qui sont devenus les nôtres, face aux vertiges des développements de l'intelligence artificielle.

Défis scientifiques car les recherches et outils qui entrent dans le champ de la vulgarisation d'un Chat-GPT ne peuvent apparaître dans l'immédiat que comme des générateurs de réponses à des requêtes qu'un utilisateur peut souhaiter : gain de temps, réduction des *efforts* individuels...

Défis éthiques aussi -surtout- pour peu que l'intelligence artificielle nous invite à nous interroger à propos de nous-mêmes dans l'accompagnement de nos enfants qui découvrent avec enthousiasme les perspectives de nouvelles découvertes.

Ne faudrait-il pas aussi leur apprendre que l'intelligence artificielle n'est que l'un des aspects de l'intelligence et qu'elle ne peut encore en effacer d'autres, dont ceux liés à l'habileté et à la création artisanale.

Les gestes de l'ébéniste, de l'horloger, du plâtrier qui "contente l'œil", du tailleur de pierres qui perçoit de ses mains d'insensibles vibrations. Les découvertes imprévisibles qui offrent aux plus humbles des artisans des révélations magiques...

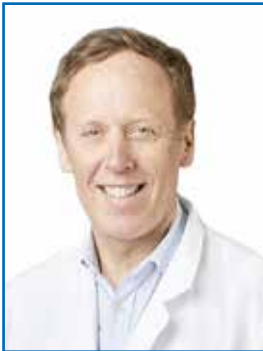
Dans une société plus que jamais fragmentée qui risquerait d'engendrer un individualisme exacerbé au détriment de valeurs collectives ou de solidarités, il demeure possible de transmettre à nos enfants que marchent aussi devant nous les poètes, les musiciens, les artistes et les artisans qui façonneront longtemps encore les créations nées de leurs rêves.

C'est quoi l'espoir, papa, demandait l'enfant à son père ?

Pour moi, l'espoir c'est de te regarder courir là-haut dans les montagnes...

Le dossier – Allergologie

Éditorial



B. DELAISI

Centre de Pneumologie et
Allergologie de l'Enfant,
Institut de l'Enfant,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Incontestablement, depuis au moins deux décennies, l'allergologie fait partie des domaines de la pédiatrie courante les plus constamment en évolution, aussi bien sur le plan du diagnostic que celui de la thérapeutique, aussi bien dans le champ de l'allergie respiratoire que ceux de l'allergie alimentaire, médicamenteuse ou cutanée.

De ce fait, les besoins de mise à jour des connaissances des pédiatres sur ce sujet, à l'instar de ce qu'on constate par exemple en vaccinologie, sont constants et importants.

C'est pourquoi *Réalités Pédiatriques* sollicite pour ses lecteurs, de manière régulière, l'éclairage des meilleurs spécialistes en allergologie. Qu'ils en soient une nouvelle fois remerciés !

Dans ce dossier, particulièrement éclectique, nous nous intéresserons à :

- l'allergologie respiratoire à travers l'article de **Guy Dutau** consacré aux bonnes indications du dosage des allergènes moléculaires dans ce domaine ;
- l'allergologie alimentaire grâce à celui d'**Anaïs Lemoine** synthétisant les dernières recommandations concernant l'APLV, qu'elle soit IgE médiée ou non IgE médiée ;
- un diagnostic différentiel d'allergie, souvent mal connu (mais indispensable à connaître !) : l'angioedème héréditaire, sujet de l'article de **Mélanie Bourgoïn-Heck**.

À sa lecture et à titre d'exemples, vous saurez notamment :

- pourquoi le dosage d'allergènes moléculaires peut conforter, ou au contraire contre-indiquer, la mise en route d'une immunothérapie allergénique aux pollens de graminées, de bétulacées et, plus encore, aux acariens ;
- à partir de quel âge la réintroduction sous forme "d'échelles de lait" est à privilégier dans une APLV ;
- les circonstances qui doivent faire évoquer un angioedème bradykinique par opposition à l'angioedème mastocytaire.

Bonne lecture !

Le dossier – Allergologie

Quelles sont les bonnes indications du dosage d'allergènes moléculaires en allergie respiratoire ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic basé sur les composants allergéniques constitue un chapitre nouveau de l'allergologie, de plus en plus maîtrisé par les allergologues, mais très peu connu par les pédiatres qui doivent se familiariser avec la nouvelle sémantique qu'il génère. Il permet de préciser le schéma de sensibilisation des allergiques, en particulier celui des multiallergiques/multisensibilisés, d'aider à différencier la réactivité croisée et la co-sensibilisation, et d'exclure une allergie ou, au contraire, de révéler des sensibilisations/allergies inattendues. Les dosages des IgE dirigées contre les allergènes moléculaires sont surtout intéressants pour mieux comprendre certaines situations cliniques. Dans la pratique courante, ils ont moins d'intérêt pour le diagnostic lui-même, et presque pas d'intérêt pour la prise en charge du patient. Toutefois, dans la mesure où ces techniques sont relativement récentes, on ne peut préjuger que des développements nouveaux pourront apparaître au cours des prochaines années.



G. DUTAU
Pédiatre, Allergologue, Pneumologue.

Au cours des 20 dernières années, l'un des progrès les plus importants en allergologie a été la mise au point du "diagnostic basé sur les composants allergéniques" : en anglais CRD pour "*Component Resolved Diagnosis*" et, en français, DRCA pour "diagnostic résolu par composants allergéniques". À la fin des années 1990, le constat de base fut la découverte que certains panallergènes¹ appartenant à des familles botaniques et zoologiques éloignées les unes des autres, pouvaient être communs à plusieurs d'entre elles [1-10]. En substance, ce diagnostic permet de préciser le schéma de sensibilisation des patients allergiques, surtout celui des multiallergiques/multisensibilisés, d'aider à différencier la réactivité croisée et la co-sensibilisation,

Glossaire

AA : Allergie Alimentaire
BT : <i>Blomia tropicalis</i>
CRD : <i>Component Resolved Diagnosis</i>
DF : Dermatophagoïdes farinae
DRCA : Diagnostic résolu par les composants allergéniques
DP : Dermatophagoïdes pteronyssinus
IgEs : IgE sériques spécifiques
ITA : Immunothérapie allergénique
ITO : Immunothérapie orale
IUIS : <i>International Union of Immunological Societies</i>
LTP : <i>Lipid transfer proteins</i>
NACs : Nouveaux animaux de compagnie
PM : Poussière de maison
PR : <i>Protein related</i>
PT : <i>Prick test</i>
SAO : Syndrome d'allergie orale
TPO : Test de provocation par voie orale

¹ Protéines ubiquitaires de structures conservées, communes à des organismes de groupes taxonomiques différents. Voir A. Juchet, A. Chabbert-Broué. Les allergènes recombinants. Utilisation pratique. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/les_allergenes_recombinants_en_pratique_a_chabbert_opt.pdf (Consulté le 16 janvier 2024).

Le dossier – Allergologie

et d'exclure une allergie [6] ou, inversement, de révéler des sensibilisations/allergies inattendues [7, 8].

Historique

Au cours des 20 dernières années, des progrès considérables ont été effectués dans la connaissance des principaux allergènes de notre environnement intérieur et extérieur. La structure et la configuration spatiale des principales molécules responsables de l'allergénicité des extraits que nous utilisons quotidiennement pour le diagnostic et le traitement des maladies allergiques, ont été précisément identifiées.

À titre d'exemple, les acariens, DF et DP, ainsi que BT dans les pays chauds, principaux allergènes de la PM, comportent plus d'une vingtaine de groupes, classés de 1 à 23, dotés de propriétés biologiques particulières. Ces allergènes, issus surtout des déjections, de la cuticule, des glandes salivaires des acariens, persistent longtemps dans la PM après la mort des acariens.

En dehors des acariens, la PM contient beaucoup d'autres allergènes, en fonction des saisons et des caractéristiques de l'habitat. Ce sont en particulier des moisissures, des blattes, des pollens venus de l'extérieur, les allergènes de diverses plantes ornementales, et ceux des nombreux animaux de compagnie (chats, chiens, rongeurs, NACs).

Classification des allergènes

1. Allergènes majeurs et mineurs

Par convention, les allergènes *majeurs* sont capables de sensibiliser au moins 90 % des patients allergiques à un allergène donné, et les allergènes *mineurs* sensibilisent moins de 50 % de ces patients. Bien que les allergènes mineurs ne soient reconnus que par un relatif petit nombre de sujets sensibilisés, ils

n'en sont cependant importants car ils peuvent être les responsables uniques de certains cas d'allergies. Parmi ceux-ci, on peut citer Bet v 2 allergène mineur du bouleau appartenant à la famille des profilines et Der p 10 allergène mineur de DP de la famille des tropomyosines.

2. Nomenclature des allergènes

En 2008, Allerdata recensait 570 allergènes inscrits à la nomenclature IUIS mais, actuellement, ce nombre est beaucoup plus élevé, même si tous les allergènes n'ont pas la même importance clinique². Cette approche moderne, par allergène ou famille d'allergènes, des sensibilisations des patients, a transformé notre conception de l'allergie et de sa prise en charge (**encadré 1**).

Ces découvertes fondamentales ont été possibles grâce à la mise au point de méthodes de purification et de produc-

tion des allergènes avec, en particulier, la possibilité d'obtenir des allergènes recombinants (ou mieux "allergènes de recombinaison") grâce :

- aux techniques de génie génétique, permettant leur production en grande quantité ;
- à des réactifs standardisés parfaitement reproductibles et caractérisés sur le plan immuno-chimique. Le **tableau 1** montre les principales familles végétales d'allergènes [1, 3].

Incertitudes sur les indications du dosage des allergènes moléculaires

Dans le cadre de ce numéro thématique, les titres de plusieurs publications valident la pertinence de celui de l'article sollicité : "*Quelles sont les bonnes indications du dosage d'allergènes moléculaires en allergie respiratoire ?*".

La nomenclature des allergènes

À partir de 1960, un comité d'experts, réunis au sein de l'IUIS, a eu pour mission de mieux dénommer et de valider les allergènes protéiques majeurs et mineurs.

Il y a une soixantaine d'années les allergènes étaient dénommés par les chercheurs, appartenant à différentes équipes, et il en résultait des confusions fréquentes, faute d'accord entre les biologistes. À titre d'exemple, l'allergène de la morue, une parvalbumine, était dénommée "allergène M" et l'allergène de l'ambrosie (*Ambrosia artemisiifolia*) était appelé "antigène E". (1). La base du programme IUIS a été d'utiliser la dénomination (famille en trois lettres commençant par une lettre majuscule, puis le genre désigné par une lettre minuscule, suivi par un chiffre (1, 2, 3, etc. en fonction du nombre d'allergènes isolés). Ainsi, pour les allergènes du pollen de la phléole (*Phleum pratense*), le douzième allergène identifié est Phl p 12. Pour le bouleau (*Betula verrucosa*) le premier allergène admis à la nomenclature est Bet v 1). Ces allergènes devaient être caractérisés précisément par leur appartenance à une famille d'allergènes, par leur poids moléculaire et leur structure spatiale.

POUR EN SAVOIR PLUS

• ALLERDATA. <https://www.allerdata.com/spip.php?article27> (consulté le 9 janvier 2023).

Encadré 1.

² Il reste un nombre important de protéines IgE-réactives sans dénomination du tout ou dont l'appellation "de type IUIS" n'est pas avalisée par l'IUIS. Cela ne retire rien à la qualité d'allergène pour ces protéines et, dans Allerdata, comme dans la base Allergome (<http://www.allergome.org/>), ces protéines sont listées au même titre que les allergènes labellisés IUIS. On peut d'ailleurs s'interroger sur la transparence des validations par le comité IUIS car, pour un nombre non négligeable d'allergènes officialisés, les résultats obtenus par leurs découvreurs n'ont pas été rendus publics (ces derniers sont "unpublished").

En effet, pour ne citer que le titre des publications de deux auteurs, l'allergologue, séduit et impressionné par l'importance du DRCA (CRD en anglais), peut se demander si le dosage des allergènes moléculaires peut être proposé à la majorité des patients, voire davantage :
 – “*Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l’allergie*” [3];
 – “*Allergologie moléculaire : de routine ou encore de la science*” [4].

La réponse “non” est facilement déduite de la question, et c’est aussi le cas au cours des allergies alimentaires, comme le suggère un autre titre d’un thème voisin : “*Apports et limites du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des allergies alimentaires*” [5].

Connaissance des familles biochimiques de panallergènes

Pour comprendre et utiliser les allergènes recombinants, il faut en connaître les familles biochimiques, ce qui permet d’expliquer les phénomènes de réactivité croisée entre des aliments et/ou des pollens de familles botaniques différentes. Dans ces familles, ces protéines présentent de fortes homologies de structure et/ou de conformation spatiale. Les familles botaniques végétales et leurs sources ainsi que leur nomenclature figurent sur le **tableau I**.

En substance, ce sont :

- les PR-10, protéines de stress, qui se concentrent notamment dans la peau des fruits, présentes en particulier dans le bouleau (Bet v 1), le noisetier (Cor a 1), la pomme (Mal d 1), l’arachide (Ara h 8);
- les LTP (ou *lipid transfer proteins*), protéines de transfert lipidique³, sont des

protéines de résistance à la chaleur et à la digestion. Elles sont responsables d’AA souvent sévères et se retrouvent dans des fruits tels que la pêche (Pru p 3), la noisette (Cor a 8), la pomme (Mal d 3) [11];
 – les profilines, protéines communes à différentes espèces, servent à la structure des cellules. Ce sont des panallergènes, retrouvés notamment dans les pollens de poacées (Phl p 12), de bouleau (Bet v 2), de latex (Hev b 8) et d’arachide (Ara h 5). Si leur rôle clinique a été discuté, il est

reconnu qu’elles peuvent être responsables de symptômes cliniques en général bénins;

- les tropomyosines, protéines qui régulent la contraction musculaire, communes aux acariens (Der p 10), aux crustacés (Pen a 1 pour la crevette), aux mollusques et aux blattes.

À titre d’exemples, la diversité structurale de quelques allergènes polliniques est représentée sur les **figures 1 à 4**.

Familles botaniques végétales	Sources et nomenclature
Albumine 2S	Arachide (Ara h 1, Ara h 6); Noix du Brésil (Ber e 1), Sésame (Ses i 1), Noisette (Cor a 14)
Bêta-expansine	Pollen de poacées (Phl p 1)
Isoflavones réductases	Bouleau (Bet v 1), Poire (Pyr c 5)
LTP (protéines de transfert lipidique)	Pêche (ru p 3), Noisette (Cor a), Arachide (Ara h 9), Armoise (Art v 3), Blé (Tri a 14), Pariétaire (Par j 2) Pomme (Mal d 2), Cerise (Pru av 3), Latex (Hev b 12)
Polcalcines	Bouleau (Bet v 4), Poacées (Phl p 7), Armoise (Art v 5), Olivier (Ole e 3)
PR 10 ou Bet v 1 like	Bouleau (Bet v 1), Noisette (Cor a 1), Arachide (Ara h 8), Soja (Gly m 4), Céleri (Api g 1), Pêche (Pru p 1), Kiwi (Act d 8), Pomme (Mal d 1), Cerise (Pru av 1)
Profilines	Bouleau (Bet v 2), Phléole (Phl p 12), Latex (Hev b 8), Arachide (Ara h 5), Pêche (Pru p 4)
Protéines 7S (vicilines)	Arachide (Ara h 1), Noisette (Cor a 11), Soja (Gly m 5), Lentille (Len c 1)
Protéines 11S (légumine)	Arachide (Ara h 3), Noisette (Cor a 9), Soja (Gly m 6), Noix de Cajou (Ana o 2)
Thaumaines-like (LTP)	Pêche (Pru p 2), Pomme (Mal d 2), Kiwi (Act d 2), Banane (Mus a 4), Cyprès (Cup A 3)
POUR EN SAVOIR PLUS • LAVAUD F, DUTAU G. Actualité des allergènes moléculaires. <i>OPA Pratique</i>, Hors série, avril 2017, pp. 1-30. • LAVAUD F. Les allergènes moléculaires : que faut-il en penser? <i>OPA Pratique</i> n°255, avril 2012. • BIENVENU J, ROUZAIRE P, BIENVENU F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l’allergie. <i>Rev Fr Allergol</i>, 2011; 51:186-91.	

Tableau I : Les principales familles d’allergènes.

³ Les protéines de transfert des lipides (*Lipid Transfer Proteins* [LTP]) sont des phytoallergènes importants des fruits des Rosacées (prunoidées). En raison de leur caractère ubiquitaire, les LTP sont distribuées dans d’autres organes (feuilles, racines, graines).

Le dossier – Allergologie



Fig. 1 : Bet v 1 : protéine PR10 (collection Pierre Rougé)

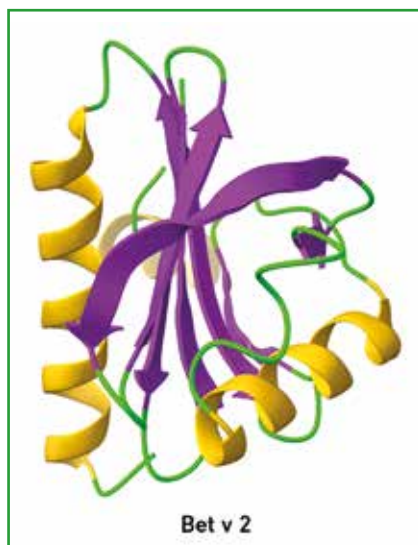


Fig. 2 : Bet v 2 : profiline (collection Pierre Rougé)

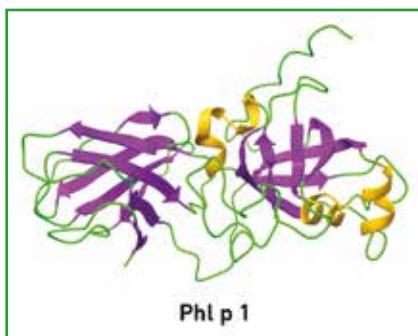


Fig. 3 : Phl p 1 : bêta-expansine (collection Pierre Rougé)

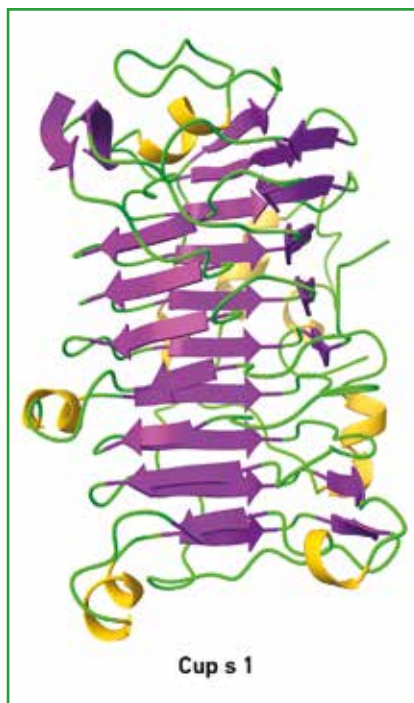


Fig. 4 : Cup s 1 : pectase lyase (collection Pierre Rougé)

Conduite du diagnostic allergologique

1. Méthodes de dosage

Autour de 1990, le clonage et la caractérisation des allergènes moléculaires ainsi que l'évolution des technologies de type "microarray" ont permis de développer les premières biopuces multi-allergéniques [12]. Elles permettent d'établir des profils de sensibilisation pour chaque patient en recherchant simultanément des IgEs vis-à-vis de plus de cent allergènes différents, ce qui a constitué une avancée épidémiologique et diagnostique majeure.

Parmi les biopuces disponibles figurent ISAC et FABER 244. La quantité de sérum nécessaire est de 100 microlitres, permettant de doser plus d'une centaine d'IgEs. Néanmoins, ces techniques présentent des limites (défaut de sensibilité, tests semi-quantitatifs, coût), ce qui les fait réserver à des indications cliniques particulières, comme pour les patients

polysensibilisés avec allergies multiples, ou pour l'exploration des anaphylaxies idiopathiques [12].

2. Recommandations cliniques

Parmi les diverses recommandations [12-18], les nouvelles recommandations françaises en biologie de l'allergie [16-18] doivent être rappelées en priorité.

En cas de suspicion d'une allergie, en particulier respiratoire, mais aussi alimentaire, ces recommandations insistent sur des critères diagnostiques simples qui sont :

- l'interrogatoire, qualifié de "policier" selon une expression classique ;
- la réalisation de tests cutanés d'allergie selon la méthode des PT ;
- la confirmation de la positivité des PT par un dosage unitaire d'IgEs (ou de plusieurs) ;
- une chronologie pertinente entre l'exposition à l'allergène suspecté et l'apparition des symptômes d'allergie immédiate (de quelques minutes à 6-8 heures) après l'exposition allergénique [17, 18]. À cet égard, il faut vigoureusement rappeler que le dosage des IgG4 spécifiques n'a aucun intérêt pour le diagnostic des allergies⁴ [16].

Toutefois, le recours à une biopuce à allergènes moléculaires peut être envisagé lorsqu'il existe une polysensibilisation documentée par les PT et/ou par les dosages d'IgEs (lorsque les PT ne sont pas praticables ou qu'ils sont ininterprétables) [18].

En substance, dans la mesure où le cheminement diagnostique est essentiellement basé sur la clinique, les tests cutanés d'allergie et les dosages raisonnés d'IgEs unitaires suffisent, dans l'immense majorité des cas, pour le diagnostic d'une allergie respiratoire et, alors, le dosage des allergènes moléculaires n'a pas sa place.

⁴ En revanche, il permet de valider et de suivre l'efficacité d'une ITA.



Fig. 5 : Bouleau (*Betula verrucosa*). © yarbeer@shutterstock.com.

En pratique, les dosages des IgE dirigés contre les allergènes moléculaires (DRCA) ont surtout de l'intérêt pour mieux comprendre certaines situations cliniques, moins d'intérêt pour le diagnostic lui-même, et presque pas d'intérêt pour la prise en charge du patient. Toutefois, dans la mesure où ces techniques sont relativement récentes, on ne peut préjuger que des indications nouvelles pourront apparaître au cours des prochaines années.

● Allergie croisée au pollen de bouleau et aux aliments

>>> Une positivité de rBet v 1 (t215 selon la nomenclature Thermofischer), qui fait partie de la famille des PR-10, explique la réactivité croisée avec la pomme, la noisette ou d'autres fruits (pêche, prune, poire, cerise, abricot, amande, carotte, céleri, arachide) et ne contre-indique pas une ITA aux pollens de bouleau (fig. 5). L'AA est alors le plus souvent limitée à un SAO (ou syndrome d'Amlot et Lessof) et les fruits consommés cuits ou préparés (jus de fruits) sont habituellement bien tolérés [19, 20]. Les allergènes impliqués sont en général thermosensibles. Toutefois, si le SAO se traduit avant tout par des symptômes bucco-pharyngés (picotement des lèvres, de la bouche, de la langue et du pharynx, urticaire labiale), il existe une

possibilité d'anaphylaxie (10 % dans la publication princeps), qualifiée de "SAO aggravés" [21].

