

Le billet de A. Bourrillon

Les infections à pneumocoque durant la première année de vie

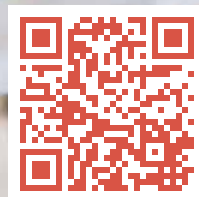
**Les réactions d'hypersensibilité aux antipyrétiques,
antalgiques non opiacés et AINS**

Critères nutritionnels pour choisir un lait infantile standard

Vaccin contre la dengue : pourquoi et pour qui ?

**Sevrage d'une corticothérapie prolongée :
le risque d'insuffisance surrénalienne n'est-il pas sous-estimé ?**

Prévention primaire de l'APLV en 2024



Sommaire complet en page 4



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

26^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Jeudi 20 mars 2025

Dermatologie pédiatrique

Pr Smaïl HADJ-RABIA, Paris

Vendredi 21 mars 2025

Troubles du développement : quoi de neuf ?

Pr David DA FONSECA, Marseille

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES



Billet du mois

Porteurs de flamme, passeurs de flamme

Quelle est la morale du sport ?

“Que le meilleur gagne”, pourrait-on répondre, en un sens qui serait “Que le meilleur l’emporte”.

À un moment donné de leur “construction mentale”, nous avait appris Axel Kahn*, les sportifs pourraient être entraînés à n’évaluer les conséquences de leurs échecs qu’en regard des résultats de leurs concurrents, avec les risques de méconnaître les valeurs de performances qui ne sont obtenues que sur eux-mêmes.

*“À un moment, j’ai appris à ne plus avoir peur de l’autre, mais à prendre conscience d’avoir grandi en tant qu’être humain, à découvrir ce qu’est en moi-même la bonne énergie, qui permet de se transcender, de se connaître soi-même avant une course, de se détacher le plus possible de l’enjeu de la compétition, d’accueillir la victoire comme une surprise. J’ai alors compris, ce qui peut apparaître plus enviable encore que le gain d’une médaille, combien un élan, souvent parti du cœur, me permettait de percevoir les vibrations intérieures venues de moi-même.”***



A. BOURRILLON

Porteurs de flamme.

Autour, et au plus près des épreuves olympiques, combien intimes sont aussi ces sourires échangés, ces mots étrangers qui se comprennent, ces familles réunies pour accueillir des souvenirs rêvés.

Intermèdes qui donnent à la fête son sens qui conditionne des raisons d’être et de faire.

Y a-t-il alors plus important que “passer le témoin” à ceux qui pourront, à leur tour, le transmettre avec leur propre énergie et le don de leur confiance.

“Je voulais vous offrir quelque chose de moi”, a déclaré l’athlète paralympique au terme de sa course.

Passeurs de flamme.

L’honneur de l’Olympisme est de porter un message universel : le dépassement de soi. Tout est joie dans le dépassement humain.

Mais la force de l’humilité des vainqueurs est de transmettre aux autres ce qu’ils ont acquis de leurs propres victoires sur eux-mêmes.

L’essentiel peut-être.

* Axel Kahn fut membre du Comité de déontologie du Comité national olympique et sportif français.

** Remerciements au Dr Sandra Brancato, pédiatre, pour avoir relayé, dans ce clin d’œil destiné aux éducateurs de nos enfants, ces propos de Léon Marchand, quadruple médaillé d’or en natation aux Jeux Olympiques de Paris 2024.

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

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission paritaire : 0127 T 81118
ISSN : 1266 – 3697
Dépôt légal : 3^e trimestre 2024

Sommaire

Septembre 2024

n° 279

BILLET DU MOIS

- 3** Porteurs de flamme, passeurs de flamme
A. BOURRILLON

MISE AU POINT

- 5** Les infections à pneumocoque durant la première année de vie
N. OULDALI

REVUES GÉNÉRALES

- 10** Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antipyrétiques, antalgiques non opiacés et AINS chez l'enfant
C. PONVERT
- 18** Quels sont les critères nutritionnels pour choisir un lait infantile standard ?
P. TOUNIAN
- 24** Vaccin contre la dengue : pourquoi et pour qui ? Une stratégie vaccinale encore à définir
A. MALLARD, S. BALAGUETTE
- 29** Sevrage d'une corticothérapie prolongée : le risque d'insuffisance surrénalienne n'est-il pas sous-estimé ?
A. PERRIÈRE
- 33** Prévention primaire de l'APLV : que peut-on proposer en 2024 ?
D. SABOURAUD-LECLERC



- 38** Le PANDAS syndrome comme illustration de symptômes psychiatriques révélant une cause organique
B. AABASSI, K. EL OUZZANI, M. EL MEKKAOU, F. MANOUDI

- 42** Étude de l'impact sur la qualité de vie des familles d'enfants en situation de handicap suivis en CAMSP
S. PARETS, H. MAUREY, K. DEIVA

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 26** Circonstances de survenue des traumatismes crâniens chez l'enfant et leurs conséquences
Altération du profil métabolique des prématurés traités par photothérapie en cas d'hyperbilirubinémie
J. LEMALE

Un bulletin d'abonnement est en page 50.

Image de couverture
© Inside Creative House@shutterstock.com

Mise au point

Les infections à pneumocoque durant la première année de vie

RÉSUMÉ : Malgré plus de 20 ans de programmes vaccinaux, le pneumocoque reste la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant, une cause majeure de pneumopathie et de pleuro-pneumopathie [2] et est fortement impliqué dans la consommation d'antibiotiques du fait de son rôle dans l'otite moyenne aiguë. Les vaccins à 7 et 13 valences ont eu un impact majeur sur ce pathogène, mais l'émergence progressive de sérotypes non couverts par ces vaccins a progressivement érodé le bénéfice de ces derniers. Pour répondre à cet enjeu, deux nouveaux vaccins, à 15 et 20 valences, ont été développés.

Des recommandations HAS positionnent le vaccin à 15 valences en population générale pédiatrique et il est intégré au calendrier vaccinal 2024.

Par ailleurs, le développement de stratégies de prévention ciblant le VRS, telles que le nirsevimab ou la vaccination maternelle, pourrait, du fait du rôle suspecté du VRS dans le déclenchement des infections pneumococciques, jouer un rôle complémentaire dans la lutte contre les infections à pneumocoque chez le petit enfant.



N. OULDALI

Service de Pédiatrie générale, Maladies infectieuses et Médecine interne pédiatrique, CHU Robert Debré, PARIS.
Groupe de Pathologies infectieuses pédiatriques ; INSERM UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution), Université PARIS CITÉ.

Fardeau des infections à pneumocoque chez l'enfant de moins de 1 an

Le pneumocoque est une bactérie exclusivement humaine, comprenant une centaine de sérotypes différents. La niche écologique du pneumocoque est le nasopharynx du jeune enfant [3]. Dans l'immense majorité des cas, la colonisation du nasopharynx par cette bactérie n'entraîne qu'un portage totalement asymptomatique [4]. Cependant, elle peut parfois conduire à une infection, dont le spectre clinique est extrêmement large [5].

On distingue classiquement deux niveaux de sévérité des infections à pneumocoque : les infections invasives, définies par l'isolement du pathogène dans un site normalement stérile de l'organisme, et les infections

non invasives [6]. Ces dernières comprennent notamment l'otite moyenne aiguë, la sinusite ou encore la pneumopathie aiguë communautaire. À l'inverse, les infections invasives, plus rares mais beaucoup plus sévères, comprennent principalement les pleuro-pneumopathies, les bactériémies et les méningites [6]. Cela conduit à illustrer classiquement les pathologies associées au pneumocoque par une pyramide (*fig. 1*).

Les enfants de moins de 1 an sont, avec les personnes de plus de 65 ans, les populations où l'incidence des infections invasives à pneumocoque est la plus élevée [7]. Dans le monde, on dénombre encore près de 300 000 décès chez l'enfant de moins de 5 ans liés aux infections à pneumocoque chaque année [7]. En France, le pneumocoque restait en 2022, le principal pathogène

Mise au point

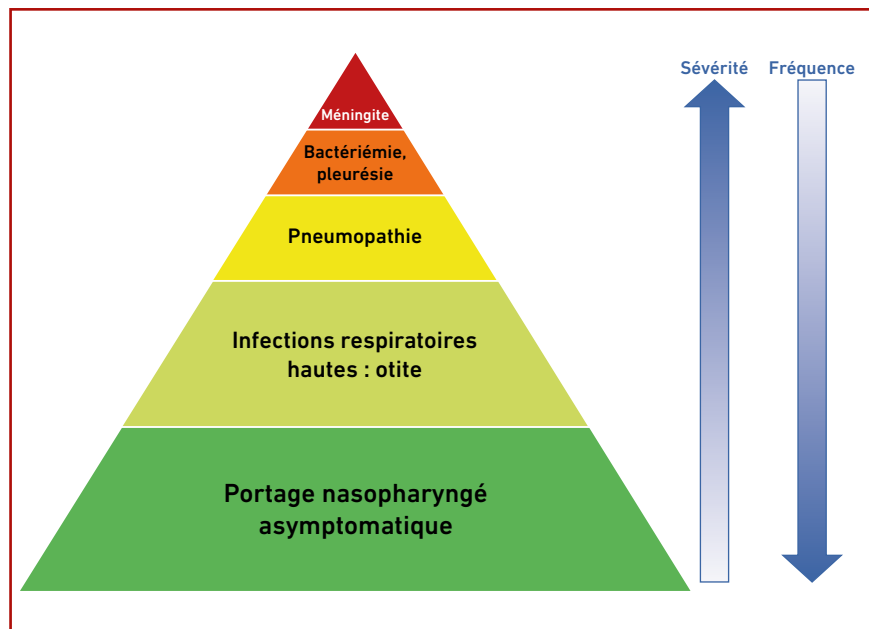


Fig. 1 : La pyramide du pneumocoque chez l'enfant. Inspiré de Levy *et al.* [6].

responsable d'infections invasives bactériennes chez l'enfant, avec plus de 500 cas estimés d'après les données de Santé publique France, et une incidence maximale lors de la première année de vie [8].

Ce pathogène est également la principale cause de méningite bactérienne de l'enfant de moins de 15 ans, avec plus de 170 cas estimés en France chaque année dans cette tranche d'âge, dont on rappelle qu'un enfant sur dix en meurt et un enfant sur trois garde des séquelles sévères [9].

De plus, malgré l'absence de documentation microbiologique, son rôle présumé dans les infections non invasives, telles que les pneumonies aiguës communautaires ou encore, les otites moyennes aiguës, fait de lui le principal pathogène responsable d'infections bactériennes chez l'enfant [10, 11]. Enfin, l'otite moyenne aiguë étant la principale cause de prescriptions antibiotiques en ambulatoire chez l'enfant, ce pathogène joue également un rôle majeur dans le niveau de consommation d'antibiotiques à l'échelle populationnelle, facteur clé impliqué dans l'émergence de bactéries multirésistantes [12].

Ainsi, le fardeau lié au pneumocoque reste conséquent malgré plus de 20 ans de programmes vaccinaux en France et à travers le monde.

Impact des vaccins pneumococciques conjugués : pourquoi le pneumocoque est-il encore un problème en 2024 ?