>>> En revanche, une ITA au pollen de bouleau n'est pas indiquée en cas de positivité isolée de rBet v 2 (t216 selon la nomenclature Thermofischer) qui est une profiline retrouvée notamment dans les pollens (Phlp 12), le latex (Hev b 8) et l'arachide (Ara h 5). Cette positivité explique celle de nombreux tests aux pollens sans véritable pertinence clinique.

● Décision pour entreprendre une ITA aux pollens de graminées. En cas d'allergie aux pollens de graminées (fig. 6), il existe des dosages pour les allergènes majeurs : rPhlp1 et rPhlp5 (g213) et pour les allergènes mineurs rPhl p 7 et rPhl p5 (g214, nomenclature Thermofischer). Avec les extraits actuels qui contiennent surtout les allergènes majeurs, il est licite de désensibiliser en cas de positivité pour g213 (g213, rPhl p 1, rPhl p5b, Timothy, référence Thermofischer).

● Allergie aux acariens et réactions cliniques aux crustacés et aux mollusques. L'allergie aux acariens et une réaction clinique d'AA aux crustacés (crevettes) ou aux escargots traduisent probablement une allergie croisée par l'intermédiaire de la tropomyosine (rPen a1 ou f351) (fig. 7).

>>> Certaines études montrent que les risques de réaction grave à l'ingestion de crustacés augmentent au cours de l'ITA aux acariens. Lorsqu'une ITA est envisagée au cours d'une allergie aux acariens, il faut rechercher une AA aux crustacés, aux mollusques marins (par exemple les ormeaux) ou aux escargots (*Helix pomatia*, *Helix aspersa*) [22].



Fig. 6 : Poacées (anciennement dénommées Graminées) : ici un Dactyle pelotonné (*Dactylis glomerata*) (Collection Guy Dutau).

Le dossier – Allergologie

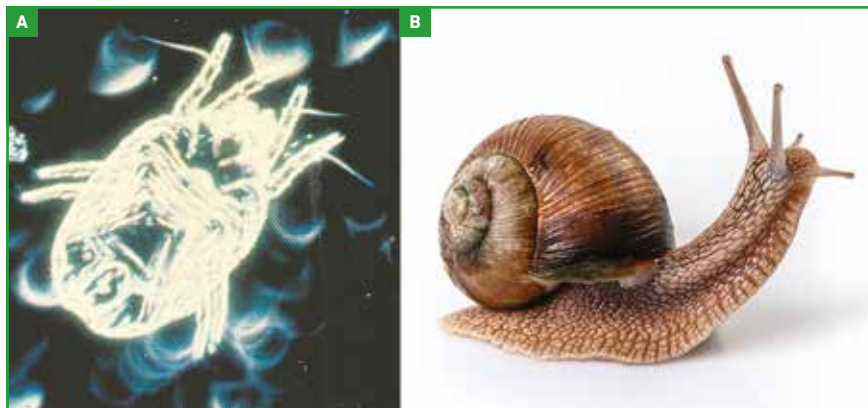


Fig 7A : Les acteurs du syndrome acariens-escargots. (collection Guy Dutau). **B :** *Helix Pomatia*, Escargot de Bourgogne. © sweet marshmallow@shutterstock.com.

>>> En cas de réponse positive, il faut effectuer des PT et faire un dosage de la tropomyosine : en cas de positivité de ce dosage, il est préférable de s'abstenir de désensibiliser [22].

● **Décision pour entreprendre une ITA aux acariens.** Les extraits utilisés dans l'ITA sont préparés à partir d'extraits allergéniques standardisés qui contiennent les allergènes les plus courants et les plus importants, tels que Der p 1 et Der p 2. Certains patients peuvent ne pas répondre de manière satisfaisante à l'immunothérapie spécifique aux acariens en raison d'une sensibilisation majoritaire à des allergènes moins courants tels Der p 23. Cette protéine allergénique est présente à la surface des particules fécales des acariens qui constitue la forme aéroportée principale des allergènes d'acariens. Jusqu'à 74 % des enfants et des adultes allergiques aux acariens y sont sensibilisés mais surtout 4 à 6 % d'entre eux peuvent être mono-sensibilisés à cet allergène [23]. En pratique, le dosage de rDer p 23 sera demandé au minimum en cas de constatation d'un échec d'une ITA aux acariens mais il peut-être aussi utilement réalisé si une exploration biologique de l'allergie moléculaire aux acariens est prescrite avant cette ITA, notamment pour la recherche d'une allergie croisée aux crustacés (dosage de rDer p 10). On s'abstiendra alors de débiter l'ITA en cas

de monosensibilisation à Der p 23, ou même de sensibilisation préférentielle à cet allergène, les niveaux d'anticorps pour Der p 23 étant habituellement cinq fois moindres que ceux pour Der p 1 et Der p 2.

● **Allergie aux phanères de chat (*Felis domesticus*).** La sensibilisation aux phanères de chat touche 10 à 15 % des enfants et des adultes. Elle est observée chez 22 à 67 % des asthmatiques et il existe un lien étroit entre sensibilisation et asthme [24].

Les allergènes de chat sont principalement Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3 et Fel d 4. Fel d 1 a été purifié, standardisé, et il est disponible sous forme d'allergène moléculaire et d'allergène de recombinaison : 80 % des individus allergiques au chat sont sensibilisés à Fel d 1. L'allergène est une *uteroglobuline-like* produite par les glandes salivaires, sébacées et anales.

Fel d 2 est un allergène mineur, potentiellement responsable d'allergies croisées avec d'autres mammifères (chien). Fel d 3 est un inhibiteur de la cystéine protéase, reconnu par 60 à 90 % des allergiques au chat. Fel d 4, allergène majeur, est une lipocaline reconnue par des allergiques au chat [24].

● **Allergie à l'œuf de poule.** Le dosage des IgE dirigés contre les allergènes de l'œuf

(Gal d 1 à Gal d 6) est utile. Les allergènes sont davantage présents dans le blanc que dans le jaune d'œuf. Dans le blanc d'œuf, on trouve 10,5 % de protéines : ovalbumine (Gal d 2), conalbumine (Gal d 3), ovomucoïde (Gal d 1), lysozyme (Gal d 4), ovoglobuline. Les deux principaux allergènes sont l'ovalbumine (dénaturée par la chaleur) et l'ovomucoïde (stabilité variable à la chaleur).

>>> Les techniques de dosage par microarray permettent d'affiner le diagnostic des formes cliniques : soit allergie à l'œuf cru et cuit, soit allergie à l'œuf cru et tolérance de l'œuf cuit.

>>> Le pronostic de l'AA à l'œuf est bon : 3/4 des patients guérissent avant l'âge de 18 ans. Les enfants allergiques à l'œuf cru mais qui tolèrent l'œuf cuit ont un meilleur pronostic.

>>> Au cours des AA persistantes, les protocoles d'ITO à l'œuf de poule permettent d'augmenter la dose d'allergène que le sujet peut tolérer ou même d'obtenir la guérison. Les enfants ayant une allergie à l'œuf ont un risque accru de développer des symptômes d'atopie (rhinite, asthme, eczéma), d'autres AA, ou des allergies aux pneumallergènes.

>>> La combinaison des résultats des PT et des dosages d'IgE permet de déterminer des valeurs seuil au-dessus desquelles la probabilité d'avoir un TPO positif est élevée (> à 90 % ou plus), ce qui permet d'éviter un TPO [25].

● **Syndrome œuf-oiseau.** Il existe des communautés antigéniques entre, d'une part les protéines d'œuf (livétines) et, d'autre part, les plumes et les déjections des oiseaux (perruches, canaris, canards, tourterelles, perroquets) ce qui explique le "syndrome oiseau – œuf" ou, plus exactement, "oiseau – œuf" : après quelques semaines ou mois d'exposition et/ou de contact avec ces volatiles, certaines personnes développent une AA à l'œuf de poule qui peut se traduire par un SAO, une urticaire ou un asthme

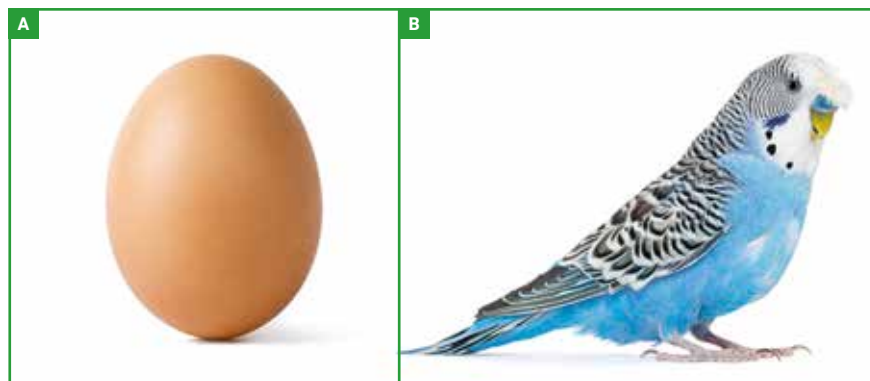


Fig. 8 : Œuf de poule et oiseaux : syndrome oiseau-œuf : apparition d'une allergie à l'œuf après plusieurs mois d'exposition aux oiseaux (livétine). **A :** © Soho A Studio@shutterstock.com. **B :** © Eric Isselee@shutterstock.com.

(fig. 8). L'alpha-livétine est l'allergène principalement responsable de ces réactions croisées [26, 27].

● **Syndrome porc-chat.** Le syndrome porc-chat (ou plutôt chat-porc) est bien connu des allergologues. L'allergène en cause est l'albumine. Les albumines des mammifères croisent bien entre elles de sorte qu'il est possible que d'autres viandes soient en cause, comme le poulet [28, 29]. Savi *et al.* [28] ont suivi le cas d'un syndrome porc-chat chez un adolescent âgé de 17 ans qui, au début, était sensibilisé aux épithéliums de chat, ainsi qu'aux acariens et à différents pollens. 2 ans plus tard, il développa une anaphylaxie immédiatement après avoir consommé de la viande et de la saucisse grillées. Le CAP Rastt se révéla positif pour la viande de porc (4,7 kU/L) et plus fortement positif pour les épithéliums de chat (43 kU/L). Le test d'inhibition du Rast confirma l'existence d'une réaction croisée entre ces deux sources d'allergènes. Pour ces auteurs, il faut éviter très longtemps les aliments incriminés pour espérer une perte de sensibilisation [29]. Drouet et Sabbah [30] ont rapporté le cas d'une anaphylaxie fatale après l'ingestion de viande de sanglier chez un individu porteur d'un syndrome porc-chat déjà connu !

● **Allergies à d'autres animaux (chiens, cheval, rongeurs).** À notre connaissance le DRCA ne nous aide guère pour la prise en charge des allergies à d'autres

animaux comme les chiens, le cheval et divers rongeurs. Le diagnostic est basé sur les critères classiques : anamnèse, tests cutanés, dosage des IgEs. Les tentatives d'ITA n'ont pas apporté de preuves d'efficacité convaincantes. La meilleure prévention repose sur l'éviction des contacts avec les allergènes, tout en connaissant les risques psychologiques de la séparation d'un enfant avec son animal familial (chien, chat, rongeurs de type NAC) [31].

Conclusion

Le diagnostic basé sur les composants allergéniques permet de préciser le schéma de sensibilisation des allergiques, en particulier celui des multiallergiques/multisensibilisés, d'aider à différencier la réactivité croisée et la co-sensibilisation, et d'exclure une allergie ou, au contraire, de révéler des sensibilisations/allergies inattendues. Les dosages des IgE dirigées contre les allergènes moléculaires sont surtout intéressants pour mieux comprendre certaines situations cliniques. Dans la pratique courante, ils ont moins d'intérêt pour le diagnostic lui-même, et presque pas d'intérêt pour la prise en charge du patient. Toutefois, dans la mesure où ces techniques sont relativement récentes, on ne peut préjuger que des développements nouveaux pourront apparaître au cours des prochaines années.

Remerciements. L'auteur remercie le Dr François Lavaud pour ses conseils et la relecture du texte. Il remercie également le Pr Pierre Rougé pour les images montrant la diversité structurale de certains allergènes polliniques qu'il nous a confiées.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAVAUD F, DUTAU G. Actualités des allergènes moléculaires. *OPA Pratique*, 2017, hors-série, pp. 1-30.
2. LAVAUD F. Les allergènes moléculaires : que faut-il en penser ? *OPA Pratique* n°255, avril 2012.
3. BIENVENU J, ROUZAIRE P, BIENVENU F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:186-191.
4. BIDAT E. Allergologie moléculaire : de routine ou encore de la science. <https://www.pediatrie-pratique.com/journal/article/0011653-allergologie-moleculaire-de-routine-ou-encore-de-la-science> (consulté le 15 décembre 2023).
5. MERCIER V. Apports et limites du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2012;52:s19-s26.
6. SAN MIGUEL-RODRÍGUEZ A, ARMENTIA A, MARTÍN-ARMENTIA S *et al.* Component-resolved diagnosis in allergic disease: Utility and limitations. *Clinica Chimica Acta*, 2019; 489:219-224.
7. ANTOLÍN AMÉRIGO D, RUIZ-LEÓN, BONI E *et al.* Component resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol. Immunopatol*, 2018;46:253-262.
8. SALTABAYEVA U, GARIV V, M. MORENKO N *et al.* Greater real-life diagnostic efficacy of allergen molecule-based diagnosis for prescription of immunotherapy in an area with multiple pollen exposure. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017;173:93-98.
9. JUCHET A, CHABBERT-BROUÉ A. Les allergènes recombinants. Utilisation pratique. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/les_allergenes_recombinants_en_pratique_a_chabbert_opt.pdf.
10. BILÒ MB, OLLERT M, BLANK S. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019;19:614-622.
11. ROUGÉ P, BORGES JP, CULERRIER R *et al.* Les protéines de transfert des lipides des allergènes importants des fruits. *Rev Fr Allergol*, 2009;49:58-61.

Le dossier – Allergologie

12. GARNIER L. Les biopuces multi-allergéniques. *Rev Franc Labo*, 2020; 521:46-53.
13. WORM M, REESE I, BALMER-WEBER B *et al*. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int*, 2015; 24:256-293.
14. MATRICARDI PM, KLEINE-TEBBE J, HOFFMANN HJ *et al*. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016;23:1-250.
15. DEMOLY P, CHABANE M, FONTAINE M *et al*. Development of algorithms and management of acute allergy in primary practice. *World Allergy J*, 2019;12:100022.
16. CHABANE H, LEFEVRE S, DALAMPIRA G *et al*. Nouvelles recommandations françaises en biologie de l'allergie. Synthèse. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:263-265.
17. CHABANE H, KLINGEBIEL C, DELAMPOIRA G *et al*. Recommanations sur la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Texte court. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:436-458.
18. PONVERT C, JACQUIER JP. Mécanismes de la réaction allergique de type immédiat : les connaissances indispensables. *Rev Fr Allergol*, 2003;43:327-329.
19. AMLOT PL, KEMENY DM, ZACHARY C *et al*. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
20. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO E *et al*. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*, 1988;61:47-52.
21. VAN DER BREMPT X, SABOURAUD-LECLERC D. Le syndrome oral (SO) est-il toujours bénin? *Rev Fr Allergol*, 2019;59:177-179.
22. DUTAU G. Allergie aux escargots. *OPA Pratique*, 14 septembre 2021.
23. WEGHOFFER M, GROTE M, RESCH Y *et al*. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*, 2013;190:3059-3067.
24. LAVAUD F, PÉROTIEN JM, DUTAU G. Allergie aux phanères de chat. Allergie aux phanères de chat. Place de l'immunothérapie. *Rev Fr Allergol*, 2013;53: 119-124.
25. DUTAU G. Œuf. In: Dictionnaire des allergènes, Phase 5 éditeur, 2010: 223-227.
26. SZEPALUSI Z, EBNER C, PANDJAITAN R *et al*. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1994;93:932-942.
27. DE BLAY F, HOYET C, CANDOLFI E *et al*. Identification of alpha livetin as a cross reacting allergen in a bird-egg syndrome. *Allergy Proc*, 1994;15:77-78.
28. DROUET M, BOUTET S, LAURET MG *et al*. Syndrome porc-chat ou l'allergie croisée entre viande de porc et épithélial de chat. *Allergie et Immunologie*, 1994;26:166-172.
29. SAVI E, ROSSI A, INCORVAIA C. Cat-pork syndrome: a case report with a three years follow-up. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2006;38:366-368.
30. DROUET M, SABBAAH A, HASSOUN S *et al*. Syndrome porc/chat: accident allergique fatal après ingestion de sanglier. *Rev Fr Allergol*, 2001;41:127-128.
31. LAVAUD F, PÉROTIEN JM, DUTAU G. Chien, cheval, rongeurs : peut-on encore désensibiliser à ces animaux? *Rev Fr Allergol*, 2012;52:484-488.

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

Le dossier – Allergologie

Nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : L'APLV est sur-diagnostiquée. De nombreux symptômes ne devraient pas faire évoquer une APLV, comme les troubles fonctionnels intestinaux isolés (coliques, reflux) ou la dermatite atopique répondant aux dermocorticoïdes. L'APLV médiée par le lait de mère est exceptionnelle. Le test d'éviction-réintroduction à visée diagnostique sur une période courte de 2 à 4 semaines est requis le plus souvent. L'éviction des PLV à visée thérapeutique doit se prolonger pendant au moins 3-6 mois et/ou jusqu'à l'âge de 9-12 mois. Les formules de substitution sont les hydrolysats extensifs de lait de vache et les hydrolysats de riz en première intention, et les formules à base d'acides aminés pour les APLV les plus sévères. L'éviction du lait de vache seul chez la mère allaitante est rarement nécessaire. Après 1 an, la réintroduction peut suivre une échelle de lait cuit ou non cuit, sur une période plus ou moins rapide. Dans l'objectif de diminuer le risque d'APLV, les compléments donnés transitoirement pendant les premiers jours de vie sont à proscrire.



A. LEMOINE

Sorbonne Université,
Service de Nutrition et Gastroentérologie
pédiatriques,
Hôpital Trousseau-APHP, PARIS.

L'organisation mondiale de l'allergie (WAO : *World Allergy Organization*) actualisent depuis 2022 ses recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) (DRACMA : *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*) [1-7]. Dans le même temps, la société européenne d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN : *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) a publié en 2023 une mise à jour de leur position sur l'APLV [8]. Les dernières recommandations de l'académie européenne d'allergologie concernant les allergies alimentaires, et notamment chez les enfants allaités (EAACI : *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*), datent quant à elles de 2020 [9, 10]. Les experts de la Société française d'allergologie (SFA) [11] et du comité de nutrition

de la Société française de pédiatrie (SFP) [12] débattent, quant à eux, sur la balance bénéfice-risque de 10 mL de lait de vache donnés régulièrement chez les nouveau-nés et nourrissons exclusivement allaités.

L'objectif de cet article est de synthétiser les dernières recommandations concernant l'APLV, qu'elle soit IgE-médiée, non IgE-médiée, ou de forme mixte, concernant le diagnostic, la prise en charge, et la prévention.

Manifestations cliniques

L'ESPGHAN et la WAO rappellent que l'APLV est souvent diagnostiquée par excès, car de nombreux symptômes sont aspécifiques, à l'exception de l'anaphylaxie. L'APLV existe chez les enfants exclusivement allaités, mais cela reste très rare [5, 8].

Le dossier – Allergologie

Devant des symptômes digestifs, on peut évoquer une APLV non IgE-médiée, de type proctocolite allergique, syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), ou des pathologies gastro-intestinales à éosinophiles, mais aussi de simples troubles fonctionnels intestinaux (TFI) pris à tort pour une APLV, comme des coliques ou des régurgitations qui se résoudront spontanément pendant les premiers mois de vie [8]. Des pleurs isolés ne doivent pas faire évoquer une APLV. Certains TFI d'origine non allergique peuvent tout de même s'améliorer sous hydrolysats extensifs de PLV (HePLV) sans lactose, probablement grâce à une vidange gastrique plus rapide [8]. Une APLV est également

peu probable en présence de sibilants en dehors d'un contexte d'anaphylaxie [4].

Une histoire familiale d'allergie, l'implication de plusieurs organes (digestif, cutané, respiratoire), et l'absence d'amélioration après des traitements médicamenteux classiques pour le reflux, la constipation ou l'eczéma par exemple, augmentent la probabilité d'être confronté à une authentique allergie non IgE-médiée, et doivent conduire à réaliser un test d'éviction-réintroduction à visée diagnostique [8]. Le CoMiSS (*Cow's Milk related Symptom Score*) n'est pas un outil diagnostique, mais une aide pour prendre conscience que les symptômes aspécifiques du patient

peuvent être liés à une APLV [4, 8]. La réduction du score CoMiSS, après l'éviction à visée diagnostique, est simplement un argument en faveur de l'APLV mais ne fait pas à elle-seule le diagnostic [8].

Enfin, l'APLV est un possible facteur favorisant ou en lien avec les pathologies gastro-intestinales à éosinophiles. Des biopsies œsophagiennes doivent être prélevées sous régime contenant du lait en cas de suspicion d'œsophagite à éosinophiles (OeEo) [8].

Diagnostic

L'éviction à visée diagnostique sur une courte période de 2 à 4 semaines environ est nécessaire pour améliorer les symptômes d'une potentielle APLV non IgE-médiée, alors que le délai est plus court en cas d'APLV IgE-médiée (1-2 semaines maximum) [4, 8]. Chez les nourrissons non allaités, un hydrolysats extensif (HePLV) (de lactosérum ou de caséine) sera le régime recommandé en première intention, et sans lactose en cas de diarrhée depuis plus de 1 semaine. Les hydrolysats de riz (HR) sont également une alternative pour l'éviction à visée diagnostique [8] (**fig. 1**). Les formules à base d'acides aminés (FAA) sont indiquées en cas d'anaphylaxie, de retard de croissance, d'allergies alimentaires digestives multiples et complexes, de SEIPA aigu et chronique sévère, d'OeEo ne répondant pas au régime d'éviction et en cas de persistance des symptômes sous HePLV. Certaines recommandations des sociétés savantes non européennes préconisent d'utiliser une FAA pour le diagnostic, puis de rétrograder vers un HePLV pour le régime d'éviction thérapeutique [8]. Cela semble être une approche intéressante pour améliorer les symptômes d'APLV d'emblée, contrairement aux HePLV qui ne seront efficaces que chez au moins 90 % des nourrissons allergiques.