1. Un impact majeur des vaccins conjugués pneumococciques

Le premier vaccin pneumococcique conjugué mis à disposition comprenait 7 valences (VPC7), ciblant les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives chez l'enfant dans les années 1990. Ce vaccin a été implémenté dans les années 2000 dans le monde, entraînant rapidement une baisse majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque [13].

Cependant, quelques années après son implémentation, une réaugmentation progressive de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été notée dans de nombreux pays [14]. Cela était

lié à l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin, principalement les sérotypes 19A et 7F [14]. Ce phénomène, appelé remplacement sérotypique, était d'autant plus inquiétant que le sérotype 19A exprimait un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines [15, 16], ce qui a conduit à mettre à disposition un nouveau vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences (VPC13), couvrant ces sérotypes émergents dès 2010.

Dans de nombreux pays, l'implémentation du VPC13 a permis une baisse additionnelle majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque, en lien notamment avec la quasi-disparition des sérotypes additionnels couverts par le VPC13 qui avaient émergé durant les années 2007-2009 [17]. De plus, une réduction inédite de l'incidence des pneumonies aiguës communautaires a été observée, notamment du fait que le VPC13 cible le sérotype 1, qui jouait alors un rôle majeur dans les pneumopathies à pneumocoque [18]. Enfin, une réduction importante des otites moyennes aiguës ainsi que des prescriptions antibiotiques qu'elles engendrent ont été observées dans de nombreux pays, faisant de ce vaccin un moyen de lutte majeur contre l'émergence de l'antibiorésistance [19].

2. Un remplacement sérotypique érodant le bénéfice des vaccins conjugués

À partir de 2014-2015, soit environ 4-5 ans après l'implémentation du VPC13, une tendance à la réaugmentation progressive de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été observée de nouveau, initialement au Royaume-Uni [20], puis dans plusieurs autres pays, dont la France [21]. Il s'est avéré que ce rebond était lié à l'émergence de plusieurs sérotypes non couverts par le VPC13, ces derniers variant d'un pays à l'autre, complexifiant grandement l'interprétation de ce phénomène, ainsi que les solutions pour lutter contre ce dernier [22].

La pandémie liée au SARS-CoV-2 et les mesures barrières qui l'ont accompagnée ont temporairement fait chuter l'incidence des infections invasives à pneumocoque, mais une résurgence de ces pathologies a été rapportée à la levée des mesures barrières, avec une incidence dépassant même parfois le niveau pré-pandémique [23].

Ainsi, après près de 20 ans de programmes vaccinaux, le fardeau associé aux infections à pneumocoque a été nettement réduit, mais le bénéfice de ces interventions a été progressivement érodé par un remplacement sérotypique conduisant à l'émergence progressive de souches non vaccinales, rendant nécessaire la mise en place de nouvelles interventions de santé publique pour lutter contre ce phénomène.

Quelles nouvelles stratégies de santé publique pour prévenir les infections à pneumocoques ?

1. Des vaccins conjugués de valences élargies

Pour faire face à l'émergence de nouveaux sérotypes non couverts par le VPC13, plusieurs vaccins conjugués de nouvelle génération ont été développés.

>>> Un vaccin à 15 valences, ciblant également les sérotypes 22F et 33F. Plusieurs essais randomisés de phase III comparant l'immunogénicité et la tolérance de ce vaccin au VPC13 ont été publiés. Notamment, un essai ayant inclus 1 184 nourrissons a montré qu'un schéma à trois doses (deux doses de primo-vaccination suivies d'un rappel) était non inférieur en matière d'immunogénicité au VPC13 pour les treize sérotypes en commun et supérieur pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F [24]. Sur l'ensemble du programme de développement, le profil de tolérance de ce nouveau vaccin était généralement comparable à celui du VPC13 [24]. Des résultats similaires ont également été

obtenus dans des populations à risque, telles que les enfants atteints de drépanocytose, vivant avec le VIH, greffés de cellules souches hématopoïétiques ou encore les prématurés [25, 26]. Sur la base de ces différentes études, ce vaccin a été autorisé par la *Food and Drug Administration* puis, par l'*European Medicine Agency* dans la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à partir de l'âge de 6 semaines. Dans ce contexte, la HAS a publié en 2023, un avis favorable au remboursement du VPC15 dans le cadre de la prévention des infections invasives et non invasives chez l'enfant de plus de 6 semaines [27, 28]. Ainsi, le VPC15 est remboursé et intégré au nouveau calendrier vaccinal 2024 en alternative au VPC13 en population générale pédiatrique. Il est à noter que ces deux vaccins sont interchangeables à tout moment du schéma vaccinal, et que le VPC15 peut s'administrer de façon concomitante aux autres vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal français.

>>> Un autre vaccin à 20 valences, couvrant des sérotypes additionnels par rapport au VPC15 (8, 10A, 11A, 12F et 15B). Plusieurs essais randomisés de phase III ont également été publiés. Un essai ayant inclus 1 204 enfants avec un schéma à trois doses (deux doses de primo-vaccination suivies d'un rappel) a montré une réponse immunitaire comparable au VPC13 pour neuf des treize sérotypes en commun après la deuxième dose de vaccin (quatre sérotypes n'atteignant pas le critère de non-infériorité), puis pour douze des treize sérotypes à l'issue de la dose de rappel (un sérotype n'atteignant pas le critère de non-infériorité).

Le profil de tolérance était comparable entre les deux vaccins [29]. Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'EMA a émis en janvier 2024, un avis favorable pour ce vaccin dans la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par le pneumocoque chez l'enfant de plus de

6 semaines, ainsi que chez l'adulte [30]. Au regard de ces données d'immunogénicité et de tolérance pour le schéma à trois doses (2 + 1), l'EMA a octroyé en mars 2024, une AMM pédiatrique suivant un schéma à quatre doses (3 + 1). Les recommandations HAS actuelles portent uniquement sur l'indication du VPC20 chez l'adulte présentant des facteurs de risque d'infections à pneumocoque, et sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque en pédiatrie sera précisée prochainement [31].

Ces vaccins à valences élargies offrent des perspectives nouvelles en matière de Santé publique, et devraient permettre de lutter efficacement contre l'échappement vaccinal actuellement observé à l'échelle internationale.

2. Des stratégies ciblant les triggers viraux des infections à pneumocoque

Depuis de nombreuses années, les virus respiratoires, et en particulier le VRS, sont suspectés de jouer un rôle important dans le déclenchement d'une infection à pneumocoque chez l'enfant [32]. Depuis la pandémie liée au SARS-CoV-2, ce lien entre VRS et infections à pneumocoque a été mis en exergue par plusieurs études épidémiologiques [33-35].

Jusqu'à très récemment, il n'existait aucun traitement préventif des infections à VRS à destination de la population générale pédiatrique. Un anticorps monoclonal, le nirsevimab, a montré une efficacité remarquable dans la prévention des bronchiolites à VRS, ainsi qu'un profil de tolérance satisfaisant lors d'essais randomisés de phase III [36]. Dans ce contexte, il a été implémenté en France, en vie réelle, pour la première fois en septembre 2023, avec un impact majeur sur les infections respiratoires basses à VRS. Un vaccin maternel anti-VRS a également été commercialisé avec une efficacité dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS de l'enfant, comparable à celle du nirsevimab sur la base

Mise au point

POINTS FORTS

- Après plus de 20 ans de programmes vaccinaux, le fardeau associé aux infections à pneumocoque a été fortement réduit chez le nourrisson.
- Cependant, l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin conjugué à 13 valences rend nécessaire la mise en place de nouvelles stratégies de prévention.
- Pour répondre à cet échappement vaccinal, deux vaccins conjugués de nouvelle génération, à 15 et 20 valences, ont été développés.
- Le vaccin conjugué à 15 valences fait l'objet d'une recommandation HAS pour la pédiatrie. Depuis avril 2024, il est intégré au calendrier vaccinal et remboursé.

d'essais randomisés de phase III [37]. Ainsi, nous disposons désormais de différents outils de prévention permettant de réduire considérablement le fardeau associé au VRS chez le nourrisson en population générale.

L'impact de ces stratégies de prévention dans la lutte contre les infections à pneumocoque de l'enfant est complexe à prédire, dépendant de la durée de protection de ces immunisations, de l'âge d'administration et des stratégies d'implémentation à l'échelle nationale. Toutefois, au regard du rôle suspecté du VRS dans le déclenchement des infections à pneumocoque durant la première année de vie, nous pouvons faire l'hypothèse d'un impact non négligeable de l'immunisation anti-VRS dans la prévention des infections invasives et non invasives à pneumocoque, apportant ainsi un nouveau levier dans la lutte contre la morbidité associée à ce pathogène, complémentaires aux stratégies basées sur les vaccins pneumococciques conjugués.

Conclusion

Le pneumocoque est un pathogène particulièrement complexe, certains spécialistes allant jusqu'à parler "des pneumocoques" afin de mieux traduire l'extrême variabilité de cette bacté-

rie d'un sérotype à l'autre, à la fois en matière de virulence, de type de pathologies induites et de capacité à coloniser le nasopharynx humain.

Suite à la pression de sélection liée aux différentes interventions humaines, cette bactérie a fait preuve d'une capacité d'adaptation totalement inattendue et sans précédent dans l'histoire de la vaccination. Dans ce contexte, développer de nouveaux vaccins tenant compte de cet extraordinaire potentiel évolutif a représenté un défi majeur.

Les vaccins antipneumococciques de nouvelle génération, associés à des stratégies de prévention ciblant le VRS, permettent aujourd'hui de changer totalement de paradigme dans la lutte contre le fardeau associé à ce pathogène. Dans les années à venir, il sera nécessaire d'évaluer de façon la plus précise et rapide possible l'impact de ces nouvelles interventions, afin de détecter précocement d'éventuels nouveaux mécanismes adaptatifs et guider au mieux les futures politiques de santé publique dans la lutte contre cette bactérie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Méningites, septicémies et pneumonies à pneumocoques. Vaccination info Service. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr>

2. Infections à Pneumocoque. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
3. REGEV-YOCHAY G, RAZ M, DAGAN R *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*, 2004;38:632-639.
4. BOGAERT D, DE GROOT R, HERMANS PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-154.
5. WEISER JN, FERREIRA DM, PATON JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*, 2018;16:355-367.
6. LEVY C, SAGE FV LE, VARON E *et al.* Pediatric Ambulatory and Hospital Networks for Surveillance and Clinical Epidemiology of Community-Acquired Infections. *The Journal of Pediatrics*, 2018;194:269-270.e2.
7. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al.* Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:e744-757.
8. Santé publique France. Infections invasives bactériennes en 2024. Publié le 5 mars 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr>
9. Méningites, pneumonies et septicémies à Pneumocoque. Vaccination InfoService. fr. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque>
10. SELLAM A, CHAHWAKILIAN P, COHEN R *et al.* Impact of guidelines on ambulatory pediatric antibiotic prescriptions]. *Arch Pediatr*, 2015;22:595–601.
11. DOMMERGUES M-A, HENTGEN V. Decreased paediatric antibiotic consumption in France between 2000 and 2010. *Scand J Infect Dis*, 2012;44:495-501.
12. CASSINI A, HÖGBERG LD, PLACHOURAS D *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:56-66.
13. FEIKIN DR, KAGUCIA EW, LOO JD *et al.* Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of