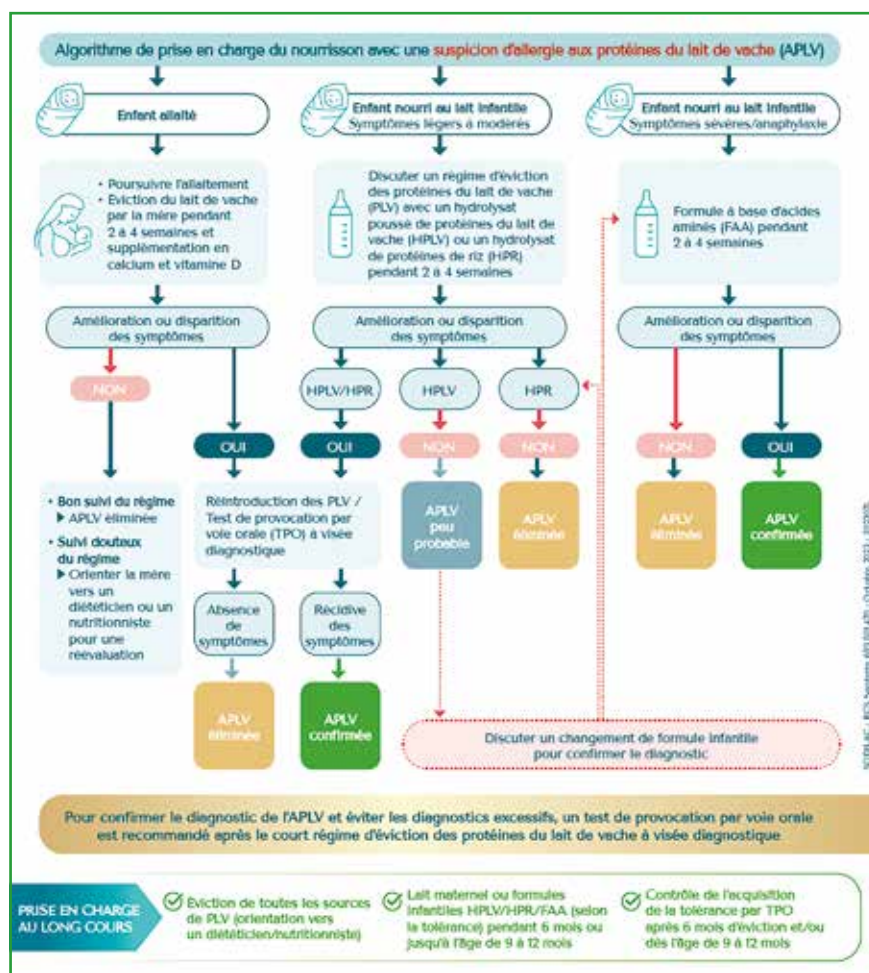


Fig. 1 : Algorithme pour le diagnostic et la prise en charge de l'APLV (à partir de Vandenplas *et al.* [8], et traduit en français par la société Modilac).

L'importance des folates pour les femmes enceintes et les bébés

Les folates sont indispensables pour le développement sain des enfants. Il est également indiscutable que les femmes qui projettent d'avoir un enfant ou qui sont déjà enceintes doivent consommer une quantité suffisante de folates. La littérature scientifique montre qu'un apport suffisant en folates peut réduire l'apparition d'anomalies du tube neural. L'efficacité ainsi que la sûreté du 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF ; sous forme de Métafolin®) sont bien établies dans ces circonstances.

Et, même après la naissance, un apport suffisant en folates est primordial. Avec le lait maternel, le nourrisson reçoit du 5-MTHF, la forme active de folate, qui peut être utilisé immédiatement par l'organisme. Par conséquent, il semble judicieux d'ajouter une source de folate semblable à celle du lait maternel dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. Enrichir une formule avec de la Métafolin® est une façon naturelle et sûre d'apporter à tous les bébés une source de folates facilement digestible.

Les folates - indispensables pour la maman et le bébé

L'acide folique et les folates sont des vitamines solubles, également appelés « vitamine B9 ». Ils sont tous deux impliqués dans la synthèse de purines

et de pyrimidines, et par conséquent dans la synthèse d'ARN et d'ADN. Dans l'organisme, ils jouent un rôle crucial dans la différenciation, la formation et la régénération cellulaire et sont donc indispensables à la croissance, à la formation du sang ou bien encore au développement du cerveau.^{3,4}

Pour cette raison, un apport adéquat en folates n'est pas seulement essentiel pour les femmes avant et pendant la grossesse, mais aussi pour les nourrissons et les jeunes enfants afin de les aider dans leur croissance et leur développement.^{2,3}

L'acide folique et les folates diffèrent par leur origine et par la manière dont ils sont métabolisés. Les valeurs nutritionnelles de référence journalières tiennent compte de ces dissemblances, tout comme la réglementation européenne applicable aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite (Règlement délégué (UE) 2016/127), où la notion d'équivalents en folates alimentaires (EFA) permet de rendre compte de cette distinction.⁴

L'acide folique - une forme de synthèse

L'acide folique n'existe pas à l'état naturel. C'est un composé de synthèse qui n'a pas de fonction vitaminique sous cette forme. L'acide folique doit être préalablement converti par l'organisme, au cours de plusieurs étapes, pour se présenter sous sa forme

bioactive de 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF) et afin qu'il puisse produire son effet (voir Figure). Plusieurs enzymes sont impliquées dans ce processus de conversion, incluant la dihydrofolate reductase (DHFR) et la méthyltétrahydrofolate reductase (MTHFR).

Certaines personnes ne sont pas en capacité de convertir une quantité suffisante de la forme synthétique de la vitamine B9 en sa forme métaboliquement active. Cela s'explique par une efficacité restreinte ou limitée de l'activité enzymatique propre à chaque individu. Lorsque c'est le cas, par exemple pour l'enzyme DHFR, la quantité d'acide folique non métabolisé (UMFA) inutile pour l'organisme augmente.¹¹ Une mutation génétique de l'enzyme MTHFR peut quant à elle conduire à une réduction de l'activité enzymatique jusqu'à environ 60%.⁵ Dans les cas de polymorphisme enzymatique, le taux de conversion d'acide folique en sa forme active est aussi beaucoup plus faible. Ces corrélations permettent de comprendre pourquoi le niveau de folates dans l'organisme peut être très faible, en dépit d'un apport adéquat en acide folique.

Les folates naturels - des avantages par leur facilité d'utilisation

Le nom « folate » est le terme générique qui regroupe tous les composés d'origine naturelle ayant un effet sur la santé identique à celui de la vitamine B9.

L'importance des folates pour les femmes enceintes et les bébés

Le 5-MTHF est la forme prédominante des folates naturellement présents dans le sang.¹² Au contraire de l'acide folique, il n'a pas besoin d'être converti ou activé et exerce son action immédiatement. L'organe de stockage principal de ce composé est le foie.³ Le lait maternel contient également la forme active de folate : le 5-MTHF.¹⁴

Les études ont montré que l'administration de 5-MTHF n'amenait pas à une accumulation d'acide folique non métabolisé dans le sérum humain, et la présence éventuelle d'un polymorphisme enzymatique est rendu de facto caduc ici.¹ Autrement dit, la forme bioactive de folates 5-MTHF a démontré des bénéfices supérieurs à l'utilisation d'acide folique de synthèse.^{11, 13}

L'effet des folates sur les femmes enceintes - un effet bien documenté.

Les recherches actuelles montrent qu'un niveau faible de folates chez les femmes enceintes est associé à un risque accru de plusieurs malformations congénitales ie. anomalies du tube neural (spina bifida, anencéphalie et encéphalocèle).

Cette carence peut aussi être à l'origine de malformations congénitales du cœur, des lèvres, du palais ainsi que de fausses-couches, de naissances prématurées ou encore favoriser un faible poids à la naissance.^{10,16}

Les études cliniques montrent l'efficacité de la supplémentation en folates pendant la période prénatale sur la réduction du risque d'anomalie du tube neural.⁹ Confortées par des données robustes et sûres, les sociétés savantes recommandent une alimentation riche en folates ainsi qu'une supplémentation de 400µg/jour via des compléments alimentaires, au plus tard quatre semaines avant la conception et ce jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse.⁷

La Métafolin® - le meilleur choix pour les formules infantiles

La Métafolin®, en tant que composé de calcium de l'organisme métaboliquement actif, est utilisé depuis de nombreuses années comme complément alimentaire pour améliorer le taux de folates chez les femmes désirant avoir un enfant et

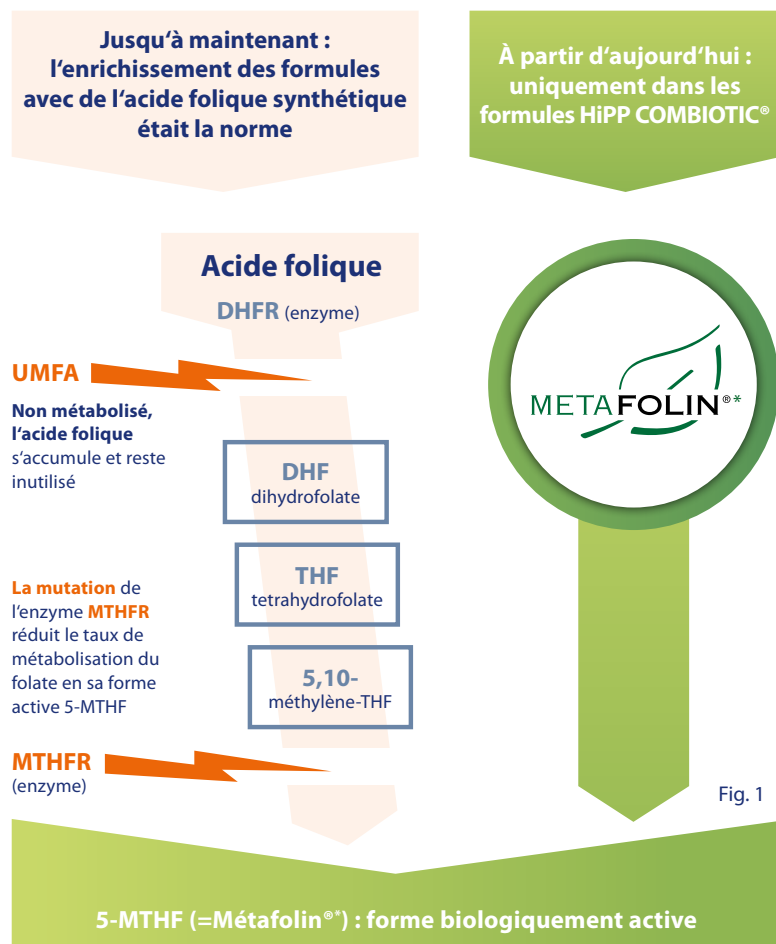
les femmes enceintes. Les études sur le sujet ont montré que la Métafolin® est sûre et efficace pour améliorer le niveau de folates dans l'organisme.⁸ La Métafolin® assure une restauration du statut en folates plus rapide et même plus importante, sans risque d'accumuler de l'acide folique non métabolisé.⁸

L'apport de Métafolin® permet aussi d'obtenir une concentration plus élevée de folates dans le lait maternel des femmes qui en consomment, en comparaison avec des femmes supplémentées avec de l'acide folique.⁶ Cette supplémentation avec une forme naturelle de folates apporte ainsi une protection optimale à la fois pour la mère et pour l'enfant.

De plus, la littérature disponible sur le sujet montre que les enfants exclusivement allaités, et donc recevant du 5-MTHF via le lait maternel, ont une concentration faible d'acide folique non métabolisé.⁶ En conséquence, il paraît judicieux d'ajouter une forme de folates inspirée par la nature, et directement disponible, aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite. La Métafolin® est une manière sûre de couvrir les besoins des nourrissons et des jeunes enfants en folates.

COMBIOTIC® avec Métafolin® - un pas de plus vers le modèle de la nature

Jusqu'à présent, l'acide folique était préconisé par la réglementation comme un standard pour les formules infantiles. Pour se rapprocher un peu plus de l'exemple de la nature, HiPP a ajouté une nouvelle pièce au puzzle de sa formule éprouvée COMBIOTIC® : la Métafolin® - une source de folates naturelle et directement disponible.



Notre but : comprendre et se rapprocher du modèle de la nature : le lait maternel

- ✓ plus de 10 ans de recherche intensive par notre groupe de travail sur le lait maternel
- ✓ en coopération avec des spécialistes du monde entier



Ce sel de calcium (5-MTHF) a reçu un avis positif de la part de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) pour être utilisé dans les formules infantiles et a été récemment inclus dans les réglementations légales.¹⁵

Une étude contrôlée a été réalisée pour déterminer la sûreté des formules infantiles enrichies en Métafolin®. Les résultats montrent que les nourrissons et les jeunes enfants qui reçoivent cette forme de folates bioactive ont une croissance et un développement normaux. Le taux de folates chez ces enfants (groupe d'intervention) sont par ailleurs comparables à ceux mesurés

chez des nourrissons allaités (groupe contrôle).¹⁴ La formule avec Métafolin® a été bien acceptée et très bien tolérée. Les caractéristiques des selles dans les deux groupes (ie. consistance, couleur et odeur) sont également comparables.

En conclusion, tous les bébés peuvent bénéficier d'une formule infantile enrichie avec une forme bioactive de folates car elle est la garantie d'un apport adéquat en cette vitamine.

Informations :

Les dispositions légales prévoient actuellement l'ajout de quantités déterminées d'acide folique dans les préparations infantiles. Selon le règlement en vigueur pour les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, 15 µg d'équivalents folates (EFA) par 100kcal de produit doivent être ajoutés.¹⁵ Cette modification de 2020 remplace l'exigence de l'ancien règlement de l'UE qui prévoyait une supplémentation de 10 µg d'acide folique par 100 kcal.

Sources :

1-Bailey WB & Ayling JE. The pharmacokinetic advantage of 5-methyltetrahydrofolate for minimization of the risk for birth defects. Scientific Reports 2018; 8:4096. 2-Biesalski, HK et al. Ernährungsmedizin. Thieme-Verlag Stuttgart 2018. 3-German Nutrition Society (DGE, ed.). D-A-CH Reference Values for Nutrient Intake. Neuer Umschau Buchverlag, 2017. 4-German Nutrition Society (DGE, ed.). Ausgewählte Fragen zu Folat. <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/folat/?L=0#aequivalente> (consulté le 16 Juin 2021). 5-Hiraoka M & Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. Congenital Anomalies 2017; 57, 142-149. 6-Houghton, LA et al. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation1. Am J Clin Nutr 2006; 83: 842-50. 7-Koletzko B et al. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy – Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start – Young Family Network. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018; 78(12): 1262-1282. 8-Lamers Y et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. Am J Clin Nutr 2006; 84 (1): 156-161. 9-MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 338; 1991: 131-137. 10-Obeid R et al Folate status and health: challenges and opportunities. J Perinat Med 2015; aop. 11-Patanwala I et al. Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. Am J Clin Nutr 2014; 100 (2); 593-599. 12-Pietrzik et al. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (8): 535-548. 13-Scaglione F & Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica 2014; 44 (5): 480-488. 14-Troesch B et al. Suitability and safety of L-5-methyltetrahydrofolate as a folate source in infant formula: A randomized-controlled-trial. PLOS ONE 2019;14(8): e0216790. 15-Règlement délégué (UE) 2021/571 de la Commission du 20 janvier 2021 modifiant l'annexe du règlement (UE) no 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances qui peuvent être ajoutées aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite, ainsi qu'aux denrées alimentaires pour bébés et aux préparations à base de céréales. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0571> (consulté le 16 Juin 2021). 16-World Health Organization. Guideline: Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects. Geneva: WHO; 2015.

Information importante : L'allaitement maternel est le meilleur aliment pour un bébé. Si l'une de vos patientes ne peut ou ne souhaite pas allaiter, sachez qu'il est difficile de revenir sur cette décision. Les préparations pour nourrissons sont à donner exclusivement sur l'avis du corps médical.

Auteur : Dr. Rita Hermann, Agency for Nutrition Communication, Allemagne



Exclusivité HiPP avec METAFOLIN®

HiPP BIOLOGIQUE COMBIOTIC®

Sur le modèle de la nature

1 Lait pour nourrissons De 0 à 6 mois Parfaitement adapté en raison de l'allaitement maternel

Soutient le développement naturel du bébé

Favorise un microbiote intestinal sain pour une protection optimale

Les meilleurs ingrédients biologiques (sans OGM) pour une protection naturelle

Un concept qui a fait ses preuves pour une innocuité garantie

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.hipp.fr/hipp-professionnels-de-sante/

Seul HiPP COMBIOTIC® contient de la METAFOLIN®

Le dossier – Allergologie

IgE-médiée avec prick test $\geq$ à 8 mm, ou de SEIPA) est le plus souvent réalisée en ouvert, dans un environnement médicalisé si allergie IgE-médiée ou au domicile si non IgE-médiée [4, 8], dans l'objectif de faire consommer au nourrisson au moins 200 mL de lait par jour pendant 1 semaine [4]. L'échelle de lait en plusieurs étapes n'est pas recommandée à ce stade. Mais la réintroduction peut commencer par du lait cuit, et se poursuivre quelques jours plus tard avec du lait liquide [4]. En pratique, l'APLV IgE-médiée est le plus souvent évidente d'après l'anamnèse, sans nécessité de réaliser la réintroduction à visée diagnostique.

En cas d'allaitement maternel, seules de rares situations peuvent nécessiter une épreuve d'éviction du lait de vache chez la mère pendant 2-4 semaines :

- les APLV IgE-médiées si le nourrisson allaité est symptomatique après l'ingestion de lait de mère seul ;
- en cas de symptômes non IgE-médiés si les antécédents et l'examen clinique évoquent fortement une APLV ;
- en cas de dermatite atopique modérée à sévère, résistante aux dermocorticoïdes, et associée à une sensibilisation aux protéines de lait [5] ;
- en cas de rectorragies chroniques et/ou sévères [8]. Le bénéfice de l'éviction des protéines de lait d'autres mammifères (chèvre, brebis...) par la mère allaitante n'a jamais été étudié [8]. Une supplémentation vitamino-calcique est recommandée pour les mères. La réintroduction à visée diagnostique doit ensuite suivre un plan clair au domicile sur une période de 1 semaine [5].

La positivité des IgE spécifiques et du prick test révèle une sensibilisation au lait de vache, mais ne confirme aucunement le diagnostic d'APLV, qui reste clinique avant tout. En revanche, les valeurs prédictives négatives des IgE spécifiques et du prick test sont élevées en cas d'APLV IgE-médiée. Les patch tests ne sont toujours pas recommandés en routine pour le diagnostic de

l'APLV, en l'absence de preuves suffisantes de reproductibilité et d'efficacité, de même que le test d'activation des basophiles [8].

La démarche diagnostique est importante car les surdiagnostics d'APLV peuvent entraîner des carences nutritionnelles, un retard de croissance, une diminution de la qualité de vie des enfants et de leurs parents, et des coûts de santé. La prévalence de l'APLV confirmée serait finalement inférieure à 1 % [8].

■ Prise en charge

Une fois que le diagnostic d'APLV est certain, le régime d'éviction thérapeutique repose sur l'allaitement maternel quand c'est possible (sans régime d'éviction pour la mère le plus souvent), les HePLV en première intention, les FAA pour les cas d'APLV sévère ou en cas de réponse partielle aux HePLV, voire les HR comme alternatives aux HePLV (**fig. 1**). Le coût et la disponibilité des formules sont à prendre en compte dans le choix de la formule. À noter que 50 % des enfants APLV s'améliorent également sous hydrolysats partiels de PLV, mais cette formule n'est pas recommandée pour la prise en charge de l'APLV [8].

Concernant les indications des FAA, il est fort probable que la majorité des enfants avec un SEIPA sévère, une anaphylaxie au lait, voire les autres, tolèrent les HePLV, voire les HR. Il s'agit plus d'un principe de précaution pour limiter le retard de prise en charge chez des enfants qui ne toléreraient pas les HePLV. Aucune étude randomisée n'a comparé les effets des HR et des FAA en termes de tolérance et d'efficacité dans l'APLV, sévère ou non.

La durée de l'éviction est de 3-6 mois minimum (3-6 mois pour la WAO [4], 6 mois pour l'ESPGHAN [8]), et/ou jusqu'à l'âge de 9-12 mois (9-12 mois pour la WAO [4], 12 mois pour l'ES-

PGHAN [8]) (en fonction du critère survenant en premier) mais il n'existe pas d'études randomisées évaluant cette durée. En cas d'allergie IgE-médiée, le dosage des IgE avant le test de provocation par voie orale (TPO) réalisé en ouvert le plus souvent, permet d'ajuster le moment opportun pour réaliser la réintroduction. Les modalités de la réintroduction ne sont pas standardisées : sous forme de TPO à l'hôpital pour les allergies IgE-médiées ; avec une échelle de lait cuit ou non cuit, à la maison en cas d'APLV non IgE-médiée ; parfois avec une échelle de lait au domicile dans certaines formes d'APLV IgE-médiée (forme d'APLV non sévère, sans antécédent d'anaphylaxie, avec prick test inférieur à 8 mm pour le lait, avant l'âge de 3 ans, sans asthme associé ou asthme contrôlé à défaut) [4,8]. Les échelles de lait doivent être adaptées aux habitudes alimentaires locales, débutent généralement par du lait cuit en petites quantités, puis progressent vers du lait moins cuit et/ou fermenté qui est plus allergisant, pendant une période non standardisée. Après l'âge de 1 an, la réintroduction du lait sous forme d'échelle de lait est à privilégier d'après la WAO [4].

En cas d'échec de la réintroduction, il est recommandé de réévaluer l'APLV 3-6 mois plus tard, après un nouveau dosage des IgE spécifiques si APLV IgE-médiée. Il n'existe pas non plus de données évaluant la période optimale entre deux réintroductions [4, 8].

Il n'existe pas de preuves suffisantes actuellement en faveur des pro-pré-symbiotiques pour améliorer l'efficacité des HePLV [8].