- multiple surveillance sites. *PLoS Med*, 2013;10:e1001517.
14. WEINBERGER DM, MALLEY R, LIPSITCH M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*, 2011;378:1962-1973.
 15. SINGLETON RJ, HENNESSY TW, BULKOW LR *et al*. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*, 2007;297:1784-1792.
 16. PICHICHERO ME, CASEY JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*, 2007;298:1772-1778.
 17. COHEN R, COHEN JF, CHALUMEAU M, LEVY C. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries. *Expert Rev Vaccines*, 2017;16:625-640.
 18. ALICINO C, PAGANINO C, ORSI A *et al*. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2017;35:5776-5785.
 19. SUAYA JA, GESSNER BD, FUNG S *et al*. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011-2016. *Vaccine*, 2018;36:7479-7486.
 20. LADHANI SN, COLLINS S, DJENNAD A *et al*. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:441-451.
 21. OULDALI N, LEVY C, VARON E *et al*. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:983-991.
 22. LEVY C, OULDALI N, CAEYMAEX L *et al*. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*, 2019;213:252-253.e3.
 23. SHAW D, ABAD R, AMIN-CHOWDHURY Z *et al*. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*, 2023;5:e582-93.
 24. MARTINON-TORRES F, WYSOCKI J, SZENBORN L *et al*. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*, 2023;41:3387-3398.
 25. CHAPMAN TJ, PATEL SM, FLORES SA *et al*. Safety and Immunogenicity of V114 in Preterm Infants: A Pooled Analysis of Four Phase Three Studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2023;42:1021-1028.
 26. QUINN CT, WIEDMANN RT, JAROVSKY D *et al*. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*, 2022;7:414-421.
 27. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque - Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans
 28. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20083_VAXNEUVANCE_PIC_INS_AvisDef_CT20083.pdf
 29. KORBAL P, WYSOCKI J, JACKOWSKA T *et al*. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*, 2024; doi: 10.1097/INF.0000000000004300.
 30. European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) | European Medicines Agency. 2024; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20-previously-apexxnar>
 31. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque - Place du vaccin pneumococque polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 Oct 22]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococque-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte
 32. WEINBERGER DM, KLUGMAN KP, STEINER CA *et al*. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. *PLoS Med*, 2015;12:e1001776.
 33. RYBAK A, LEVY C, ANGOUVANT F *et al*. Association of non-pharmacologic interventions during the COVID-19 pandemic and pneumococcal carriage, respiratory viral infection, and invasive pneumococcal diseases in children in France. *JAMA network open*. 2022.
 34. OULDALI N, DECEUNINCK G, LEFEBVRE B *et al*. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*, 2023;19:100448.
 35. RYBAK A, ASSAD Z, LEVY C *et al*. Age-specific resurgence in invasive pneumococcal disease incidence in the COVID-19 pandemic era and its association with respiratory virus and pneumococcal carriage dynamics: a time series analysis. *Clin Infect Dis*, 2023;ciad746.
 36. HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al*. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.
 37. KAMPMANN B, MADHI SHABIR A, MUNJAL I *et al*. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*, 2023;388:1451-1464.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en congrès : Pfizer, Sanofi, GSK, MSD.

■ Revues générales

Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antipyrétiques, antalgiques non opiacés et AINS chez l'enfant

RÉSUMÉ : Les antipyrétiques, antalgiques non opiacés et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la seconde cause d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse présumée chez les enfants et adolescents, après les anti-infectieux et sont à l'origine de nombreuses anaphylaxies et toxidermies sévères.

Chez les enfants, de nombreuses réactions résultent de la fièvre, l'infection ou l'inflammation ayant motivé leur prescription. Lorsqu'il s'agit d'une réelle HS, elle peut être allergique, IgE-médiée ou médiée par des lymphocytes T, spécifique d'un ou plusieurs médicament(s) de la même famille chimique. Elle peut aussi être non allergique ("intolérance" pharmacologique), impliquant plusieurs familles chimiques différentes.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'histoire clinique (HC) et les tests de provocation médicamenteuse (TPM).

La prévention des récives repose sur l'administration d'AINS des autres familles chimiques dans les HS allergiques. Dans les HS non allergiques, elle repose sur l'administration d'AINS faiblement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 et un contrôle optimal des pathologies cutanées et respiratoires préexistantes. Enfin, les réactions bénignes aux AINS peuvent, dans une certaine mesure, être prévenues par des antihistaminiques et/ou anti-leucotriènes.



C. PONVERT

Service de Pneumo-Allergologie pédiatrique
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

■ Données épidémiologiques

Malgré une importante consommation des antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS, la prévalence des réactions présumées "allergiques" à ces médicaments est relativement faible dans la population générale, et nettement plus faible chez les enfants que chez les adultes ($\leq 0,3-2\%$) [1-5].

Si les réactions présumées liées à une HS à ces médicaments sont rares, notamment chez l'enfant, chez qui elles résultent souvent de la fièvre, l'infection et l'inflammation ayant motivé le traitement, notamment lorsqu'il

s'agit de réactions peu préoccupantes (urticaires/œdèmes sans gravité, exanthèmes maculopapuleux, éruptions mal étiquetées), elles viennent toutefois au second rang des présomptions d'HS médicamenteuse (25-30 %), après les anti-infectieux [6], les antalgiques, antipyrétiques et AINS étant une cause importante d'anaphylaxie médicamenteuse [7-9] et de toxidermies sévères [10, 11]. De plus, les bilans effectués chez les enfants rapportant des réactions de type allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS montrent qu'au moins 15-30 % des réactions rapportées sont réellement dues à une HS médicamenteuse, contre moins de 10-15 % des



Fig. 1 : Œdème du visage de chronologie accélérée lors d'un TPM à l'ibuprofène chez un enfant atteint d'une HS allergique sélective à cet AINS, mais tolérant les autres AINS, kétoprofène inclus.

réactions aux anti-infectieux [3, 12]. Un diagnostic d'HS a été porté chez 35 % des nombreux enfants explorés dans notre service pour suspicion "d'allergie" aux antalgiques, antipyrétiques et AINS (non publié).

Aspects cliniques et physiopathologie

Chez l'enfant et l'adolescent, les réactions présumées liées à une HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus fréquentes sont des réactions cutanées (urticaire et/ou œdème, du visage notamment) (**fig. 1**), puis des manifestations respiratoires (rhinite et/ou asthme), les réactions anaphylactiques graves et les toxidermies sévères étant rares même si, du fait des biais de sélection, ces dernières représentent un motif important de consultation dans les unités d'allergologie spécialisées [5].

Les antalgiques, antipyrétiques et AINS comportent une dizaine de familles chimiques différentes (**tableau I**). Il existe donc des réactions d'HS allergique, médiées par des IgE ou des lymphocytes T, spécifiques d'un ou plusieurs médicament(s) d'une même famille chimique, mais ne concernant pas les autres familles d'AINS. Ces médicaments ont également des propriétés pharmacologiques communes, liées à leur capacité à inhiber les cyclo-oxygénases (COX-1 et -2)

Familles chimiques et DCI	Noms commerciaux des principaux médicaments administrables par les voies orales et injectables en France
Salicylés : - acide acétylsalicylique (seul ou associé) - autres salicylés : diflunisal	Aspirine®, Aspégic®, Aspro®, Catalgine®/Algonévriton®, Antigrippine®, Détoxalgine® Dolobis®
Aryl-acétiques (arylalkanoïdes) - diclofénac - aclofénac	Diclofénac®, Voldal®, Voltarène®, Xénid® Cartrex®
Aryl-propioniques (profènes) - ibuprofène - kétoprofène - naproxène - flurbiprofène - acide tiaprofénique	Advil®, Antarène®, Antarène-Codéine® Profenid®, Ketum®, Toprec® Apranax®, Naprosyne® Antadys®, Cébutide® Surgam®
Aryl-carboxyliques (oxicams) - piroxicam - ténoxycam - méloxycam - nabumétone	Feldène®, Piroxicam® Tilocil® Mobic® Nabucox®
Fénamates - acide niflumique - acide méfénamique	Nifluryl® Ponstyl®
Pyrazolés - phénylbutazone (butazolidine) - dipyron (métamizole, amidopyrine)	Novalgine®
Indoliques (indométacine)	Indocid®
Paracétamol seul	Claradol®, Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®, Fébrectol®, Paracétamol®
Paracétamol + aspirine	Afébryl®
Paracétamol associé	Codoliprane®, Diantalvic®, Fébrectol®, Fervex®
Coxibs (pas avant 12 ans en principe) - célécoxib - étoricoxib - rofecoxib - valdecoxib	Celebrex® Arcoxia®(pas avant 16 ans) Vyxx®(retiré) Bextra®

Tableau I : Classification par familles chimiques des antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS.

Revue générale

(fig. 2), expliquant l'existence de réactions d'HS non allergique ("intolérance" pharmacologique) affectant des médicaments de familles chimiques différentes. Ces dernières réactions résultent d'un blocage de la voie de la COX-1, blocage dont l'origine reste mal connue (prédisposition génétique, infections par des virus "lents", modifications épigénétiques?), avec, pour conséquence, une inhibition de la production de la prostaglandine E2 (PGE2), cette prostaglandine exerçant des effets inhibiteurs sur la libération des leucotriènes (LTs), eux-mêmes puissamment histamino libérateurs, vasodilatateurs et vasoperméatifs, et constricteurs du muscle lisse. Ce faisant, l'inhibition de la COX-1 entraîne indirectement une libération accrue des LTs par des cellules diverses avec, pour conséquences, la survenue de réactions cutanées et/ou respiratoires. Des concentrations élevées de LTs ont été détectées dans le sérum et les urines des patients atteints d'HS non allergique aux AINS.

Les réactions d'HS non allergique peuvent survenir chez des patients atteints de pathologies cutanées ou respiratoires préexistantes (urticaire/œdème chronique, rhinite, conjonctivite, asthme et polyposse nasale) et sont caractérisées par une exacerbation de ces pathologies. Mais elles peuvent aussi survenir chez des patients sans comorbidités et être à l'origine de symptômes "induits" par les AINS. Qu'il s'agisse de réactions exacerbées ou induites, les risques de réaction et de gravité des réactions augmentent avec le rapport d'inhibition COX-1/COX-2 des médicaments [13, 14]. Selon les données de la littérature, les réactions d'HS allergique seraient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (≥ 45-50 % vs 30-40 %). Dans l'étude menée dans notre service et évoquée plus haut, un diagnostic d'HS allergique a été porté chez près des 2/3 des enfants atteints d'une HS aux AINS.

La classification générale des réactions d'HS aux antalgiques, antipyrétiques et AINS est indiquée dans le **tableau II** [15].