La diversification alimentaire ne doit pas être retardée chez les enfants allergiques au lait de vache, et doit suivre les mêmes recommandations que les enfants non allergiques. Des conseils nutritionnels par une diététicienne devraient être prodigués pour prévenir la malnutrition, promouvoir un régime varié, éviter les carences vitamino-calciques, et limiter

le risque de troubles du comportement alimentaire [8]. Les experts de la WAO recommandent une supplémentation calcique si l'APLV persiste au-delà de 1 an [4]. Cependant, ce n'est pas forcément nécessaire si les besoins sont couverts quand le nourrisson boit suffisamment d'hydrolysats et qu'il consomme des produits enrichis en calcium [13]. Il faut privilégier les formules pour lesquelles il existe des données nutritionnelles et de croissance. La croissance staturo-pondérale doit être surveillée régulièrement. L'éviction du bœuf n'est pas requise en l'absence d'antécédent de réaction allergique [4].

L'immunothérapie par voie orale (ITO) consiste en la consommation quotidienne d'allergène à dose croissante pendant la phase d'augmentation, puis constante pendant la phase de plateau. L'ITO devrait être réservée à certains patients avec une APLV IgE-médiée persistante, et suivis dans des centres spécialisés, dans l'objectif de limiter les réactions anaphylactiques en cas d'exposition accidentelle [8]. Les modalités de l'ITO doivent être discutées en fonction des préférences du patient ou de ses parents. L'ITO avec du lait cuit n'est pas recommandée si le patient ne tolère ni des petites quantités de lait cuit, ni le lait non cuit [7]. L'omalizumab peut être utilisé lors des premières étapes de l'ITO avec du lait non cuit [7]. L'immunothérapie par voie épicutanée n'est pas recommandée en dehors des contextes de recherche clinique [7].

■ Prévention de l'APLV

L'allaitement maternel doit être promu pour ces multiples bénéfices, bien que son rôle protecteur dans l'APLV n'ait jamais été documenté. Aucune restriction alimentaire n'est indiquée pendant la grossesse ou l'allaitement en prévention de l'APLV [8].

La consommation régulière des PLV pendant le début de la vie réduit ou

augmente de manière incertaine le risque d'APLV [8, 11, 12]. Il n'y a pas de preuve scientifique formelle non plus, déterminant si l'introduction retardée, voire l'éviction des formules infantiles à base de PLV, réduit ou augmente le risque d'APLV chez les nourrissons à haut risque de maladies allergiques [8]. Il y a donc débat concernant le fait d'introduire de manière précoce 10 mL de lait et de poursuivre quotidiennement ces petits compléments de lait donnés à la cuillère ou à la seringue, dans un objectif de prévention de l'APLV chez les nourrissons à risque d'APLV, et exclusivement allaités par ailleurs [11, 12]. Des études randomisées, les moins biaisées possibles, avec un suivi à long terme, sont encore nécessaires pour trancher la question chez les nourrissons non atopiques. Mais les résultats déjà publiés semblent en faveur des petits compléments de PLV donnés régulièrement et sans interruption jusqu'au sevrage chez les nourrissons à risque d'APLV [11].

Au vu des données de la littérature, ce sont les compléments temporaires de lait, donnés pendant les premiers jours de vie chez les nourrissons exclusivement allaités ("*dangerous bottle*"), qui semblent être les plus délétères car ils augmentent le risque d'APLV [8] et sont unanimement non recommandés [11, 12, 14]. De nombreuses maternités en France continuent malgré cela de donner des compléments de PLV non hydrolysés, alors que l'allaitement maternel exclusif est désiré par les parents. Dans ces cas-là, et ce d'autant plus qu'il existe un terrain atopique familial, se pose vraiment la question de poursuivre régulièrement des petits compléments de PLV pour limiter le risque d'APLV au sevrage.

En cas d'atopie familiale, si le nourrisson ne peut pas être exclusivement allaité, les preuves ne sont pas suffisantes pour recommander en routine les hydrolysats partiels ou poussés de PLV [8]. Le rôle des HR dans la prévention de l'APLV n'a pas été étudié [8].

Il n'existe pas de preuves suffisantes actuellement en faveur des pro-pré-symbiotiques et des acides polyinsaturés à chaîne longue pour prévenir l'APLV [8]. La supplémentation en vitamine D ne joue aucun rôle préventif [8].

■ Conclusion

Les dernières recommandations insistent sur le fait de confirmer le diagnostic d'APLV avant de débiter un régime d'éviction prolongé pour limiter les diagnostics par excès. Il est possible de prescrire un HePLV, voire un HR en première intention. Une fois que le diagnostic est certain, la réintroduction des PLV à visée thérapeutique peut avoir lieu au moins 3-6 mois plus tard et/ou vers l'âge de 9-12 mois. Après 1 an, la réintroduction peut suivre une échelle de lait cuit ou non cuit, sur une période plus ou moins rapide.

BIBLIOGRAPHIE

1. FIOCCHI A, BOGNANNI A, BROŻEK J *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – I – Plan and definitions. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100609.
2. JENSEN SA, FIOCCHI A, JORDAKIEVA G *et al.* Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100668.
3. STRÓŻYK A, RUSZCZYŃSKI M, HORVATH A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – IV – A quality appraisal with the AGREE II instrument. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100613.
4. MEYER R, VENTER C, BOGNANNI A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*, 2023;16:100785.

Le dossier – Allergologie

5. McWILLIAM V, NETTING MJ, VOLDERS E *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update - X - Breastfeeding a baby with cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*, 2023;16:100830.
6. BOGNANNI A, CHU DK, FIRMINO RT *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100682.
7. BROZEK JL, FIRMINO RT, BOGNANNI A *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – XIV – Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100646.
8. VANDENPLAS Y, BROEKAERT I, DOMELLÖF M *et al.* An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *JPGN*, 2023;
9. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
10. MEYER R, CHEBAR LOZINSKY A, FLEISCHER DM *et al.* Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 2020;75:14-32.
11. SABOURAUD-LECLERC D, BRADATAN E, MORALY T *et al.* Primary prevention of food allergy in 2021: Update and proposals of French-speaking pediatric allergists. *Arch Pediatr*, 2022;29:81-89.
12. DUPONT C, BOCQUET A, BRANCATO S *et al.* Cow's milk-based infant formula supplements in breastfed infants and primary prevention of cow's milk allergy: A commentary of the Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. *Arch Pediatr*, 2023;30:591-594.
13. DIEME A, LEMOINE A, LINGLART A *et al.* Calcium intake for children with cow's milk protein allergy: Management in clinical practice. *Rev Fr Allergol*, 2022;62:704-712.
14. DE SILVA D, HALKEN S, SINGH C *et al.* Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020;31:813-826.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Gallia, Nutricia, Mead Johnson, Modilac, Novalac.

Le dossier – Allergologie

L'angioedème héréditaire : un diagnostic différentiel d'allergie à connaître

RÉSUMÉ : L'angioedème est un œdème localisé d'installation aiguë, cutané ou sous-muqueux. Il peut durer plusieurs jours mais est toujours transitoire, disparaissant spontanément sans séquelles. La majorité des angioedèmes sont mastocytaires (histaminiques) non allergiques, associés, ou non, à des plaques d'urticaire, et nécessitent uniquement un traitement antihistaminique.

Dans de rares cas (< 1 %), il s'agit d'angioedèmes bradykiniques, héréditaires ou acquis, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et justifiant d'une prise en charge dans un Centre de référence maladie rare (CRMR) du réseau des Centre de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) (tableau I).



M. BOURGOÏN-HECK
Service d'Allergologie,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

L'angioedème (AO) est un œdème localisé d'installation aiguë, dermo-hypodermique ou sous-muqueux, dû à une augmentation temporaire de la perméabilité vasculaire provoquée par la libération de médiateurs vasoactifs [1]. Il est transitoire, disparaissant spontanément sans séquelle. C'est un œdème non inflammatoire et non fébrile, ne prenant pas le godet, pouvant être

sensible voire douloureux, en particulier dans les formes abdominales (fig. 1).

Angioedèmes mastocytaires

Dans la grande majorité des cas, l'angioedème est d'origine mastocytaire (ou histaminique). Il peut être allergique, c'est le cas par exemple de l'AO laryngé

	Angioedème mastocytaire (dont allergique)	Angioedème héréditaire
Antécédents	Allergie connue, exposition allergénique	Antécédents familiaux dans 75 % des cas
Prise de médicament	AINS ?	IEC ?
Installation	Rapide	Progressive sur quelques heures
Prodromes	Prurit	Erythème marginé Rash serpiginieux
Urticaire associée	Fréquente	Non
Durée	12-24 h	2 à 5 jours
	Répond aux antihistaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline	Réfractaire au traitement par antihistaminiques, corticoïdes et/ou adrénaline
Œstrogénosensibilité	±	oui

Tableau I : Comparaison AO mastocytaire et bradykinique.

Le dossier – Allergologie

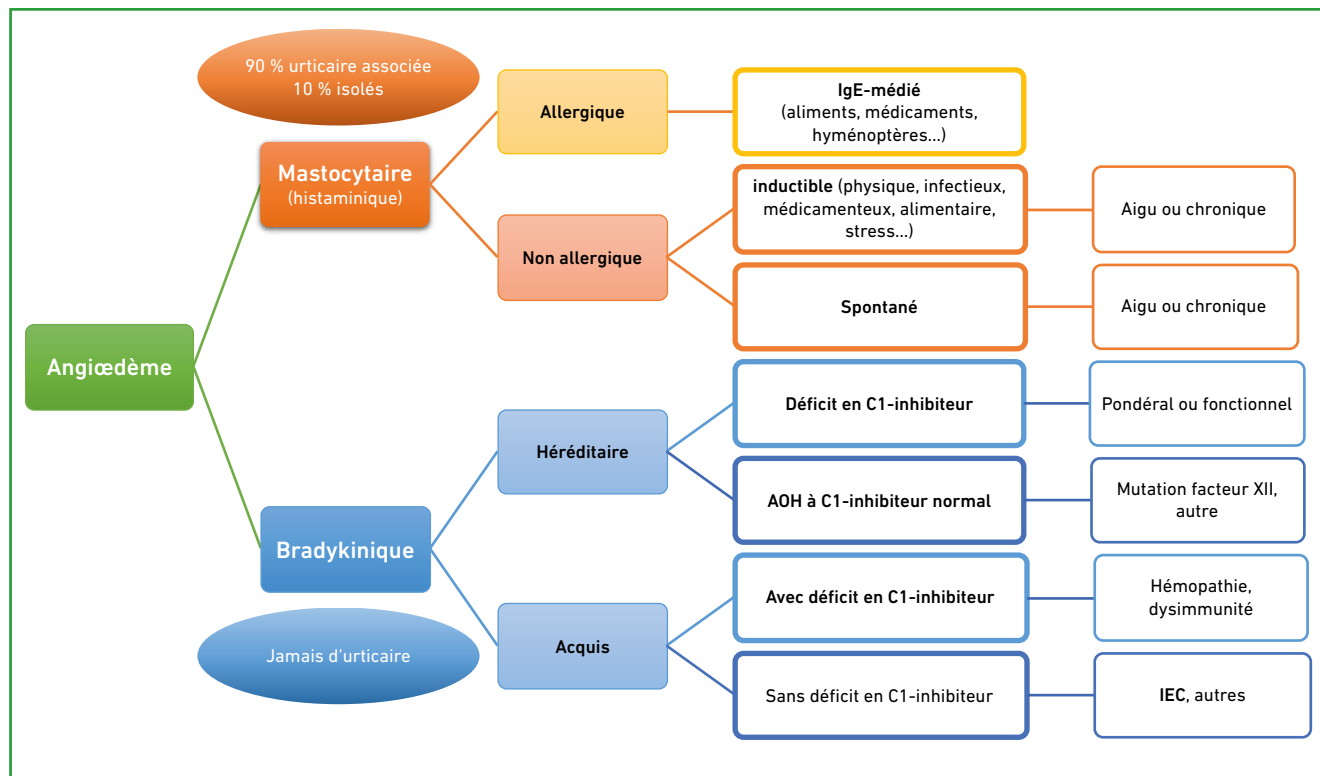


Fig. 1 : Classification des différents types d'AO, d'après Julia Crochet. Angioedèmes histaminiques vs bradykiniques : mortalité par asphyxie. Médecine humaine et pathologie, 2017 de [13].

survenant lors d'une allergie alimentaire IgE-médiée, dont le traitement est l'adrénaline IM. Mais le plus souvent, il s'agit d'un équivalent d'urticaire aiguë récidivante ou d'urticaire chronique. Ils'agit en effet d'une pathologie fréquente touchant un adulte sur dix au cours de sa vie ; environ 40 % de ces urticaires sont associées à des angioedèmes et 10 % se présentent sous forme d'AO isolés [1]. Le traitement repose alors en première intention sur les antihistaminiques.

Angioedèmes bradykiniques

1. Physiopathologie

L'inhibiteur de la C1-esterase (C1-INH) régule à la baisse la production de bradykinine en agissant à différentes étapes de la cascade, par inhibition de la plasmine, du facteur XII de la coagulation (Hageman) et de l'activité de

la kallikréine [2]. Une activité insuffisante du C1-INH entraîne donc une surproduction de bradykinine, ce qui augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins et conduit à un gonflement des tissus [3]. Le gène codant pour *C1-INH* appelé *SERPING1* est situé sur le chromosome 11 [4].

● **L'angioedème héréditaire (AOH)** est une maladie génétique rare, potentiellement mortelle, caractérisée par des épisodes aigus, récurrents et imprévisibles d'AO, médiés par la bradykinine. L'excès de bradykinine est lié à un déficit en C1-INH pondéral ou fonctionnel (AOH de type 1 et 2), ou à une activation de la voie du facteur XII de la coagulation (AOH à C1-INH normal) [3]. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, le risque d'en être atteint est donc de 50 % pour les descendants. De plus, 25 % des patients présentent des mutations de novo du gène *SERPING1* [4].

La prévalence globale de l'AOH est estimée à 1/50 000, ce qui représente environ 1 500 personnes en France [5].

● Il existe d'autres types d'AO bradykiniques, notamment les **angioedèmes acquis**, observés le plus souvent après l'âge de 50 ans dans le contexte de syndromes lymphoprolifératifs, ainsi que les **angioedèmes** induits par les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** de l'angiotensine (IEC) [6].

2. Présentation clinique

Contrairement à l'AO allergique, l'angioedème bradykinique s'installe progressivement sur quelques heures. La phase d'état persiste de 1 à 5 jours, suivie d'une régression spontanée sans séquelle. Certains patients décrivent des prodromes, le plus souvent avant une crise abdominale. Ils peuvent être assez spécifiques, tels que le rash serpigneux

vous invitent à voir ou revoir *en différé* la retransmission
du symposium organisé dans le cadre des **25^{es} JIRP**

Lésions cutanées suintantes chez l'enfant : **Partager notre expérience clinique**

Échanges autour de **cas cliniques**
avec la participation des :

- **Dr Brigitte MILPIED**, dermato-allergologue,
Hôpital Saint-André – Bordeaux
- **Dr Nathalie BODAK**, dermato-pédiatre,
Hôpital Armand-Trousseau – Paris



Cette retransmission sera accessible sur le site :

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

Webconférence réservée aux professionnels de santé. Inscription obligatoire.

Le dossier – Allergologie



Fig. 2 : Érythème marginé (avec l'autorisation du Dr Delphine Gobert).



Fig. 3 : Angioedème bradykinique lèvres et joue.

ou l'érythème marginé, qui ne doivent pas être confondus avec une urticaire (fig. 2). Asthénie et irritabilité peuvent également précéder une crise.

Toutes les zones du corps peuvent être touchées, avec des atteintes préférentielles. Les **œdèmes cutanés** touchent principalement les mains et les pieds, le visage (lèvres, paupières) (fig. 3) et les organes génitaux externes.

Lorsque l'œdème atteint la **muqueuse digestive**, il provoque des douleurs abdominales intenses pouvant être associées à un syndrome sub-occlusif avec nausées et vomissements. Ces crises douloureuses peuvent mimer un abdomen chirurgical, conduisant parfois à des laparotomies blanches. Elles s'en différencient par l'absence de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique, et régressent spontanément en 48 à 72 h, beaucoup plus rapidement sous traitement adapté.

L'atteinte des voies aériennes supérieures (langue et surtout larynx) est responsable du risque vital, mais également d'une part importante de l'impact sur la qualité de vie. Comme tout œdème laryngé, les symptômes débutent par une "gène" laryngée, une dysphonie puis une dyspnée inspiratoire et stridor. Les œdèmes laryngés représentent globalement 1 % des crises d'angioedème héréditaire et sont rares chez le jeune enfant [7], mais touchent jusqu'à 50 % des patients au cours de leur vie. Le risque asphyxique est majeur, avec des décès dans 14 à 33 % des cas [8]. Il est d'autant plus important chez l'enfant, en raison du faible diamètre des voies aériennes [9]. En effet, le traitement spécifique par icatibant ou concentré de *C1-INH* interrompt la progression mais ne permet pas de le faire régresser plus rapidement que l'évolution naturelle. Le traitement doit donc être le plus précoce possible, dès la survenue des symptômes et au moindre doute. En cas de progression de l'œdème, une intubation oro ou naso-trachéale est souvent nécessaire, voire une cricothyroïdectomie.

Le site des crises et leur fréquence sont très variables d'un patient à l'autre, et même au cours de la vie d'un patient.

3. Histoire naturelle de la maladie

Les premiers symptômes peuvent apparaître à tout âge ; ils surviennent en moyenne entre 5 et 11 ans chez les patients atteints d'AOH de type 1 ou 2, rarement avant 2 ans, mais ils peuvent arriver très précocement, voire *in utero*. On constate fréquemment une aggravation des crises à la puberté chez les filles en raison du caractère œstrogénosensible de l'angioedème héréditaire. Les pilules œstrogénoprogestatives sont donc formellement contre-indiquées, et il faut penser à cette étiologie en cas d'AO récurrents survenant depuis l'introduction de la pilule. L'aggravation pendant les grossesses est inconstante.

Les AOH à *C1-INH* normal par mutation du gène du facteur XII de la coagu-

lation sont particulièrement sensibles aux œstrogènes, et les symptômes débutent généralement à la puberté ou lors de la première grossesse chez les femmes, l'âge de l'apparition de la première crise étant en moyenne de 21 ans. Les hommes porteurs de la mutation restent généralement asymptomatiques, mais quelques cas ont été décrits [5].

Facteurs déclenchant les crises d'AO :

- stress, émotions (y compris positives) ;
- traumatismes, mêmes minimes, appui prolongé, mouvement répété : justifie une prophylaxie en cas de geste invasif (soins dentaires, endoscopies, intubation, chirurgie) ;
- infections ;
- règles, grossesse ;
- médicaments : IEC/ARA2, œstrogènes, anti-androgènes (qui sont donc contre-indiqués) ;
- le plus souvent, aucun facteur déclenchant identifiable.

4. Diagnostic biologique

Devant la suspicion clinique d'angioedème héréditaire, le bilan biologique est recommandé, y compris en l'absence d'antécédents familiaux. La *World Allergy Organisation* (WAO) et l'*European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI) recommandent de réaliser les dosages plasmatiques du *C1-INH* pondéral et fonctionnel, et du *C4* [3, 10]. Il est à noter que ces dosages varient avec l'âge, pour atteindre un taux adulte entre 6 et 36 mois ; il ne faut donc pas hésiter à contrôler un dosage trop précoce. Le bilan est à effectuer en dehors d'une crise et d'un processus inflammatoire.

Si ces examens sont normaux mais que la suspicion clinique reste forte, on peut suspecter un AOH à *C1-inh* normal. Dans ce cas, seule l'analyse peut faire le diagnostic de certitude. De nombreuses mutations ont été décrites, les plus fréquentes sont celles qui touchent le facteur XII.

En cas de dépistage familial et si la mutation du parent atteint est connue, un diagnostic génétique très précoce est possible, sur prélèvement sanguin ou écouvillonnage buccal. Il importe de poser le diagnostic le plus précocement possible chez ces patients, idéalement avant l'apparition des premières crises afin d'optimiser leur prise en charge et d'en réduire l'impact.

Il n'y a pas d'indication à un dépistage anténatal.

Une fois le diagnostic certain, il est indispensable de réaliser une enquête familiale, afin de rechercher les apparentés porteurs de la maladie.

5. Traitement pédiatrique

● Traitement des crises

Toute crise d'AO survenant au-dessus des épaules (visage, langue, cou, etc.) doit être traitée rapidement, de même que les crises douloureuses abdominales. Le traitement d'attaque de première intention est l'icatibant en injection sous-cutanée lente, à la posologie adaptée au poids de l'enfant. Ce traitement ne fait pas régresser l'œdème, mais interrompt sa progression. Il est donc très important de l'administrer le plus rapidement possible après le début de la crise, en particulier en cas d'atteinte laryngée. En cas d'efficacité partielle ou de récurrence précoce de la crise, une nouvelle injection peut être réalisée 6 heures après la première.

En cas d'inefficacité ou de contre-indication de l'icatibant, notamment chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg, ainsi que chez les femmes enceintes, un traitement par inhibiteur de la C1 estérase humaine (dérivé du plasma) peut être administré, par voie intra-veineuse lente, ce qui nécessite le plus souvent un passage aux urgences. Les deux spécialités disponibles en France sont Berinert et Cynrize, à perfuser à la dose de 20 UI/kg,

en sachant que tout flacon entamé doit être administré intégralement.

● Prophylaxie à court terme

Tout type de traumatisme est susceptible de déclencher une crise qui, dans les voies respiratoires, peut conduire à une asphyxie. Une prophylaxie est donc indiquée avant tout geste invasif, en particulier pour les interventions chirurgicales et dentaires [11]. Elle consiste en une perfusion d'inhibiteur de la C1 estérase, 1 à 12 heures avant l'intervention, toujours à la même posologie de 20 UI/kg et tout flacon entamé étant administré intégralement [5]. De plus, deux doses de traitement d'attaque doivent être disponibles en cas de crise [11].

L'icatibant n'est pas indiqué pour la prophylaxie à court terme.

● Prophylaxie à long terme

L'indication d'un traitement prophylactique à long terme, ou traitement de fond, est à discuter au cas par cas, mais concerne généralement les patients ayant des crises répétées et/ou sévères et/ou ayant un fort impact sur la qualité de vie.

Au-delà de 12 ans, les traitements disponibles sont les mêmes que ceux des adultes, il s'agit en première intention du lanadelumab et du berotralstat. Ces médicaments agissent en se liant à la kallikréine plasmatique, bloquant ainsi leur site de liaison, ce qui entraîne une diminution de la production de bradykinine. Le lanadelumab est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, tandis que le berotralstat est un traitement quotidien *per os*.

Entre 2 et 12 ans, seul le lanadelumab est disponible depuis peu. Une étude de phase III est en cours pour le berotralstat dans cette tranche d'âge.