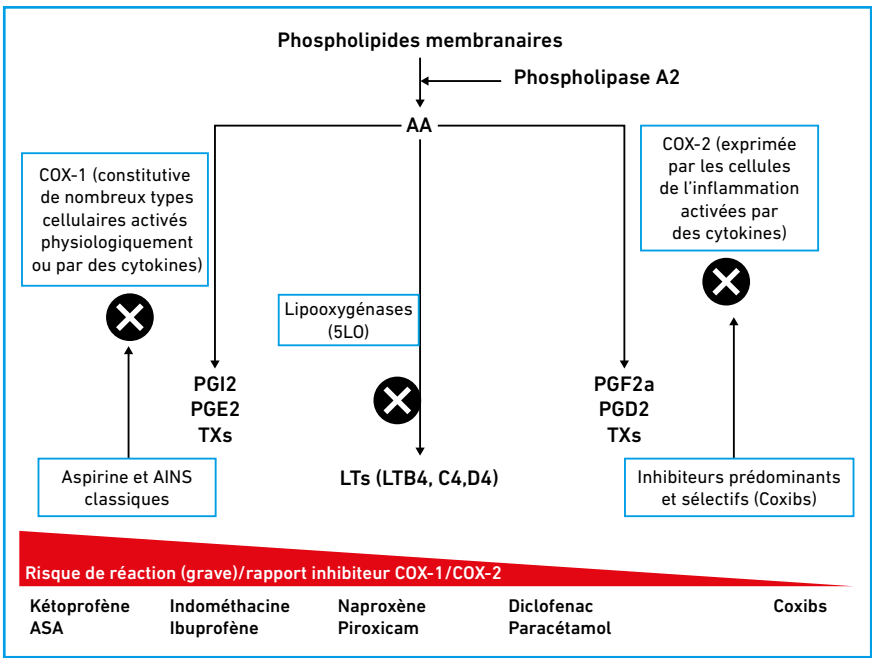


Fig. 2 : Mécanismes pharmacologiques des réactions d'HS non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS. **Abréviations :** AA (acide arachidonique), AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), COX-2 (cyclo-oxygénase-2), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ENDA (European Network of Drug Allergy), 5-LO (5-lipo-oxygénase), LTs (leucotriènes), PG (prostaglandines), TXs (thromboxanes).

Caractéristiques	Pathologies sous-jacentes	Chronologie	Mécanisme
1) HS allergique			
Urticaires/œdèmes aigus, anaphylaxie, parfois respiratoires	Atopie (inconstante)	Immédiate/ accélérée (usuellement ≤ 1-6h)	IgE-médié
Urticaires retardées, EMP, toxiidermies ± sévères	Aucune (connue)	Retardée (usuellement ≥ 24h)	Lymphocytes T-médié
2) HS non allergique			
R. respiratoires exacerbées par AINS	Rhinite, asthme, polyposse	Immédiate/ accélérée (usuellement ≤ 1-6h)	Inhibition de la COX-1
R. cutanées exacerbées par les AINS	Urticaires/œdèmes chroniques/ récidivants		
R. respiratoires induites par les AINS	Généralement aucune		Probable inhibition de la COX-1
R. cutanées induites par les AINS	Généralement aucune (peut précéder une urticaire chronique)		
R. mixtes (cutanées et respiratoires) induites par les AINS	Généralement aucune		
Abréviations: AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), EMP (exanthème maculopapuleux), HS (hypersensibilité), R (réactions)			

Tableau II : Classification des réactions d'HS aux AINS chez l'adulte et le grand adolescent, d'après [15].

POINTS FORTS

- Les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS sont la seconde cause d'HS médicamenteuse suspectée, et une cause fréquente d'anaphylaxie médicamenteuse et de toxidermie sévère.
- Bien que, notamment chez les enfants, de nombreuses réactions résultent de la fièvre, l'infection ou l'inflammation, une HS est confirmée chez au moins 15-30 % des patients rapportant des réactions de type allergique à ces médicaments.
- Les réactions d'HS à ces médicaments peuvent être allergiques, IgE-médiées (urticaires/œdèmes et anaphylaxies, de chronologie immédiate) ou médiées par des lymphocytes T (toxidermies retardées), spécifiques d'un ou plusieurs médicament(s) d'une même famille chimique.
- Elles peuvent aussi être non allergiques, liées aux propriétés pharmacologiques des médicaments et impliquant plusieurs familles chimiques ("intolérances croisées"). Ces réactions peuvent se manifester par des exacerbations de pathologies préexistantes (urticaire/œdème chronique, rhinite/asthme/polypose, exacerbées par les AINS), mais peuvent aussi survenir chez des individus sans comorbidités (réactions induites par les AINS).
- Le diagnostic repose essentiellement sur l'HC, d'autant plus évocatrice que les réactions sont graves (réactions immédiates et/ou anaphylactiques, toxidermies plus ou moins sévères) et qu'elles se répètent (réactions à un/des médicament(s) de la même famille ou à des AINS de familles chimiques différentes, *a fortiori* si fortement inhibitrices de la COX-1), et sur les TPM effectués avec le(s) médicament(s) suspect(s) (réactions peu préoccupantes) ou d'autres AINS (autres réactions).
- La prévention des récives repose sur l'administration d'AINS alternatifs, peu inhibiteurs de la COX-1 dans les HS non allergiques, ou de n'importe quelle autre famille chimique dans les HS allergiques. Elle repose aussi sur le contrôle optimal des comorbidités chez les patients qui en sont atteints (symptômes exacerbés par les AINS).

Une autre classification a été proposée chez l'enfant, compte-tenu de la relative rareté, dans cette tranche d'âge, des urticaires/œdèmes chroniques et des asthmes avec polyposse nasale (**tableau III**) [16], même si cette classification a été récemment critiquée [17].

■ Diagnostic

Les tests cutanés (TC) aux AINS (pricks, intradermoréactions et patch-tests, selon la nature et la chronologie des symptômes) ont une sensibilité faible et une spécificité variable ou inconnue, et ne sont pas validés, même s'ils peuvent avoir une certaine utilité dans les réactions immédiates et/ou anaphylactiques IgE-médiées, et dans les toxidermies retardées sévères [8, 9, 15]. Dans notre expérience, ces tests, effectués à des concentrations non irritantes, ont une bonne spécificité (90-100 %), mais leur sensibilité globale est faible (20-25 %), même si elle est légèrement supérieure chez les enfants rapportant des anaphylaxies et des toxidermies (potentiellement) sévères.