L'acide tranexamique a longtemps représenté la seule possibilité thérapeutique chez l'enfant, et reste une alternative

si les autres options ne sont pas disponibles (25 à 75 mg/kg/j en deux ou trois prises avec une dose maximale de 3 g/jour) [5]. Il est généralement bien toléré chez l'enfant, et ses contre-indications sont rares (antécédents de thrombo-embolie principalement). Il n'y a toutefois pas d'AMM dans cette indication.

Quelle qu'elle soit, la prophylaxie à long terme n'exclut pas la possibilité de crises, et un traitement d'attaque doit toujours être disponible [5].

● Prise en charge non médicamenteuse

Comme dans toute pathologie chronique, l'éducation thérapeutique est indispensable, afin d'aider les familles à acquérir les compétences d'autosoins nécessaires. Il s'agit, avant tout, de compétences de sécurité : savoir reconnaître ses crises et alerter un adulte pour les enfants, savoir quand et comment réaliser l'injection d'icatibant pour les parents, et quand se rendre aux urgences. Plus particulièrement dans le cas de maladies rares, la rencontre d'autres enfants et familles confrontés à la même maladie est très bénéfique, et le partage d'expérience souvent plus efficace que les conseils dispensés par les professionnels de santé. Dans cet esprit, les associations de patient (AMSAO) peuvent également apporter un soutien.

La mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) est également un élément important de la prise en charge pédiatrique, permettant de sécuriser l'accueil de l'enfant en collectivité, mais également de rassurer l'équipe enseignante.

Enfin, il faut savoir rechercher les signes d'anxiété, voire de dépression, qui peuvent être en lien avec l'impact de la maladie, mais également en être un facteur aggravant. Comme dans d'autres pathologies chroniques, de nombreux enfants atteints d'AOH souffrent d'alexithymie, en lien avec des niveaux critiques de stress perçu [12], qu'il importe de prendre en charge précocement.

Le dossier – Allergologie

BIBLIOGRAPHIE

1. CICALDI M, ABERER W, BANERJI A *et al.* Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 2014;69:602-616.
2. LAUNAY D, BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I *et al.* [Hereditary angioedema and its new treatments: An update]. *Rev Med Interne*, 2023;44:344-353.
3. MAURER M, MAGERL M, BETSCHEL S *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organization Journal*, 2022;15:100627.
4. ZAFRA H. Hereditary angioedema: a review. *WMJ*, 2022;121:48-53.
5. BOCCON-GIBOD I. PNDS ANGIOÈDEME HÉRÉDITAIRE - Diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant [Internet], 2021. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnib-pcapijpcglclefindmkaj/https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf>
6. AGOSTONI A, AYGORENPURSUN E, BINKLEY K *et al.* Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:S51-131.
7. CAMPOS RDA, VALLE SOR, TOLEDO EC. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *J Pediatr*, 2021;97:S10-6.
8. CROCHET J, LEPELLEY M, YAHIAOUI N *et al.* Bradykinin mechanism is the main responsible for death by isolated asphyxiating angioedema in France. *Clin Exp Allergy*, 2019;49:252-254.
9. FARKAS H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *All Asth Clin Immun*, 2010;6:19.
10. BOUILLET L, DEFENDI F, HARDY G *et al.* Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *La Presse Médicale*, 2019;48:55-62.
11. AJEWOLE O, LANLOKUN M, DIMANCHE S *et al.* Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42:205-213.
12. SAVARESE L, MORMILE I, BOVA M *et al.* Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*, 2021;42:e1-7.
13. CROCHET J. Angioedèmes histaminiques vs bradykiniques: mortalité par asphyxie [Internet]. Grenoble Alpes; 2017. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01589629>

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

■ Le dossier – Allergologie

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Quelles sont les bonnes indications du dosage d'allergènes moléculaires en allergie respiratoire ?

- Certains panallergènes appartenant à des familles botaniques et zoologiques souvent éloignées les unes des autres peuvent être communs à plusieurs d'entre elles.
- Par convention, les allergènes *majeurs* sont capables de sensibiliser au moins 90 % des patients allergiques à un allergène donné, et les allergènes *mineurs* sensibilisent moins de 50 % de ces patients.
- Le "diagnostic résolu par composants allergéniques." (angl. : *Component resolved Diagnosis*), permet de préciser le schéma de sensibilisation des patients allergiques, surtout celui des multiallergiques/multisensibilisés, d'aider à différencier la réactivité croisée et la co-sensibilisation, et d'exclure une allergie ou de révéler des sensibilisations/allergies inattendues.
- Les recommandations françaises en biologie de l'allergie insistent sur des critères diagnostiques simples.
- Les dosages des IgE dirigées contre les allergènes moléculaires (DRCA) ont surtout de l'intérêt pour mieux comprendre certaines situations cliniques.
- Parmi les biopuces disponibles figurent ISAC et FABER 244. Ces techniques présentent des limites (défaut de sensibilité, tests semi-quantitatifs, coût), et leurs indications sont à réserver aux patients avec allergies multiples ou à l'exploration des anaphylaxies idiopathiques.

Nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'allergie aux protéines du lait de vache.

- Des mises à jour des recommandations sur l'APLV ont été publiées par les sociétés savantes depuis 2022.
- L'APLV est sur-diagnostiquée, en particulier en cas de coliques du nourrisson ou de RGO.
- Quand l'allaitement maternel n'est pas possible, les hydrolysats extensifs de lait de vache et les hydrolysats de riz sont indiqués en première intention dans l'APLV, et les formules à base d'acides aminés pour les APLV les plus sévères uniquement.
- L'APLV est exceptionnelle chez les nourrissons exclusivement allaités.

L'angioedème héréditaire : un diagnostic différentiel d'allergie à connaître

- **Ce qui doit faire évoquer le diagnostic d'AOH :**
 - angioedèmes récurrents (visage, extrémités, organes génitaux, larynx) en l'absence d'urticaire associée, et ne répondant pas aux antihistaminiques ;
 - crises douloureuses abdominales inexpliquées récurrentes, voire laparotomie blanche ;
 - histoire familiale similaire.
- **Quand le diagnostic est confirmé :**
 - s'assurer que les patients disposent d'un traitement à la demande ;
 - l'éducation thérapeutique est primordiale pour que la famille acquiert les compétences indispensables d'autosoins (repérage des crises, plan d'action, technique d'injection...) ;
 - contre-indication aux contraceptifs estrogéniques chez les adolescentes.

I Revues générales

Phobie des soins : quelle approche en cabinet de pédiatrie ?

RÉSUMÉ : Le pédiatre peut être confronté dans son exercice quotidien à ce qu'on appelle trop facilement la "phobie des soins" qui, en réalité, est une peur des soins qui dépend de l'âge et du développement de l'enfant, des gestes à pratiquer (usuels et bénins), de son degré d'anxiété, de l'environnement, etc. La peur de l'aiguille, et donc de la vaccination, est sûrement la plus fréquente à cause de la douleur que les enfants, et souvent leurs parents, anticipent. Le médecin doit tout faire devant ces situations pour créer un climat de confiance et utiliser des stratagèmes adaptés ; cependant, le rôle des parents est aussi fondamental afin de vaincre cette peur et permettre la réalisation du soin. Les situations phobiques, certes rares, nécessitent un avis spécialisé.



J. VALLETEAU DE MOULLIAC
Cabinet de Pédiatrie, PARIS.

Le pédiatre peut être confronté dans son exercice quotidien à ce qu'on appelle trop facilement la "phobie des soins" associée de fait au "refus des soins". Nos confrères hospitaliers, beaucoup plus souvent en face de situations complexes, ont la plupart du temps mis au point des protocoles pour limiter le mieux possible ces réactions devant des soins douloureux et répétés, parfois invasifs qui entraînent de la part des enfants concernés une forme de rejet, de refus des soins, voire de véritables "phobies". Certes, les circonstances dans nos cabinets ne sont pas les mêmes mais certaines situations peuvent ainsi perturber notre exercice.

Il faut cependant préciser ce dont on parle (et les mots utilisés) car tout dépend de l'âge et du développement de l'enfant, des gestes à pratiquer (usuels et bénins), de son degré d'anxiété, de l'environnement, etc.

De l'usage des mots : peur ou phobie ? [1]

>>> La **peur** est un phénomène psychologique à caractère affectif marqué, une

réponse émotionnelle qui accompagne la prise de conscience d'un danger réel ou imaginé, d'une menace.

>>> L'**anxiété** est une peur anticipée associée à l'attente, le pressentiment ou l'imminence du danger.

>>> L'**angoisse** est un malaise **psychique et physique** né du sentiment de l'imminence d'un danger (événement fâcheux), caractérisé par une crainte diffuse, pouvant aller de l'inquiétude à la panique et par des signes physiques. Freud en parle comme un état particulier qui répond à l'attente (et à la préparation) au danger connu ou inconnu, ce qui la distingue de la frayeur qui frappe la personne qui s'est trouvée en danger sans y avoir été préparée : ce qui la caractérise, c'est la surprise. L'angoisse est en fait une protection du sujet contre.

>>> Les **frayeur, panique ou terreur** qui sont des peurs marquées par leur extrême intensité soit devant le danger ou son évocation ou sa prévision. Il y a alors une perte totale de contrôle sur la peur.

>>> La **phobie** est une crainte excessive malade et irraisonnée de certains



La 1^{re} série de podcasts
d'Actualités Pédiatriques
à destination des professionnels de santé



en partenariat avec
réalités
PÉDIATRIQUES

Le **Laboratoire Gallia**, en partenariat avec **Réalités Pédiatriques**, vous propose une **3^e 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 1^{er} PODCAP de cette nouvelle saison



Apnées du sommeil chez l'enfant

Dr J. MENARD

Pneumologue-pédiatre, CHU, BORDEAUX.

Le syndrome d'apnée du sommeil est bien connu chez l'adulte en surpoids et hypertendu mais existe-t-il chez l'enfant ?

Dans ce podcast consacré au syndrome d'apnée obstructive du sommeil chez les enfants, nous nous plongerons dans les mécanismes, les symptômes et les implications de cette situation clinique souvent méconnue mais cruciale pour la santé des plus jeunes. Du diagnostic aux traitements en passant par les conseils pratiques pour les parents et les soignants, rejoignez-nous pour explorer en profondeur ce trouble du sommeil et son impact sur la vie quotidienne des enfants et de leur entourage.

À VENIR



Pourquoi les nourrissons ne mangent pas assez gras ?

Pr P. TOUNIAN

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

Retrouvez ces PODCAP

- ▶ sur le site : 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



I Revues générales

objets, actes, situations ou idées. Dans le DSM-5, la phobie est considérée comme une crainte irrationnelle suscitée par un objet, une situation ou une activité ne comportant pas de danger réel. C'est une peur persistante et intense, irraisonnée ou bien excessive, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou à une situation spécifique.

Le DSM-5 rassemble les peurs, les phobies et les paniques dans le groupe des "désordres ou troubles anxieux".

Ainsi l'émotion, la peur d'un enfant à la vue d'une aiguille, d'une vaccination (situation très fréquente), paraît légitime. On peut donc considérer :

- que la crainte d'une effraction corporelle, et surtout de la douleur qu'elle peut générer, est raisonnable, voire adaptée ;
- que le soin objectif puisse susciter une appréhension "normale" chez l'enfant, mais aussi parfois chez ses parents ;
- et ce d'autant que l'enfant aurait pu avoir déjà vécu une mauvaise expérience.

Le plus souvent, une prise en charge adaptée à cette peur en viendra à bout.

Mais ce n'est pas toujours le cas et l'enfant non rassuré, ou déjà empreint d'appréhension devant l'anticipation du geste prévu (parfois bien avant), va présenter des symptômes psychiques et physiques d'angoisse (agitation ou torpeur, pâleur, polypnée, pleurs, cris, colère, rejet parfois violent, bagarre, fuite...). Ces manifestations, difficilement gérables, et qui paraissent irrationnelles au monde adulte devant un geste qui semble bénin ou "normal", témoignent d'une grande anxiété. On parle alors de comportement phobique (interprétation d'adulte) d'autant que l'enfant se calme dès que le geste en cause est réalisé.

■ Peur des soins et âge

La peur fait partie intégrante du développement normal de l'enfant (comme la

joie, la colère, la tristesse) et leurs motifs et expressions évoluent avec l'âge. C'est une émotion utile et nécessaire à l'apprentissage de l'enfant [2]. Mais il y a une très grande variabilité des degrés de peur (et d'anxiété) d'un enfant à l'autre, de leur traduction et des mesures d'apaisement mises en place pour l'apprivoiser. La vulnérabilité à la peur est **génétique ou du moins familiale** et souvent devant la peur des soins d'un enfant, les parents avouent qu'ils ont eu et ont toujours cette appréhension. Il leur sera alors plus difficile de participer à l'apaisement quand cela devient nécessaire.

>>> Pendant l'âge préverbal (jusque 2/3 ans) les peurs des soins sont souvent limitées à la peur du médecin ou du soignant (peur primaire non spécifique) qui rentre dans le cadre, dès 8 mois, des peurs de l'étranger, de séparation, de lieu ou de situations inhabituelles. Les enfants n'ont pas de souvenir du nombre d'injections (obligatoires) réalisées pendant cette période. Ils ne les appréhendent pas mais les "subissent". Ce sont les parents qui les craignent et c'est donc eux qu'il faut alors rassurer.

>>> C'est surtout entre 2/3 ans et 6/7 ans (âge verbal) que la peur des soins est la plus fréquente ; en effet, se développent alors les peurs secondaires ou spécifiques dont, entre autres, la peur des effractions corporelles et de la douleur qu'elles génèrent, donc des vaccinations, prélèvements, sutures, pansement de brûlures, etc.). Mais le raisonnement à cet âge, surtout chez les plus petits, est encore aléatoire et l'enfant n'est pas encore capable de donner son consentement ou d'exprimer une opposition valable. En effet, le consentement procède de la rencontre de la capacité de discernement d'un patient et d'une information loyale, claire et appropriée et si l'enfant est considéré comme incapable de ce discernement, le soignant aura tendance à ne pas tenir compte de sa crainte, de son refus, pour lui imposer le soin qui lui semble indispensable et rationnel, en espérant l'aide de ses parents [3].

>>> À partir de 7 ans, l'enfant devient raisonnable, c'est l'"âge de raison". Il est capable de conceptualiser, de créer des raisonnements logiques encore directement liés au concret (Piaget). Il peut ou veut devenir acteur de son soin. Mais il se considère aussi comme un "grand" et découvre qu'il peut manifester une certaine indépendance, et donc une opposition à l'adulte soignant, à ses parents. Cela peut s'exprimer plus par le refus des soins que par sa crainte. L'acteur refuse alors le rôle prévu [3] ce qui peut compliquer la relation enfant-médecin qui va le considérer comme "déraisonnable", d'autant qu'il n'a pas les connaissances médicales pour juger.

>>> Cette situation est surtout le fait de grands enfants pré-ados ou adoléscent dans le cadre de la prise en charge de maladies chroniques, comme le diabète ou autres. Le soignant ne doit pas prendre cette opposition comme la fin d'une discussion, mais plutôt comme le besoin d'un dialogue pour rétablir un juste équilibre entre les objectifs des soins et les opinions de l'enfant et de sa famille.

>>> Avec les adolescents les problèmes ne sont pas tant la peur et le refus des soins que l'inobservance thérapeutique, voire le déni de sa maladie chronique, qui nécessitent de véritables remises en question du dialogue médecin/famille/adolescent. En pratique libérale, on n'observe plus vraiment de peur ou de phobies dans les soins usuels type vaccination, surtout quand les raisons de la pratiquer sont bien commentées. Ce sont souvent les parents qui craignent des effets secondaires (cf. refus du vaccin contre le *papillomavirus*).

Par ailleurs, l'adolescent.e est parfois très pudique et peut craindre le fait de se dévêtir, de se faire examiner par le médecin, ce qui peut être apparenté à une peur des soins voire, dans certaines situations, à de véritables phobies conduisant à l'évitement de la consultation.

■ Peur de quoi ?

Les motifs de peur des soins chez l'enfant dépendent certes de l'âge, des circonstances, de l'environnement et des expériences antérieures. Cependant, les situations anxiogènes sont très différentes et beaucoup plus fréquentes dans les services hospitaliers ou aux urgences. En pratique libérale, citons :

- la peur du médecin chez les petits qui s'estompe avec l'âge ;
- mais surtout la peur de l'aiguille à tout âge donc des piqûres (vaccinations, injections médicamenteuses), les prélèvements sanguins, les cathétérismes vésicaux pour prélèvement d'urine étant pratiqués essentiellement dans les laboratoires. Cette crainte de l'aiguille toucherait 25 % des enfants et adultes : elle est surmontable dans la très grande majorité des cas ce qui n'empêche pas la réalisation du calendrier vaccinal ou un traitement par voie intramusculaire s'il est indispensable mais cela devient difficile quand une véritable "phobie" de l'aiguille (bélénophobie) est installée ;
- la peur du décalottage chez le garçon ;
- la crainte de la douleur des pansements de brûlure ;
- la pudeur des grands enfants et adolescents et la peur du déshabillage ce qui gêne l'interprétation des stades pubertaires ; ou le refus de l'examen ou de la prise de poids chez un adolescent en surpoids ;
- mais aussi et souvent la peur transmissible des parents devant tous ces gestes ;
- sans oublier la peur du médecin devant celle de l'enfant ou de ses parents.

La peur des soins, fréquente chez l'enfant, est "normale" et surmontable. Les situations phobiques devant des soins traduisent un trouble anxieux sévère pouvant nécessiter une prise en charge pédopsychiatrique.

■ Que faire en pratique ?

Bien sûr, chaque soignant devant l'enfant, son âge, son environnement et les

POINTS FORTS

- Distinguer la peur des soins, fréquente, de la phobie et du refus des soins, rares en pratique libérale.
- Tout dépend de l'âge, de la nature du soin et de l'environnement.
- La peur de l'aiguille, donc de la vaccination, est, de loin, la plus fréquente.
- Un climat de confiance créé par le médecin, avec l'aide des parents, en vient le plus souvent à bout.
- Les véritables phobies des soins nécessitent une prise en charge spécialisée.

soins à donner a mis au point des stratégies pour apprivoiser sa peur.

Il ne faut pas cependant oublier quelques points [4].

1. Injection

Si le soignant est convaincu du bienfait pour l'enfant de ce soin (vaccination préventive ou traitement indispensable par voie parentérale), l'enfant qui a atteint un âge suffisant ne réalise que l'effraction de son corps et la douleur que cela peut engendrer et les explications fournies avec un langage adapté ne sont pas toujours suffisante, surtout si le parent présent partage la crainte de son enfant.

>>> En amont : on peut prescrire l'application d'un patch ou d'une crème antidouleur 1 h à 1 h 30 avant (au bon endroit !) ou la pose d'une poche de glace avant l'injection : effet réel ou placebo mais rassurant pour l'enfant et ses parents.

>>> Au moment de l'injection : si l'enfant est anxieux, manifester de l'empathie, de la compréhension, de la compassion devant l'inquiétude de l'enfant et/ou du parent ; créer un climat de confiance. Expliquer le pourquoi et le comment du geste, proposer la position que l'en-

fant préfère (allongé, assis, debout) pour qu'il soit confortable, accompagné par l'adulte (tenue par la main ou dans les bras) ou sans le parent si l'enfant le désire ou si sa présence pourrait être contre-productive.

Mais ne jamais s'enrager, ni insulter, ni se moquer s'il pleurniche, ni imposer une contention forcée de première intention.

Le distraire : faire tousser, respirer ample-ment, détourner son attention, le faire parler de ce qui l'intéresse, voire utiliser le portable.

>>> Après l'injection : le féliciter d'avoir surmonté cette "épreuve" comme un grand. On peut délivrer un certificat de courage ou toute autre récompense prévue par le médecin ou l'accompagnant, et pourquoi pas l'encourager à s'en vanter auprès de ses amis. De la qualité de la réalisation de ce soin dépendront la confiance au soignant, utile pour les autres soins.

On peut faire téter le nourrisson ou lui faire boire une solution sucrée (saccharose à 24 % ou glucose à 30 %) ou lui donner sa tétine pendant l'injection. On peut aussi utiliser les patches ou crèmes anesthésiants. Cela aura, de plus, le mérite de modérer la crainte des parents.

Revue générale

Avec un enfant plus grand ou opposant après les explications objectives indispensables et les stratagèmes adaptés, peut-être faut-il avoir une empathie plus dirigiste.

Quoiqu'il en soit, le rôle des parents est primordial avant, pendant et après l'injection. Il ne faut pas qu'ils transmettent leur propre angoisse qui ne pourrait que créer ou renforcer celle de l'enfant. Il faut donc le préparer en amont, ne jamais lui mentir sur ce qui va se passer pendant la consultation et le rassurer en lui expliquant l'intérêt de cette injection. Ils les ont eux-mêmes vécus et l'enfant nourrisson en a déjà eu un très grand nombre dont il n'a pas souvenir. On peut ainsi lui montrer son carnet de santé. Surtout éviter les phrases du genre "si tu n'es pas sage je t'amène chez le docteur qui te fera une piqûre".

2. Décalottage

Les petits garçons sont très inquiets du décalottage. Il ne faut jamais forcer la réduction d'un phimosis (risque de phimosis cicatriciel) ni d'adhérences préputiales. Ce geste douloureux ne peut que rompre la confiance de l'enfant et de ses parents avec leur médecin. Il faut proposer l'application d'un corticoïde fort comme le propionate de clobetasol à 0,05 % 2 x/j sur l'anneau préputial pendant 1 mois (Dermoval), suivi de tractions douces qu'on peut répéter et dont l'efficacité est de 65 à 90 % si les parents ou l'enfant lui-même assurent une bonne compliance.

3. Soins de brûlure

On peut être amené aussi à traiter de première intention une brûlure ou renouveler les pansements ce qu'appréhendent beaucoup les enfants. Ne pas hésiter alors à utiliser, pour prévenir la douleur, l'association paracétamol et ibuprofène, voire la morphine en solution buvable : 0,2 mg/kg renouvelable si besoin 6 fois par 24 h (Oramorph en unidoses de 10 mg/5 mL ou de 30 mg/5 mL ou en flacon de 20 mL à 20 mg/mL avec compte-goutte : 1,25 mg par goutte).

Le MEOPA, très utilisé dans les services hospitaliers et aux urgences pour prévenir la douleur générée par tous ces soins et l'angoisse des enfants et des parents est, certes, de plus en plus utilisé dans les cabinets de soins dentaires pédiatriques mais ses contraintes d'utilisation le rendent difficilement applicable en pratique pédiatrique libérale.

4. La pudeur des adolescents

Il ne faut jamais forcer l'adolescent, e qui refuse de laisser le soignant examiner ses organes génitaux externes dans le cadre de la surveillance du développement pubertaire. On peut toujours lui proposer de designer, sur des documents montrant les différents stades de Tanner, ce qui le (la) concerne ou pour le garçon utiliser un orchidomètre (**fig. 1**). Un enfant en surpoids ou obèse, qui refuse la prise de poids, ne doit pas être critiqué. Mieux vaut établir un dialogue constructif sur ce thème plutôt que de le stigmatiser par des chiffres. Ainsi, si la peur des soins en pratique libérale est relativement fréquente, il faut la comprendre (se mettre dans l'esprit de l'enfant), l'analyser, et ne jamais forcer. Cela nécessite du temps et de la sérénité mais permet d'établir un climat de confiance qui permettra l'acceptation du soin, accompagné des stratagèmes adéquats et qui sera de bon augure pour les suivants. À l'impossible nul n'est tenu et si le soin peut être différé (vaccination), on peut le reporter pour pouvoir en reparler et le réaliser ultérieurement.



Fig. 1 : Orchidomètre de Prader.

Le rôle des parents est primordial ; il leur faut déjà vaincre leur propre peur et les inciter à ne pas la transmettre à leur enfant. La consultation chez le médecin pour réaliser un soin (vaccination surtout) devrait être préparée en amont, sans éluder le motif de cette visite (ils peuvent consulter les fiches de préparation aux divers soins de l'association sparadrap sur internet). Avoir une attitude reconfortante et rassurante ne peut que favoriser ce climat de confiance, nécessaire à l'exécution du soin.

La réelle phobie du soin, exceptionnelle en ambulatoire, doit conduire à l'ajourner si possible et mettre en place une prise en charge adaptée à ce trouble anxieux qui peut paraître, de prime abord, disproportionné.

BIBLIOGRAPHIE

1. Peurs des enfants et des adolescents fréquence, classement et séméiologie : J. VALLETEAU DE MOULLIAC ; Pédiatrie Pratique N° 281 ; Octobre 2016.
2. Phobie des soins : repères cliniques que pouvons-nous faire ? des repères cliniques pour s'en sortir : regards croisés B. LOMBARD ; F REITER. *Pediadol la douleur de l'enfant* : 07/02/2020.
3. "C'est pour ton bien". Face au refus de soin de l'enfant, Sébastien Rouget : *Enfances & Psy*. 2017/1 (N° 73), pages 146 à 154.
4. Douleur de l'enfant ; L'essentiel E. FOURNIER-CHARRIERE, B. TOURNIAIRE www.pediadol.org

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

■ Revues générales

Troubles du spectre autistique : quels conseils donner après le diagnostic ?

RÉSUMÉ : Le pédiatre a une place centrale auprès des familles ayant un enfant porteur d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA), avant et après le parcours diagnostic. Le neurodéveloppement est un processus dynamique, influencé par des facteurs génétiques et environnementaux : biologiques, socioculturels, éducatifs et affectifs. C'est ce processus qui est impacté dans les TSA. Dès les premiers mois de grossesse et de façon répétée, le pédiatre a comme mission de procurer aux parents une information claire et compréhensible sur le neurodéveloppement de l'enfant et de repérer ses atypies. Il va leur apporter une écoute attentive et établir avec eux un partenariat effectif dans les soins et l'éducation de leur enfant à risque ou atteint d'un TND, avec ou sans TSA.

Le pédiatre va prescrire et coordonner des soins précoces pour soutenir le développement cérébral de leur enfant, pour l'aider dans ses apprentissages et pour réduire les "surhandicaps".

Il a aussi de nombreuses missions concernant des demandes d'aides sociales et d'orientation.



M.-A. JEUNE

Plateforme diagnostic autisme Arc en ciel,
Hôpital de jour pour jeunes enfants autistes,
SÈVRES,
Association les Papillons Blancs de la Colline.

Le pédiatre a une place centrale auprès des familles ayant un enfant porteur d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Elles attendent de lui une expertise dans le domaine de l'autisme et une aide avant et après le parcours diagnostic. Il va les aider à mettre en place des soins précoces pour soutenir le développement cérébral de leur enfant, pour l'aider dans ses apprentissages et pour réduire les "surhandicaps". Son accompagnement a aussi comme objectifs l'épanouissement de l'enfant, son bien-être et celui de sa famille. À chaque âge en fonction des symptômes de l'enfant, il va mettre en œuvre une coordination des soins et une guidance parentale adaptée. Il a aussi de nombreuses missions autour des demandes d'aides sociales et d'orientation.

En l'absence de diagnostic et de soins spécifiques, leur fonctionnement "atypique" peut parfois amener les enfants avec autisme à vivre des situations compliquées et ressentir de grandes

Les troubles du neurodéveloppement

- TND : 5 % de la population : 35 000 naissances par an.
- TSA : 0,9 % et 1,2 % des naissances, soit environ 7 500 bébés chaque année.

Fig. 1 : Les troubles du neurodéveloppement.

souffrances. Les familles se sentent très seules et reçoivent des informations, souvent contradictoires, de leur entourage et des réseaux sociaux [1]. Le pédiatre va pouvoir les soutenir et les accompagner (fig. 1).

Comprendre les TSA grâce aux connaissances récentes en neurosciences pour mieux accompagner

Les TSA sont un ensemble de désordres d'apparition précoce, perturbant le développement du système nerveux central qui induisent des déficits et des anoma-

Revue générale

lies qualitatives dans le fonctionnement intellectuel, sensoriel, moteur ou du langage. Les TSA font partie des TND et associent un déficit persistant de la communication et des interactions sociales observé dans les contextes variés, et un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités.

Le neurodéveloppement est un processus dynamique, influencé par des facteurs génétiques [2, 3] et environnementaux : biologiques, socioculturels, éducatifs et affectifs. Il débute dès la grossesse et se poursuit jusqu'à l'âge adulte. C'est un flux et une succession de vagues d'apprentissages qui modifient chaque jour les capacités de l'enfant. S'il est plus ou moins rapide selon les enfants, il suit des étapes incontournables qui s'enchaînent à des âges clés, et s'intriquent de façon fluide. C'est ce processus qui est impacté [4]. La nature et l'intensité des troubles varient selon les enfants, mais aussi au cours du temps. Les déficits engendrés par les symptômes sont souvent suffisamment sévères pour provoquer chez l'enfant un handicap au quotidien dans les domaines personnel, familial, social, scolaire, et impacter ainsi leur intégration sociale. Néanmoins, ils peuvent parfois présenter des capacités intellectuelles, langagières, cognitives ou sensorielles développées qu'ils peuvent utiliser comme appui pour des apprentissages, ou comme points forts dans certains domaines.

Le pédiatre, professionnel de première ligne pour le repérage précoce et l'accompagnement

Le repérage large et non ciblé des troubles précoces du développement, dès la 1^{re} année de vie, est un enjeu de santé publique, et la place du pédiatre auprès des parents avant et après le repérage est fondamentale (fig. 2).

Il existe une chronologie spécifique pour chaque fonction cérébrale avec une "période critique" : période d'opti-

Recommandations de l'Académie de médecine, 7 septembre 2022 :

- procurer une information claire et compréhensible aux parents sur le neurodéveloppement de l'enfant dès les 1ers mois de grossesse, et de façon répétée ;
- améliorer la formation des médecins et de tous les professionnels de la petite enfance ainsi que celles des enseignants, sur les avancées les plus récentes concernant le neurodéveloppement sensoriel, moteur, cognitif et émotionnel de l'enfant ;
- apporter une écoute attentive aux parents de la part de tous les professionnels de la petite enfance ;
- établir un partenariat effectif avec les parents dans les soins et l'éducation de tout enfant à risque ou atteint d'un TDN.

Fig. 2 : Recommandations récentes de l'Académie de médecine.

misation de la mise en place des réseaux neuronaux pour une fonction donnée. Le diagnostic précoce du risque de TSA est fondamental car, à cet âge, la plasticité cérébrale et les capacités d'apprentissage sont très grandes. La période d'optimisation, c'est comme si une fenêtre s'ouvrait et allait ensuite se refermer. Souvent, des parents nous rapportent que la crèche, le médecin, leurs familles, leurs amis les ont rassurés : *"ce n'est pas grave"*, *"chacun son rythme"*, *"on est tous différents"*, *"il ne faut pas lui mettre d'étiquette"*, *"il faut lui laisser sa chance"* ... et aucun soin ne se met en place, les parents restent seuls face à leur bébé différent. Vous allez pouvoir tenir un autre discours : *"je vous écoute"*, *"vous connaissez bien votre bébé"*, *"vous allez pouvoir l'aider"*, *"plus on aide tôt un enfant, plus les soins seront efficaces"*.

1. Chez l'enfant de moins de 3 ans [5]

Chez le nourrisson, la présentation clinique des TSA est très différente de celle du grand enfant : c'est l'installation de son organisation motrice, de la communication, de la socialisation et de la flexibilité mentale qui sont atypiques, et non les fonctions elles-mêmes, qui ne sont pas encore arrivées à maturation.

Le repérage et l'accompagnement des atypies du développement sont donc étroitement liés et vont s'affiner au fur et à mesure du suivi par le pédiatre. Si vous suspectez une atypie du développement, vous pouvez remplir à 6 mois, à 12 mois, à 18 mois, à 2 ans et à 3 ans une grille de signes d'alerte dans le livret **"repérer et guider"** (fig. 3) [6] et adresser l'enfant à risque à la **Plateforme de**

coordination et d'orientation (PCO). L'association d'au moins deux atypies dans la grille adaptée à l'âge de l'enfant doit alerter. Après l'adressage, vous ne serez plus seul pour organiser les soins, vous allez pouvoir travailler avec les professionnels de la PCO. Ils seront avec vous pour vous accompagner dans la coordination et le financement des soins de l'enfant. Ces plateformes existent dans chaque département. Elles ont pour mission d'organiser l'appui aux professionnels de la 1^{re} ligne, l'accompagnement et les interventions pluridisciplinaires auprès des enfants et des familles dans le parcours diagnostique au travers, notamment, d'un conventionnement avec les structures de ligne 2 du territoire, la coordination des professionnels de santé libéraux



Fig. 3 : Livret "Repérer et guider".



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**.

3 000 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®.
- 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

FÉVRIER 2024
Début
recrutement patients

DÈS FIN 2024
Premiers résultats

REJOINDRE OLAF!

- Scannez le QR code
- Remplissez le formulaire de contact
- 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



Fig. 4 : Cocooning développemental.

ayant contractualisé avec elle et l'accompagnement de la famille dans le parcours mobilisant ces professionnels.

>>> Avant 18 mois, les atypies du développement, les régressions ou une trop grande hétérogénéité dans le développement sont des signes d'alerte. Le suivi régulier du développement, la guidance et la prescription précoce des soins autour du développement sont donc cruciaux. Vous allez pouvoir prodiguer des conseils de **cocooning développemental** [7] (fig. 4). Le soutien du développement va limiter un effet de **cascade développementale**, c'est-à-dire le cumul des facteurs génétiques propres au bébé avec ceux de son environnement et influencer positivement sa trajectoire développementale. En revanche, sans mise en place rapide de soins, ces difficultés vont pouvoir s'installer, parfois s'aggraver et persister avec l'âge, elles seront souvent corrélées avec la sévérité de la pathologie.

>>> Après 18 mois, les signes d'alerte de TSA sont plus facilement identifiables.

Vous pouvez utiliser, en complément des fiches du livret, une grille de repérage spécifique aux TSA pour les enfants de 16 à 36 mois : "la M-CHAT-R", <https://afap.org/outil/depistage-de-lautisme-chat/>

2. Chez l'enfant de 3 ans à 7 ans

À cet âge, les signes de TSA sont plus caractéristiques et le diagnostic est souvent déjà posé. Sinon, vous pouvez remplir les grilles de repérage de son âge et l'adresser à la PCO et/ou à la **Plateforme de diagnostic autisme de proximité** (PDAP) de votre secteur [8, 9]. La famille peut compter sur vous. Vous allez être particulièrement vigilants aux comorbidités et aux difficultés éventuelles somatiques, de sommeil ou d'alimentation.

Rôle du pédiatre dans la coordination et l'organisation des soins

Dans un premier temps, au moment du repérage ou du diagnostic, vous pouvez l'adresser à la PCO pour le financement des soins de rééducation non remboursés. Si les symptômes sont plus lourds ou si la famille vous paraît vulnérable, vous pouvez l'adresser pour des soins au CAMSP, au CMP ou au CMPP de votre secteur. Ils pourront coordonner son projet de soin et de scolarisation. Un avis pédopsychiatrique, neuropédiatrique, génétique et des bilans sensoriels sont aussi à prévoir.

Prescription des soins : les recommandations proposent de mettre en place un projet personnalisé d'interventions précoces, globales et coordonnées dans les 3 mois suivant le diagnostic, fondé sur une approche éducative, comportementale et développementale, qu'il y ait, ou non, retard mental associé. L'enfant dispose de droits, vous allez veiller à ce qu'il soit reconnu dans sa dignité, avec son histoire, sa personnalité, ses rythmes, ses désirs propres, ses goûts, ses capacités et ses limites. L'éducation et les soins

visent en effet aussi à favoriser son épanouissement personnel, sa participation à la vie sociale et son autonomie, ainsi que sa qualité de vie. Chaque famille développe des modes d'interactions qui lui sont propres. Vous allez prendre en compte les situations familiales dans toute leurs diversités (culturelle, sociale, économique) et toute leurs complexités. Il est recommandé, sauf décision de justice contraire, de privilégier et de préserver un lien avec les deux parents. Le projet personnalisé d'interventions est une co-élaboration entre les parents et les professionnels.

Vous pouvez faciliter l'écoute et le soutien des parents en leur proposant, sans leur imposer, différentes modalités d'ap-pui et de formation sur les TSA : avec le centre ressource autisme (CRA) de votre département et en lisant des articles dans des sites et ouvrages spécialisés [6]. Vous pouvez aussi leur conseiller une association de parents de votre secteur comme Autisme France, Autisme sans frontières ou des associations "parents-profession-nels" comme l'ARAPI.

Parmi les différentes interventions et rééducations qui peuvent être proposées, on distingue :

- les programmes ou interventions comportementaux ou développementaux ayant pour but le développement et l'acquisition de compétences sociales et de communication mais aussi, pour certaines, des apprentissages précis ;
- les thérapies et rééducations ayant une approche spécifique type orthophonie, psychomotricité, psychothérapie. Sont recommandées particulièrement les interventions fondées sur l'analyse appliquée du comportement dites ABA (grade B), le programme développemental dit de Denver (grade B) ou le programme "traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication" dit TEACCH (grade C).

Ces programmes de soins peuvent vous dérouter si vous n'avez pas l'habitude, mais vous allez vite vous familiariser

POINTS FORTS

Les familles attendent de leur pédiatre :

- Un rôle d'expert dans le neurodéveloppement et les TSA.
- Une écoute de leurs inquiétudes et un soutien.
- Un rôle pivot pour le repérage et l'accompagnement des enfants avec un TND.
- Une prescription et une coordination des soins et bilans en lien avec la PCO, le CAMSP, le CMP ou CMPP de leur secteur.

avec ces approches grâce aux familles et aux comptes-rendus du projet de soins des professionnels et, bien sûr, à vos actions de formations sur les TSA. Vous allez prescrire le projet de soin suivant avec une équipe pluridisciplinaire.

1. En orthophonie autour

>>> De la communication non verbale (attention conjointe, imitation, poin-tage). Souvent un système alternatif ou augmentatif visuel est mis en place pour communiquer avec des signes : Makaton, des images ou pictogrammes : PECS.

>>> Du langage oral dans ses versants réceptif et expressif et dans ses différentes dimensions (phonologique, lexicale, sémantique, syntaxique et pragmatique) : capacités de récit, aptitudes conversationnelles, fréquence d'initiation de la communication, respect du tour de parole. À partir de 5-6 ans, le suivi de rééducation du langage est réalisé aussi en langue écrite même si la langue orale est peu développée (certains enfants non verbaux arrivent à apprendre à lire).

2. Avec un psychologue spécialisé dans les TSA en individuel et/ou en groupe, au domicile et/ou au cabinet

>>> Dans le domaine des interactions sociales pour soutenir le développement des habiletés au jeu (ex. : imitation, tour de rôle, initier, maintenir, et mettre

fin à la relation de jeu) ; des habiletés ou interactions sociales dans différentes situations (créer et entretenir des relations familiales, avec ses pairs, avec des professionnels, des personnes étrangères et ultérieurement des relations intimes) ; des habiletés ou interactions sociales dans différents lieux de vie de l'enfant.

>>> Dans le domaine cognitif et des fonctions exécutives, avec le suivi du développement de l'attention, de la mémoire, de la représentation dans le temps et l'espace, de l'anticipation et planification des actions, du processus de pensée et du langage ; la recherche des modalités particulières de fonctionnement (forces, émergences et faiblesses) de l'enfant sur lesquelles le projet personnalisé pourra s'appuyer.

>>> Domaine des émotions et du comportement : reconnaissance et gestion de ses propres émotions et de celles d'autrui. Repérage et accompagnement en cas de signes de souffrance, d'anxiété ou de dépression.

>>> Prévention, accompagnement et traitement des comportements problèmes, dont les troubles du comportement alimentaire et l'hyperactivité.

3. Avec un psychomotricien

Autour du domaine sensoriel et moteur tout au long de son parcours. Il assurera

aussi un soutien du développement des acquisitions motrices globales (coordinations dynamiques générales, équilibre, posture), de la motricité fine et des coordinations visuomanuelles (dont le graphisme), de la régulation tonique, du schéma corporel (connaissance du corps, latéralité et capacités imitatives), de l'organisation spatiotemporelle, des praxies et gnosies.

4. Avec un ergothérapeute

Quand l'enfant grandit et arrive autour de l'âge primaire, le suivi en psychomotricité est souvent remplacé ou complété par un suivi ergothérapique autour du graphisme, des praxies, des fonctions exécutives, d'aménagement des apprentissages.

Le pédiatre dans le domaine somatique

Vous allez pouvoir demander une ALD. À noter, une fois par an, vous pouvez faire une consultation annuelle de suivi et de la coordination de la prise en charge d'un enfant autiste : CSE code CSX.

Vous allez suivre régulièrement l'enfant du point de vue somatique. Une évaluation régulière, au minimum annuelle, de l'état de santé général de l'enfant est recommandée tout au long de son développement. Elle comprend des examens médicaux réalisés chaque fois qu'une pathologie intercurrente est suspectée. Les difficultés de comportement de ces enfants nécessitent pour les consultations ou les examens, d'anticiper des adaptations avec l'aide de l'entourage professionnel et familial. Il existe des petits guides pour préparer la consultation (**fig. 5, 6 et 7**).

Ce suivi a aussi pour objectif de mettre en œuvre les actions de prévention et de promotion de la santé et le suivi médical recommandé pour tout enfant et ceux recommandés spécifiquement pour sa pathologie. Une attention particulière

Revue générale



Fig. 5 : Guide Sparadrapp pour les parents.



Fig. 7 : Fiche douleur.



Fig. 6 : Guide APHP pour les médecins.

aux troubles auditifs ou visuels, du sommeil, de l'alimentation et de la propreté est à prévoir.

En cas de changement de comportement, brutal ou inexpliqué, vous pouvez penser à rechercher une cause somatique, ce changement pouvant

être le signe d'une douleur sous-jacente (douleur dentaire, digestive, migraine, otite, etc.). Vous pouvez, si besoin, les adresser pour un avis spécialisé au centre régional douleur et soins somatiques en santé mentale, autisme, polyhandicap et handicap génétique rare de votre région.

En cas de particularité du développement moteur (marche sur la pointe des pieds, troubles orthopédiques, etc.), vous pourrez solliciter un avis auprès d'un médecin spécialiste (médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste pédiatrique).

L'opportunité d'une consultation génétique et neuropédiatrique est recommandée aux parents.

En cas de prescriptions médicamenteuses, ce suivi annuel nécessite d'être complété par une surveillance médicale comprenant les examens nécessaires à la surveillance de la tolérance, recommandés en fonction de la molécule prescrite.

L'examen médical pédiatrique a également pour objectif d'identifier, diagnostiquer et traiter le cas échéant les pathologies le plus fréquemment associées aux TSA, en particulier l'épilepsie, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression, le déficit de l'attention-hyperactivité, les troubles nutritionnels, les troubles neuro-orthopédiques...

La croissance staturopondérale doit être surveillée, notamment en cas de régime alimentaire particulier, et un éclairage scientifique et médical doit être donné aux parents concernant l'usage de certains produits **non validés** par des études scientifiques (par exemple chélateurs des métaux lourds, antibiotiques, agents antifongiques).

Le rôle du pédiatre du point de vue scolaire et social

L'inclusion scolaire, quand elle est possible, est un enjeu important pour l'enfant. Le diagnostic va permettre de l'adapter au plus près de ses besoins. L'aménagement et l'individualisation de la pédagogie vont lui permettre d'accéder à une socialisation et à des apprentissages. Pour certains enfants, le trouble est très important et une scolarisation adaptée pourra être demandée. Les parents

vont demander à la directrice de l'école l'organisation **d'une équipe éducative**. Cette réunion associe les parents, l'école et les personnes qui suivent l'enfant. Elle va aboutir à la rédaction d'un GEVA-sco et d'un PPS (Projet personnalisé de scolarisation). **Le GEVA-sco** permettra aux parents de faire des demandes à la MDPH (maison départementale du handicap). Les parents vous solliciteront pour **la rédaction d'un CERFA**. Ce certificat médical MDPH, ouvrant l'ensemble de ces droits, doit être particulièrement bien renseigné, notamment dans les aspects fonctionnels et leurs retentissements au quotidien, pour apporter à l'enfant et aux parents toutes les aides et compensations nécessaires. Vous pourrez demander :

- un AESH (accompagnant d'élève en situation de handicap). Il pourra être mutualisé avec d'autres enfants ou individualisé selon les besoins de l'enfant ;
- une orientation en SESSAD autisme (Service d'éducation spéciale et de soins à domicile) ;
- une orientation en UEMA, UEEA (Unités d'enseignement pour enfants autistes en maternelle ou en élémentaire), en IME spécialisés TSA (Institut médico-éducatif) lorsque la scolarisa-

tion ordinaire est compliquée du fait de la gravité de son trouble. Vous pouvez aussi demander un hôpital de jour mais la demande ne passe pas par la MDPH ;

- une AEEH (Allocation d'éducation pour enfant handicapé) permettra de financer les soins en libéral, en l'attente d'un suivi en SESSAD
- une carte mobilité inclusion ;
- des séjours de répit.

Les pédiatres sont en première ligne pour repérer et annoncer aux parents la trajectoire développementale atypique de leur enfant, favoriser la précocité de la prise en charge spécialisée et individualisée et solliciter les aides sociales. Ils sont garants de sa santé tout au long de l'évolution de l'enfant. Ils sont l'interlocuteur privilégié des parents et des autres professionnels spécialisés dans l'autisme qui assurent son suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les parents, acteurs du neurodéveloppement de leur enfant. Académie de Médecine, 7 septembre 2022. Dumas G. L'étude de la synchronisation inter-cérébrale renouvelle le regard sur nos cerveaux. *Pour la Science*, 2023;552: 56-59.

2. GIRAULT J, DONOVAN K, HAWKS Z *et al.* Infant visual brain development and Inherited genetic liability in autism. *Am J Psychiatry*, 2022;179:573-585.
3. WARRIER V, ZHANG X, REED P *et al.* Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism. *Nature Genetics*, 2022;54:1293-1304.
4. BOURGERON T. Des gènes, des synapses, des autismes, Paris, Odile Jacob, 2023.
5. 2024 - TSA : Repérer les signes d'alerte chez le bébé de moins de 3 ans, *Mpédia spécialiste de l'enfant*, <https://www.mpedia.fr/expert-dr-marie-agnes-jeune/>
6. <https://handicap.gouv.fr/les-outils-du-reperage-et-dinformation>
7. Jeune MA., Suarez B. *Cocooning développemental : bébé est éveillé il a besoin de nous* Paris, Odile Jacob, à venir
8. Kit Ressources TSA – Les Papillons Blancs de La Colline / HDJ Les Lierres
9. <https://www.1000-premiers-jours.fr>

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

Revue générale

Signes d'hyperandrogénie chez la fille : quand explorer et quand traiter ?

RÉSUMÉ : L'hyperandrogénie isolée est un symptôme peu fréquent en pédiatrie. Évoquée cliniquement devant un hirsutisme, une acné, une hypertrophie clitoridienne et/ou une accélération de la vitesse de croissance, elle doit être confirmée biologiquement. Une hyperandrogénie chez une fille orientera le diagnostic vers une maladie génétique congénitale non encore diagnostiquée, ou une pathologie acquise des surrénales ou des ovaires.

Quel que soit l'âge de la patiente, l'apparition brutale et/ou l'évolution rapide des signes cliniques d'hyperandrogénie doit faire évoquer une cause tumorale.

Nous ne discutons pas ici de pilosité pubienne accompagnant un développement des seins dans le cadre d'un début pubertaire central.



C. BOUVATTIER

Endocrinologie pédiatrique,
Hôpital Bicêtre, Faculté de Médecine Paris 11.
Centre de référence des variations rares du
développement génital, PARIS.

Physiologie

On appelle hyperandrogénie la production exagérée d'androgènes par les ovaires ou les surrénales. Les ovaires, les glandes surrénales et les tissus péri-

phériques jouent tous un rôle clé dans le métabolisme des androgènes dans le sexe féminin (*fig. 1*). Les précurseurs androgènes tels que la déhydroépiandrosterone (DHEA), son dérivé sulfaté le DHEAS et l'androstènedione ($\Delta 4$) sont

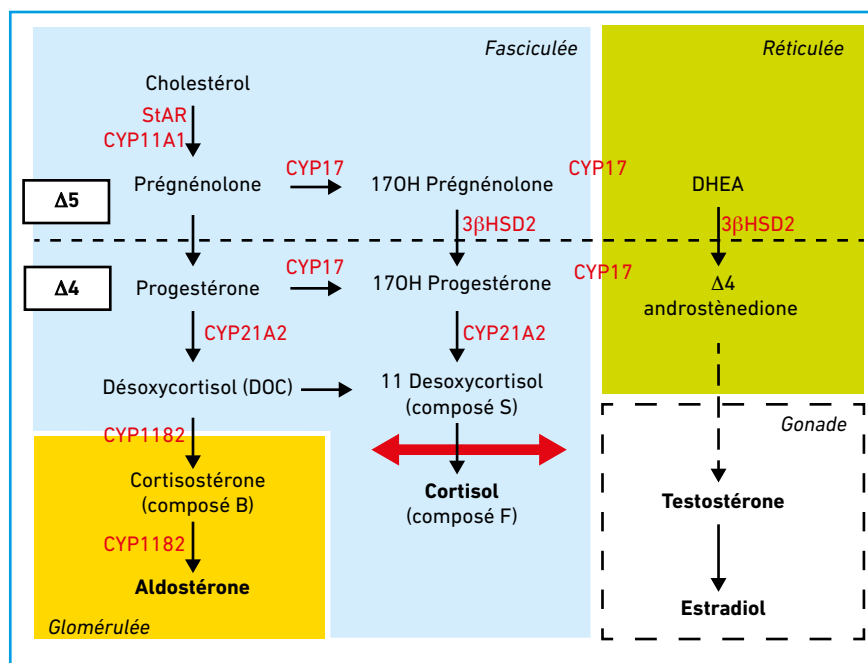


Fig. 1 : Stéroïdogenèse.

sécrétés par la zone réticulée du cortex surrénalien et activés en androgènes plus puissants, tels que la testostérone (T) et la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) dans les ovaires et les tissus périphériques.

Bien que la T puisse être produite et sécrétée par la glande surrénale à de faibles concentrations, les taux sériques de T sont généralement considérés comme représentatifs de la production d'androgènes ovariens, tandis que la production de DHEA et de DHEAS reflète principalement la production d'androgènes surrénaliens. La $\Delta 4$ est produite en proportions équivalentes par les surrénales et les ovaires.

Chez les filles, il existe peu d'androgènes circulants pendant la petite enfance. Un premier pic d'androgènes surrénaliens (SDHEA) est observé entre 6 et 8 ans, reflet de l'activation de la zone réticulée du cortex surrénalien. Il s'agit de l'adrénarche. Les androgènes augmentent à nouveau pendant la puberté, en raison cette fois-ci de la stéroïdogénèse ovarienne. La testostérone est basse chez les individus de sexe féminin [1].

Quels signes doivent faire évoquer une hyperandrogénie ?

L'expression clinique de l'hyperandrogénie est très variable [2-4]. Les signes cliniques qui la font évoquer sont :

>>> Chez le jeune enfant :

- une pilosité pubienne et/ou axillaire isolée (pas de développement mammaire) apparue avant 8 ans ;
- une acné ;
- une accélération de la vitesse de croissance ;
- une hypertrophie du clitoris.

>>> Chez l'adolescente :

- un hirsutisme, c'est à dire une pilosité présente dans des régions sensibles aux androgènes (lèvres, menton, seins, thorax, dos, ligne blanche, faces internes des cuisses). Il est évalué par exemple par le

score de Ferriman et Gallwey modifié (<https://www.healthsadvisor.com/fr/guest/qs/hirsutisme-score-de-ferriman-et-gallwey/>), pathologique quand il est supérieur à 8 ;

- une acné volontiers inflammatoire et sévère, souvent d'apparition précoce ;
- une hypertrophie du clitoris ;
- une voix rauque ;
- des troubles des règles à l'adolescence, qui sont le plus souvent une spanioménorrhée (cycles longs, moins de 8 épisodes de règles/an), parfois une aménorrhée primaire ou secondaire. Ces signes sont d'interprétation difficile car ils sont physiologiques dans les 2 années qui suivent les premières règles. Le caractère pathologique des troubles du cycle est donc difficile à affirmer ;
- des signes d'hypercorticisme qui, associés aux signes d'hyperandrogénie, orientent vers un syndrome de Cushing. Ils comprennent une érythrose faciale, une répartition facio-tronculaire des graisses, des vergetures abdominales.

La cinétique des signes cliniques est importante : devant des signes sévères d'apparition rapide (voix rauque, hypertrophie clitoridienne, alopecie avec ébauche de golfes frontaux) une hyperandrogénie tumorale doit être rapidement évaluée.

Quel bilan pratiquer ?

De façon systématique, le bilan biologique éliminera les causes graves d'hyperandrogénie par une mesure, le matin, n'importe quand (quand la patiente est prépubère ou en aménorrhée) ou en début de phase folliculaire (pendant les règles, quand la patiente est réglée) de la testostérone totale plasmatique, reflet de la production ovarienne, du SDHEA (exclusivement surrénalien), de la $\Delta 4$ androstènedione et de la 17-hydroxyprogestérone (17OHP, marqueur du déficit en 21-hydroxylase) [2, 4].

Ces dosages permettent une orientation diagnostique. L'analyse du profil stéroïdien plasmatique par spectrométrie de

masse permet le diagnostic des formes rares d'hyperplasies congénitales des surrénales. La mesure du cortisol libre urinaire est indispensable dès qu'un hypercorticisme est suspecté. L'AMH est un marqueur du diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'une variation du développement génital (VDG). La LH et la FSH seront interprétées en fonction des normes pour l'âge. Parfois, un caryotype sera nécessaire.

Une imagerie pelvienne et surrénalienne (échographie, scanner, IRM) complètera le bilan [3].

Quelles sont les causes d'hyperandrogénie ? (fig. 2)

1. Les causes tumorales

Elles sont exceptionnelles et sont évoquées quel que soit l'âge, et à fortiori devant une hypertrophie clitoridienne et/ou des signes cliniques francs, d'apparition récente et d'évolution rapide.

>>> **Les tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes** sont très rares chez l'enfant et l'adolescente [5]. Les tumeurs ovariennes à cellules de Sertoli-Leydig produisent des androgènes. Elles sont parfois associées à un syndrome génétique *DICER1*, avec un risque de multiples tumeurs, ou à des mutations de *FOXL2*. Les dysgerminomes sont des tumeurs germinales malignes qui se développent le plus souvent sur des gonades dysgénétiques, révélatrices quelquefois d'une *VDG 46,XY* jusqu'alors inconnue. Le diagnostic repose sur l'élévation majeure des androgènes ovariens avec un taux de testostérone le plus souvent > 1,5 ng/mL. L'échographie montre une image gonadique souvent hétérogène.

>>> **Les tumeurs surrénaliennes (corticosurrénalome)** sont très rares et représentent moins de 0,2 % des cancers pédiatriques. Le corticosurréna-

Revue générale

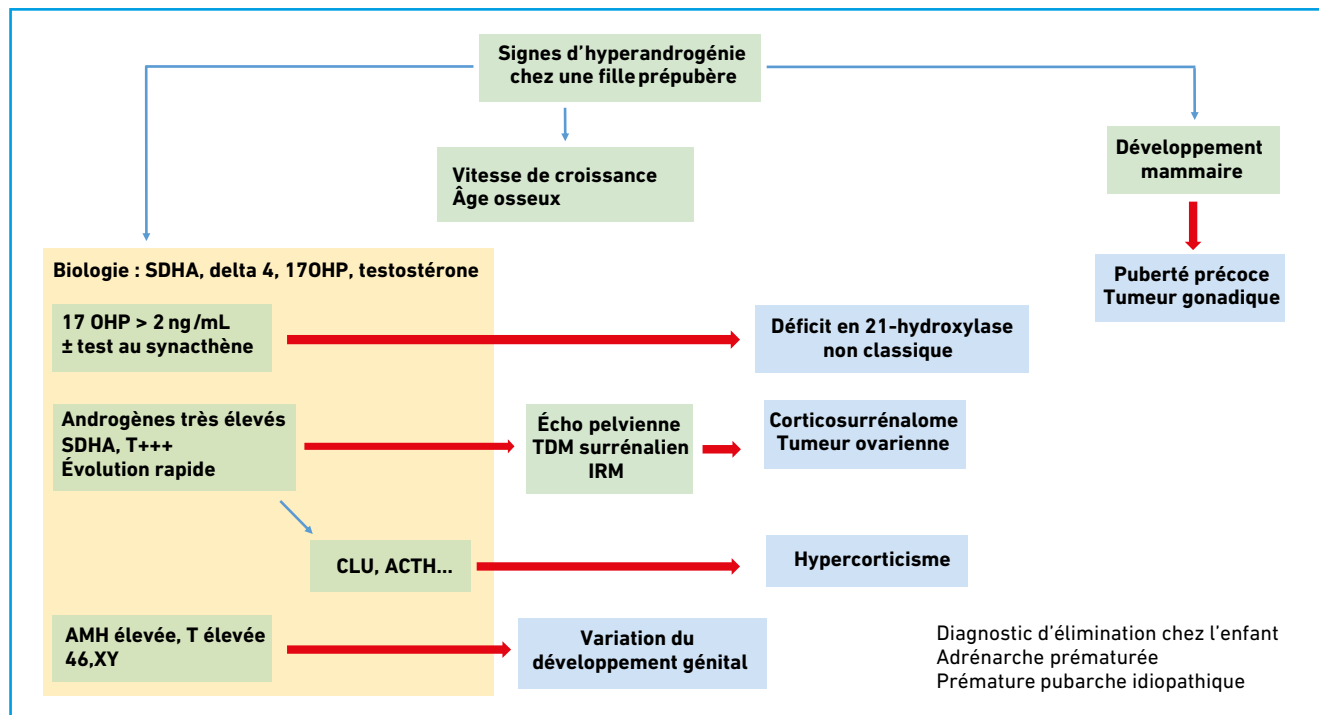


Fig. 2 : Arbre décisionnel.

lome produit des androgènes et parfois des glucocorticoïdes qui doivent faire rechercher cliniquement des signes d'hyperandrogénie et d'hypercorticisme (Cushing). Ils sont parfois associés à des syndromes génétiques rares comme le Beckwith-Wiedemann ou des syndromes associés aux mutations p53. L'échographie abdominale est l'examen de première intention [6, 7].

2. Les causes congénitales génétiques

>>> Hyperplasies congénitales des surrénales à révélation tardive (forme dite "non classique")

Le déficit en 21-hydroxylase représente 4 % des hyperandrogénies de l'enfant et environ 15 % des hyperandrogénies de l'adolescente. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive (gène *CYP21A2*). Dans les formes peu sévères, l'activité enzymatique de la 21-hydroxylase est diminuée de 20 à 50 %. La 17OHP en excès est en partie convertie en androgènes, responsables

des symptômes. La 17OHP de base est supérieure à 2 ng/mL.

Le diagnostic peut être évoqué devant une pilosité pubienne avec une accélération staturale et une avance osseuse parfois, chez un enfant, parfois devant une hypertrophie clitoridienne, et plus tard des troubles des règles, et/ou un hirsutisme [2]. Beaucoup plus rarement, on évoquera, grâce à un panel de stéroïdes mesurés en spectrométrie de masse, un déficit en 11-bêta-hydroxylase (CYP11B1), en P450 oxydoréductase (POR, cofacteur de plusieurs enzymes de la stéroïdogenèse) ou en CYP19A1.

Le traitement par hydrocortisone sera discuté en fonction des symptômes et des conséquences de l'hyperandrogénie sur la croissance pour les jeunes enfants [8].

>>> Les variations du développement génital

L'apparition de signes d'hyperandrogénie chez une enfant prépubère ou pen-

dant la puberté peut être très rarement révélatrice d'une insensibilité partielle aux androgènes (caryotype 46,XY, pas d'utérus, AMH et T élevées), d'un déficit en 5 alpha-réductase, ou d'une dysgénésie gonadique partielle ou complète (caryotype 46,XY, utérus, AMH basse et T élevée) [2, 3].

3. La cause la plus fréquente à l'adolescence

Le SOPK est l'étiologie la plus fréquente d'hyperandrogénie de l'adolescente (20-40 %), mais son diagnostic est difficile en raison de l'élévation physiologique des androgènes et des troubles du cycle fréquents pendant la puberté [4]. L'association clinique classique (troubles du cycle, hyperandrogénie et syndrome métabolique) est rarement présente à cet âge. Le diagnostic de SOPK ne doit donc être posé que devant la persistance des anomalies cliniques, biologiques et échographiques, au-delà de 2 ans après les premières règles [9, 10].

POINTS FORTS

- L'hyperandrogénie, qui se manifeste par un hirsutisme, une acné et/ou des cycles irréguliers, est liée à une production ovarienne ou surrénalienne excessive d'androgènes. Son caractère pathologique est difficile à établir à la période péripubertaire.
- Les causes les plus fréquentes sont l'adrénarche dans l'enfance et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'adolescence.
- L'analyse clinique (clitoris, rapidité d'installation et intensité des signes d'hyperandrogénie) et un bilan biologique systématique permettent d'éliminer les autres étiologies, notamment les tumeurs ovariennes et surrénaliennes, ainsi que le déficit en 21-hydroxylase.
- Le traitement, quand il est nécessaire, est essentiellement étiologique.

La physiopathologie du SOPK est encore mal connue. L'excès de synthèse d'androgènes par les cellules thécales, majoré par l'hyperinsulinisme, altère la fonction ovulatoire. Les troubles du développement folliculaire, liés à l'effet trophique des androgènes, et une inhibition de la sélection du follicule dominant contribuent à l'accumulation de petits follicules immatures. Le bilan biologique retrouve une hyperandrogénie modérée.

Une hyperprolactinémie fonctionnelle, modérée et fluctuante peut accompagner le SOPK. Il est inutile de rechercher une élévation de la LH plasmatique (de base ou sous GnRH). De même, la recherche d'un hyperinsulinisme et/ou de marqueurs d'insulinorésistance n'a pas d'intérêt. Un éventuel diabète, surtout si la jeune fille est obèse, et des anomalies lipidiques sont parfois présents et s'intègrent dans le syndrome métabolique associé au SOPK.

L'AMH est actuellement non recommandée pour le diagnostic du SOPK de l'adolescente. L'échographie n'est pas utile chez l'adolescente. L'intérêt du diagnostic précoce du SOPK est de sensibiliser les patientes aux complications métaboliques et de les éduquer sur

le plan hygiéno-diététique (alimentation équilibrée, activité physique régulière). Pour la gestion des symptômes, la pilule contraceptive orale combinée et/ou la metformine peuvent être bénéfiques, mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans cette tranche d'âge [11, 12].

4. Les diagnostics d'élimination

Il s'agit, chez les jeunes enfants, de la prémature adrénarche (60 % des hyperandrogénies prépubères). Il existe une

pilosité pubienne, parfois axillaire, sans accélération de la vitesse de croissance. L'âge osseux n'est pas avancé ou alors modérément. La SDHEA et la $\Delta 4$ sont élevées mais la T est normale (**fig. 3**). Au moindre doute, une imagerie surrénalienne est prescrite [13, 14].

Chez les jeunes filles, l'hirsutisme idiopathique reste un diagnostic d'élimination. Les cycles sont réguliers, il n'y a pas d'hyperandrogénie biologique.

Conclusion

L'hyperandrogénie chez l'enfant et l'adolescent est un symptôme peu fréquent qui ne doit jamais être banalisé, parfois révélateur de causes tumorales rares et graves. Un interrogatoire, un examen clinique attentif et un bilan systématique permettront le plus souvent de les éliminer.

BIBLIOGRAPHIE

1. MILLER WL, FLUCK CE, BREAU DT *et al.* The adrenal cortex and its disorders. In: Sperling M, ed. *Sperling Pediatric Endocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 2020:425-490.
2. IDKOWIAK J, ELHASSAN YS, MANNION P *et al.* Causes, patterns and severity of androgen excess in 487 consecutively recruited

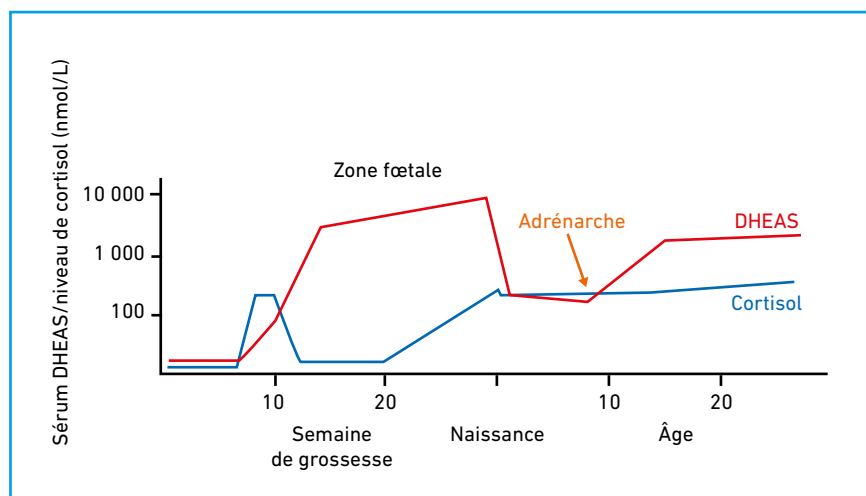


Fig. 3 : Adrénarche. D'après [3].

Revue générale

- pre- and post-pubertal children. *Eur J Endocrinol*, 2019;180:213-221.
3. SANTI M, GRAF S, ZEINO M *et al.* Approach to the virilizing girl at puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:1530-1539.
 4. CATTEAU-JONARD S, CORTET-RUDELLI C, RICHARD-PROUST C *et al.* Hyperandrogenism in adolescent girls. *Endocr Dev*, 2012;22:181-193.
 5. MACUT D, ILLIĆ D, MITROVIĆ JOVANOVIĆ A *et al.* Androgen-secreting ovarian tumors. *Front Horm Res*, 2019;53:100-107.
 6. PINTO EM, ZAMBETTI GP, RODRIGUEZ-GALINDO C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020;34:101448.
 7. SANDRU F, PETCA RC, CARSOTE M *et al.* Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med*, 2022;23:287.
 8. SUMIŃSKA M, BOGUSZ-GÓRNA K, WEGNER D *et al.* Non-Classic Disorder of Adrenal Steroidogenesis and Clinical Dilemmas in 21-Hydroxylase Deficiency Combined with Backdoor Androgen Pathway. Mini-Review and Case Report. *Int J Mol Sci*, 2020;21:4622.
 9. PENA AS, WITCHEL SF, HOEGER KM *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*, 2020;18:72.
 10. CARMINA E, OBERFIELD SE, LOBO RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;201:e1-5.
 11. CONLON JL, MALCOLM S, MONAGHAN M. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. *JAAPA*, 2021;34:15-22.
 12. PENA AS, WITCHEL SF, HOEGER KM *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*, 2020;18:72.
 13. VOUTINAILIN R, JÄÄSKELÄINEN J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015;145:226-236.
 14. ROSENFELD RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*, 2021;42:783-814.

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

MSD France lance Vaxneuvance

MSD annonce la mise à disposition de Vaxneuvance, vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (VPC) 15-valent, en population pédiatrique. Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active dans la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* de sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans.

Les infections à pneumocoques représentent un lourd fardeau dans le monde et en France. Le pneumocoque est en effet la 1^{re} cause de méningites bactériennes chez l'enfant, ainsi que la première cause de mortalité liée aux infections respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans.

Depuis 2015, l'incidence des infections invasives chez les moins de 2 ans a augmenté de 64 %. Dans ce contexte, il existe un besoin médical de nouveaux vaccins élargissant le spectre de protection, notamment pour protéger les nourrissons au moment où ils sont les plus vulnérables. Le 27 juillet 2023, la HAS a recommandé l'intégration de Vaxneuvance dans la stratégie vaccinale française en alternative au vaccin déjà disponible (VPC 13). Dès à présent, les nourrissons peuvent bénéficier de cette innovation, permettant de les protéger dès leur 1^{er} anniversaire de vie.

Le schéma vaccinal en routine pour les nourrissons âgés de 2 à 6 mois reste inchangé : la 1^{re} dose est administrée à l'âge de 2 mois, la 2^e dose à 4 mois et la 3^e dose (rappel) à l'âge de 11 mois. Pour les populations de rattrapage et autres populations à risque élevé d'infections à pneumocoques âgées de plus de 2 ans, se référer à la recommandation vaccinale de Vaxneuvance.

L'instauration de Vaxneuvance est possible, même en cas de schéma vaccinal débuté avec VPC 13 (post dose 1 ou post dose 2).

Enfin, le vaccin peut être administré chez les nourrissons et enfants âgés de 2 mois à moins de 2 ans de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite (sérotypes 1, 2 et 3), hépatite A, hépatite B, *Haemophilus influenzae* type b, rougeole, oreillons, rubéole, rotavirus et varicelle.

R.N.

D'après un communiqué de presse de MSD

■ Revues générales

Les nouveaux traitements des hépatites virales chez l'enfant

RÉSUMÉ : Les antiviraux à action directe ont révolutionné la prise en charge des patients ayant une hépatite C chronique. Ils peuvent être prescrits dès l'âge de 3 ans chez tout patient atteint d'hépatite C chronique, pour une durée de 8 à 12 semaines et permettent la guérison dans plus de 95 % des cas. Ils se prennent par voie orale, en une prise par jour. L'hépatite B chronique nécessite rarement un traitement chez l'enfant. S'il est nécessaire, les analogues nucléos (t) idiques à haute barrière de résistance sont le traitement de première intention. Ils se prennent par voie orale, en une prise par jour. La durée de traitement est longue et varie d'un patient à l'autre.



C. MAYER

Unité d'Hépatologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Ces dernières années, le traitement de l'hépatite C chronique a connu une révolution avec l'arrivée des antiviraux à actions directe (AAD). Il y a eu quelques nouveautés pour l'hépatite B chronique mais rien de révolutionnaire. Le traitement de l'hépatite D chronique, très rare chez l'enfant, ne sera pas abordé.

■ Hépatite C

Selon les estimations, 3 à 5 millions d'enfants et d'adolescents auraient une hépatite C chronique dans le monde [1]. L'hépatite C est un virus à ARN qui ne s'intègre pas dans le génome cellulaire et peut donc être éradiqué. On connaît au moins six génotypes suffisamment distincts pour que la protection contre l'un ne soit pas efficace contre un autre. Ils prédominent en fonction de la zone géographique. La transmission chez l'enfant est principalement verticale au 2^e trimestre de grossesse, mais peut aussi se faire par l'utilisation d'aiguilles souillées (toxicomanie), par transfusion sanguine (dans les pays à bas niveau de sécurité transfusionnelle) et don d'organe [2]. Le diagnostic se fait par une sérologie et une PCR VHC (virus de

l'hépatite C). Une sérologie VHC positive témoigne d'un contact antérieur avec le virus, une PCR positive atteste de la présence actuelle du virus. Chez le nourrisson de mère porteuse du VHC, il est conseillé de le rechercher à partir de 18 mois de vie [3]. Chez les enfants contaminés par voie verticale, la guérison spontanée est d'environ 20 %, principalement avant l'âge de 4 ans. Lorsque l'infection persiste, le risque de cirrhose à l'âge adulte est d'environ 20 %, après au moins 20 à 30 ans d'évolution, très dépendant de l'alcool et de l'obésité.

Le but du traitement est l'élimination du virus (SVR "*sustained virological response*") à 12 ou 24 semaines de la fin du traitement, marquée par une PCR VHC négative. Le traitement reposait précédemment sur l'association de l'interféron et de la ribavirine, mal toléré et moyennement efficace. L'utilisation des AAD a transformé la prise en charge de l'hépatite C car ils permettent l'élimination du virus dans plus de 95 % des cas [3] et sont bien tolérés.

Les AAD ciblent directement des protéines du virus, essentielles à sa multiplication.

Revue générale

Les AAD sont commercialisés en France depuis 2014. Leur utilisation était initialement restreinte à quelques cas bien spécifiques chez l'adulte, mais les indications se sont considérablement élargies. Dorénavant, tout adulte et tout enfant de plus de 3 ans ayant une hépatite C chronique peut bénéficier de ce traitement. Leur utilisation en pédiatrie est récente : les AAD sont autorisés chez l'adolescent à partir de 12 ans depuis 2018 et chez l'enfant à partir de 3 ans depuis 2021.

Deux combinaisons sont recommandées par la Haute autorité de santé (HAS) chez les patients de 3 ans à moins de 18 ans [4] :

- glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB), commercialisée sous le nom de Maviret ;
- sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL), commercialisée sous le nom d'Epclusa.

Si le génotype est connu, en cas d'infection par un génotype 1, 4, 5, 6, chez le patient de plus de 35 kg, il est proposé d'utiliser la combinaison suivante, car il s'agit de celle pour laquelle les pédiatres ont le plus de recul [4] :

- sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV), commercialisée sous le nom de Harvoni

Le **tableau I** récapitule les principales caractéristiques de ces molécules [2, 4].

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter une PCR VHC, la fonction hépatique,

la fonction rénale et le dosage des transaminases. La détermination du génotype n'est pas indispensable chez un patient naïf de traitement. Un ECG peut être réalisé en cas d'antécédent cardiaque [4].

Il est indispensable de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'informer la famille des effets indésirables digestifs qui pourraient limiter l'observance.

Pendant la durée du traitement, un bilan biologique comportant un bilan hépatique, une numération formule sanguine et une PCR VHC peut être prélevé toutes les 4 semaines [2]. Une PCR VHC et un dosage des transaminases doivent être prélevés 3 à 6 mois après la fin du traitement pour confirmer l'élimination du virus [4], et pourront être répétés à 1 an de la fin du traitement [2].

Si le patient est guéri (ce qui est le cas la plupart du temps) et qu'il n'a pas de maladie hépatique séquellaire (exceptionnelle chez l'enfant), le suivi pourra être interrompu à 1 an de la fin du traitement.

Hépatite B

Selon les estimations de l'OMS, 296 millions de personnes auraient une hépatite B chronique dans le monde avec 1,5 million de nouvelles infections chaque année. La plupart des personnes

ayant une hépatite B chronique ont été contaminées au moment de la naissance ou dans les premières années de vie. En effet, le risque de développer une forme chronique de la maladie est de 90 % si l'infection survient dans la période néonatale, 30 % si l'infection survient dans les 5 premières années de vie et < 5 % après cela [5]. Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN fortement oncogène, très contagieux, s'intégrant rapidement après l'infection dans le génome cellulaire [6]. La transmission peut être verticale à la naissance, ou horizontale par voie sexuelle, par l'utilisation d'aiguilles souillées, par transfusion sanguine, par don d'organe ou par contact proche avec une personne infectée. La présence de l'anticorps (Ac) anti-HBc atteste d'un contact avec le virus, la présence de l'antigène (Ag) HBs pendant plus de 6 mois témoigne d'une infection chronique. La présence de l'Ag HBe et de l'ADN viral témoigne d'une répllication virale active. Le vaccin ne contient que de l'Ag HBs et n'induit donc que des anticorps anti-Hbs.

L'objectif principal du traitement est d'obtenir une virosuppression durable, attestée par un ADN VHB < 15 UI/mL [7], et la perte de l'Ag HBe chez les patients ayant un Ag HBe positif [8]. Le virus n'est pas éliminé mais l'infection devient latente ce qui permet de diminuer le risque d'évolution vers une cirrhose et un carcinome hépatocellu-

Nom	Génotype	Durée	Effets indésirables (EI) notables	Commentaire
GLE/PIB : Maviret	Tous	8 semaines	Vomissements Diarrhée (plus marqués chez les 3-5 ans)	1 prise par jour À prendre avec de la nourriture Redonner la prise entière de Maviret si vomissement dans les 3h suivant la prise
SOF/VEL : Epclusa	Tous	12 semaines	Vomissements (plus marqués chez les 3 à 5 ans)	1 prise par jour Redonner la prise entière d'Epclusa si vomissement dans les 3h suivant la prise
SOF/LDV : Harvoni	1, 4, 5, 6	12 semaines (8 semaines si génotype 1 et naïf de traitement)	Céphalée Fièvre	1 prise par jour À partir de 35 kg

Tableau I.

laire [9]. L'élimination virale marquée par la disparition persistante de l'Ag HBs est rare [8].

Les indications de traitement sont rares chez l'enfant, car la plupart du temps, l'infection est asymptomatique avec des transaminases normales. Une biopsie hépatique peut être réalisée lorsqu'il existe une cytolysse hépatique persistante depuis plus de 1 ou 2 ans, après avoir éliminé les autres causes possibles de cytolysse. Si les transaminases restent élevées de façon prolongée, *a fortiori* si la biopsie montre une inflammation modérée ou sévère ou la présence de fibrose, il est indiqué de débiter un traitement contre l'hépatite B [9].

Les analogues nucléos (t) idiques à haute barrière de résistance, à savoir l'entecarvir (ETV) et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), sont désormais le traitement de première intention, tant chez l'adulte que chez l'enfant [7]. Ils bloquent la transcription du génome du VHB et inhibent ainsi la réplication virale. Il y a peu de résistances, comparativement aux analogues nucléos (t) idiques de première génération à faible barrière de résistance (ex : lamivudine) qui ne sont plus recommandés. L'interféron, qui n'est que moyennement toléré et nécessite des injections sous-cutanées, n'est plus utilisé [7].

L'entecarvir, commercialisé sous le nom de Baraclude, a obtenu l'indication en pédiatrie (à partir de l'âge de 2 ans) en 2014. Il est remboursé depuis 2017. Peu d'effets indésirables sont associés à ce traitement.

Le ténofovir disoproxil fumarate, commercialisé sous le nom de Viread, a obtenu l'indication en pédiatrie en 2014, à partir de 2 ans. Il est remboursé depuis 2014 chez l'adolescent de plus de 12 ans et depuis 2020 à partir de 2 ans. Le TDF peut entraîner une ostéoporose et avoir une toxicité rénale (tubulopathie, diminution progressive de la clairance de la créatinine).

POINTS FORTS

■ Hépatite C chronique :

- Il est recommandé de traiter par antiviraux à action directe les enfants et adolescents ayant une hépatite C chronique.
- Le traitement est à débiter sans urgence mais avant la fin de la puberté.
- Les antiviraux à action directe ont l'AMM à partir de 3 ans.
- Le traitement, d'une durée de 8 à 12 semaines en fonction de la molécule, permet d'obtenir la guérison dans la plupart des cas.
- Les deux combinaisons recommandées sont glecaprevir/pibrentasvir (Marviret) et sofosbuvir/velpatasvir (Eclupsa).

■ Hépatite B chronique :

- Peu d'indications de traitement chez l'enfant.
- Le traitement est possible par entécarvir (Baraclude) ou ténofovir (Viread) en une prise orale par jour, pour une très longue durée.
- L'interféron, qui nécessite des injections sous-cutanées, n'est plus utilisé.

L'ETV et le TDF se prennent en une prise par jour. La durée du traitement est longue, variable selon le patient. Le traitement est arrêté après disparition de l'Ag HBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe. Chez l'enfant initialement porteur de l'Ag HBe et sans cirrhose, il pourra être envisagé d'arrêter le traitement si la charge virale est indétectable et après séroconversion HBe depuis au moins 1 an [7], sans attendre la disparition de l'Ag HBs (qui ne se produira peut-être jamais).

Remerciements au Dr Florence LACAILLE pour la relecture.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPERRY AB, BENNETT A, WEN J. Hepatitis B and C in Children. *Clin Liver Dis*, 2022; 26:403-420.
2. LEUNG DH, SQUIRES JE, JHAVERI R *et al*. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:407-417.
3. PAWLOTSKY JM, NEGRO F, AGHEMO A *et al*. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*, 2020;73:1170-1218.
4. Haute Autorité de Santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. 11/01/2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/recommandations_vhc_2023_09_21.pdf.
5. JONAS MM, LOK ASF, McMAHON BJ *et al*. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2016;63:307-318.
6. COFFIN CS, SCHREIBER RA. Hepatitis B in Children—The Pursuit of a Hepatitis Free Future Generation. *J Pediatr*, 2021;237:9-11.
7. Haute Autorité de Santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B. 21.09/2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/argumentaire_vhb_2023_09_21.pdf.
8. SOKAL EM, PAGANELLI M, WIRTH S *et al*. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *J Hepatol*, 2013;59:814-829.
9. STINCO M, RUBINO C, TRAPANI S *et al*. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol*, 2021;27:6053-6063.

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

■ Analyse bibliographique

■ Effet de l'application oropharyngée de colostrum chez les nouveau-nés prématurés en prévention des sepsis : revue systématique et méta-analyse

ANNE RP, KUMAR J, KUMAR P *et al.* Effect of oropharyngeal colostrum therapy on neonatal sepsis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:471-487.

Les prématurés sont à risque de sepsis dans les premières semaines de vie, d'autant plus qu'ils reçoivent un support respiratoire et nutritionnel. Plusieurs mesures ont été mises en place pour diminuer ce risque infectieux : amélioration des soins du cordon, initiation rapide d'une nutrition entérale, administration de probiotiques, etc. L'application de colostrum, riche en IgA, IgM, ainsi qu'en facteurs antimicrobiens, au niveau oropharyngé chez les prématurés, a montré une augmentation des taux d'IgA et de lactoferrine au niveau digestif. L'administration de 0,2 mL de colostrum au niveau de la muqueuse oropharyngée stimule les tissus lymphoïdes et module la réponse inflammatoire. Des essais randomisés récents ont suggéré que son administration pourrait diminuer les sepsis, les entérocrites ulcéronécrosantes (ECUN), les pneumopathies chez les prématurés.

Le but de ce travail était de voir si l'administration oropharyngée de colostrum réduisait l'incidence des sepsis néonataux avec cultures positives.

Il s'agissait d'une revue systématique avec méta-analyse. Tous les essais randomisés-contrôlés publiés jusqu'en juin 2023, comparant l'administration de colostrum oropharyngé *versus* un placebo, ont été recherchés dans les moteurs de recherche traditionnels. L'objectif principal était de définir l'incidence des sepsis, prouvés par une culture, survenus après 72 h de vie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence des ECUN, de la mortalité, de la rétinopathie, des hémorragies intraventriculaires, des dysplasies broncho-pulmonaires, de la durée de la nutrition entérale.

Au total, 21 études avec 2 393 participants ont été incluses dans la méta-analyse. Quatre avaient un faible risque de biais, sept un risque élevé et dix un risque intermédiaire.

Dans l'analyse de 18 études avec 1 990 nouveau-nés, l'administration de colostrum oropharyngé diminuait significativement l'incidence des sepsis avec culture positive avec un RR de 0,78 (IC95 % : 0,65-0,94). Pour les objectifs secondaires, la mortalité était également significativement diminuée (18 études avec 2 117 nouveau-nés, RR 0,73 (IC95 % : 0,59-0,90), de même que les ECUN (17 études avec 1 692 nouveau-nés ; RR 0,59 (IC95 % : 0,43-0,82), les épisodes d'intolérance alimentaire (quatre études avec 445 nouveau-nés ; RR 0,59 IC95 % : 0,38-0,92) et le temps de nutrition entérale complète (19 études

avec 2 142 nouveau-nés, différence moyenne de -2 à 21 jours, IC95 % -3,44 à -0,99). En revanche, par rapport au placebo, l'application de colostrum oropharyngé ne réduisait pas le risque d'hémorragie intraventriculaire, de rétinopathie du prématuré, de dysplasie broncho-pulmonaire, de pneumopathies, d'anomalies du développement, de durée prolongée du séjour hospitalier.

Cette méta-analyse met en évidence que l'administration de colostrum oropharyngé diminue avec une évidence forte la survenue d'un sepsis documenté chez le prématuré et, avec une évidence modérée, le risque de survenue d'une ECUN de stade 2 ou plus. Ces résultats sont encourageants mais la plupart des études ont été réalisées dans des pays en voie de développement, avec un degré de prématurité variable. D'autres essais randomisés sont donc nécessaires dans des populations de grands et très grands prématurés et chez les enfants nés avec un petit poids de naissance.

■ Évolution à long terme de l'atteinte ophtalmologique des enfants traités en période néonatale pour une toxoplasmose congénitale

JOURNÉ A, GARWEG J, KSIAZEK E *et al.* Long-term ocular outcomes in congenital toxoplasmosis treated perinatally. *Pediatrics*, 2024;153:e2023064114.

Contracter une toxoplasmose pendant la grossesse expose le fœtus à un risque d'infection congénitale. Les conséquences pour l'enfant sont surtout neurologiques et ophtalmologiques. De plus, il existe une possible réactivation des parasites quiescents tout au long de la vie. Ainsi, une chorioretinite peut être présente dès la naissance mais peut également survenir plus tard avec des complications sévères en l'absence de traitement. En France, la sérologie de la toxoplasmose est systématique au premier trimestre de grossesse et depuis 1992 en cas de négativité, un contrôle mensuel est établi jusqu'à la naissance car un traitement précoce diminue le risque de transmission et améliore le pronostic de l'enfant à 3 ans. À partir de 2008, l'instauration d'un suivi plus régulier chez l'enfant a été mis en place.

Le but de ce travail était de faire l'état des lieux des complications ophtalmologiques jusqu'à l'adolescence des patients atteints d'une toxoplasmose congénitale et d'évaluer l'impact des modifications de prise en charge au cours du temps.

À partir d'une cohorte lyonnaise, tous les enfants premiers nés, conçus entre avril 1987 et juin 2021 ayant été atteint d'une toxoplasmose congénitale, ont été suivis au moins 6 mois. Les données maternelles et des enfants ont été collectées de façon prospective pendant la grossesse et après la naissance lors de consultations.

L'objectif principal était de déterminer l'âge des premières lésions de chorioretinite. Les objectifs secondaires étaient de voir si de nouvelles lésions ou des réactivations de lésions préexistantes apparaissaient. Les examens ophtalmologiques étaient effectués par des médecins expérimentés avec une méthode définie selon l'âge. Trois périodes étaient considérées (avant 1992, entre 1992 et 2008 et après 2008).

Sur la période d'étude totale, 3 679 femmes ont contracté une toxoplasmose pendant la grossesse, 729 enfants ont été infectés parmi lesquels 646 ont été suivis au moins 6 mois. 49 % des enfants ont été infectés au 3^e trimestre de grossesse. Une toxoplasmose était diagnostiquée avant la naissance dans 30 % des cas et dans 48 % dans le mois suivant la naissance. Pour les 22 % restant, le diagnostic était fait sur une augmentation des IgG au cours de la première année de vie. La plupart des femmes enceintes infectées étaient traitées par de la spiramycine (91 %), seule (51 %) ou suivie par de la pyriméthamine + sulfonamides (40 %). De la pyriméthamine et des sulfonamides étaient administrés à tous les nourrissons pour une durée médiane de 13 mois, sauf dans 3 % des cas.

À leur dernier suivi, les patients étaient âgés entre 6 mois et 35 ans (âge médian 11 ans), 67 % d'entre eux n'avaient aucun symptôme en rapport avec la toxoplasmose congénitale. Sur les 223 enfants avec au moins une atteinte organique, 8,4 % avaient une lésion non oculaire diagnostiquée dans la première année de vie (calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie, toxoplasmose, microphthalmie). 187 (29 %) ont présenté au moins une lésion de chorioretinite. Dans 6,4 % des cas, les lésions étaient diagnostiquées dans le premier mois de vie et dans 93,6 % des cas à un âge médian de 5,6 ans (35 jours-

26,7 ans) avec un pic à 7 et 12 ans. 30,6 % des lésions étaient maculaires et 27,4 % binoculaires. La probabilité cumulative d'avoir une première lésion de chorioretinite à 20 ans était de 48 % (IC95 % : 41-53). La probabilité d'avoir des premières lésions à 5 et 10 ans était plus faible chez les enfants infectés après 1992. Une infection précoce pendant la grossesse et l'absence de signes oculaires à la naissance étaient associées à un risque élevé de développer une chorioretinite. Une deuxième lésion oculaire survenue en moyenne 20,4 ans après la première était observée dans 27 % des cas. Les patients infectés après 1992 avaient un risque diminué de 30 % de chorioretinite mais il n'y avait pas de changement après 2008. Le risque de chorioretinite diminuait de 3 % par semaine de gestation additionnelle ($p = 0,001$) et de 13 % par chaque mois additionnel de diagnostic de toxoplasmose congénitale après la naissance ($p = 0,01$). Le risque était augmenté en cas de manifestations extraoculaires (HR 2,20 ; IC95 % : 1,43-3,40, $p < 0,001$).

Malgré le diagnostic prénatal et le traitement prolongé de la toxoplasmose chez l'enfant à la naissance, une chorioretinite peut survenir dans 1/3 des cas en France, y compris à l'âge adulte. Même si les lésions sont rarement sévères, un suivi régulier et prolongé est nécessaire, avec une surveillance accrue à 7 et 12 ans d'âge.



J. LEMALE

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

réalités

PÉDIATRIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

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

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

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau – 92100 Boulogne-Billancourt
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

NOUVEAU

UN CAS CLINIQUE À PARTAGER ?

GASTRO-ENTÉROLOGIE
NUTRITION INFANTILE
ALLERGOLOGIE



J'ENVOIE MON CAS



cascliniques@realites-pediatriques.com



AVANT LE 15 MAI 2024

LES CAS LES PLUS RICHES D'ENSEIGNEMENT

pour la communauté pédiatrique seront
commentés par 3 experts lors d'une

WEBCONFÉRENCE PÉDAGOGIQUE INÉDITE LE 25 JUIN PROCHAIN !



Pr Patrick TOUNIAN



Dr Karine GARCETTE



Dr Grégoire BENOIST