Les examens biologiques ne sont pas validés car inexistantes (dosages des IgE spécifiques pour les réactions immédiates), ou peu explorés (tests d'activation lymphocytaire et ELISPOTs pour les réactions retardées), ou de sensibilité et spécificité très imparfaites (tests d'activation des basophiles pour les réactions immédiates/accélérées), et ne pouvant être effectués que dans de

Réactions (type)	Manifestations cliniques	Chronologie	Facteurs de risque	Réactivité croisée	Mécanisme
HS allergique immédiate	Urticaire/œdème, anaphylaxie	Immédiate (≤ 1 h)	ND	Non	IgE-médié
HS allergique non immédiate	Urticaire/œdème, toxidermie	Retardée (≥ 24 h)	ND	Non	Lymphocytes -médié
HS non allergique	Urticaire/œdème, rhinite/conjonctivite, asthme, anaphylaxie	Aiguë (1-6 h usuellement)	Urticaire/œdème chronique, rhinite, asthme	Oui	Inhibition de la COX-1
Abréviations : COX-1 (cyclo-oxygénase-1), HS (hypersensibilité), ND (non déterminé)					

Tableau III : Classification des réactions d'HS aux AINS adaptée à l'enfant, d'après [16].

Revue générale

rares laboratoires bien équipés et bien entraînés. En pratique, le diagnostic repose donc essentiellement sur l'histoire clinique (HC) des patients et sur les résultats des tests de provocation médicamenteuse (TPM) effectués avec le médicament suspect (réactions peu préoccupantes) ou avec d'autres AINS (autres réactions) [8, 9, 15].

Le diagnostic d'HS allergique est simple à faire lorsque le patient rapporte des réactions à un/des médicament(s) d'une même famille chimique, associées à une bonne tolérance des médicaments des autres familles, et notamment des médicaments fortement inhibiteurs de la COX-1. De même, le diagnostic d'HS non allergique est aisément porté chez les patients rapportant des réactions à des médicaments de familles différentes, en particulier lorsque les réactions s'aggravent avec le pouvoir inhibiteur des médicaments sur la COX-1. Mais, bien souvent, après une réaction à un AINS, les patients renoncent aux autres AINS, exception faite du paracétamol qui est le plus souvent bien toléré. Il est ainsi difficile de faire la preuve de la réalité de leur HS et, si HS il y a, de sa nature allergique ou non allergique. Mis à part les TC et les

tests *in vitro*, dont les limites ont été évoquées plus haut, le diagnostic repose sur des TPM avec un AINS fortement inhibiteur de la COX-1 (classiquement l'aspirine). Ces tests doivent être effectués sous surveillance dans des unités spécialisées capables de prendre en charge rapidement d'éventuelles réactions (potentiellement) graves. Un diagnostic d'HS allergique est porté si le patient tolère l'AINS fortement inhibiteur de la COX-1, et un diagnostic d'HS non allergique si le patient réagit au TPM effectué avec l'AINS fortement inhibiteur de la COX-1. Il convient alors d'identifier, par d'autres TPM ou l'HC, les médicaments plus faiblement inhibiteurs de la COX-1 qui pourront être tolérés.

L'algorithme diagnostique général des réactions d'HS aux antalgiques, anti-pyrétiques et AINS est indiqué dans le **tableau IV** [15]. Celui proposé plus spécifiquement chez les enfants et adolescents est indiqué dans la **figure 3** [8, 9].

Prévention des récides

Une fois établie la réalité de l'HS médicamenteuse et sa nature, allergique ou non

allergique, la prévention des récides repose sur :

>>> Dans les HS allergiques, l'administration d'AINS des autres familles chimiques, voire d'autres médicaments de la même famille chimique que l'AINS responsable des réactions allergiques après avoir contrôlé leur tolérance sur la base de l'HC du patient ou par des TPM. Toutefois, compte-tenu du large choix d'AINS alternatifs et du risque élevé d'allergénicité croisée entre les AINS d'une même famille chimique, cette démarche est rarement effectuée.

>>> Dans les HS non allergiques, l'administration d'AINS faiblement inhibiteurs de la COX-1 (**tableau V**) [18-20], après avoir prouvé qu'ils sont bien tolérés, et un contrôle optimal des pathologies cutanées et respiratoires exacerbées par les AINS, lorsqu'elles existent [21-23]. Le recours aux médicaments peu inhibiteurs de la COX-1 doit cependant être prudent puisque les AINS tolérés à faible dose et/ou pendant un temps court peuvent induire une réaction lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, par voie injectable, et/ou pendant une longue période,

Histoire clinique				
Chronologie des réactions	Aiguë (≤ 24h)			Retardée (≥ 24h)
Symptômes	Respiratoires	Cutanés	Cutanés et/ou anaphylactiques	Divers (surtout cutanés)
Pathologies préexistantes	Asthme/rhino-sinuite/ polypose	Urticaire/œdème chronique	Aucune classiquement	Aucune
Réactivité croisée ?	Réactions à d'autres inhibiteurs de la COX-1		Réactions sélectives	Oui/non
Algorithme diagnostique				
Tests cutanés	Non		Pricks/IDR*	Patches ± IDR*
Biologie	TAB*		sIgE*, TAB*	TAL*, TPL*
TPM	TPO (+++), ± voie nasale/inhalée		TPO (si TC négatifs)	TPO (après réflexion)
TPM alternatif	Oui (si TPO précédent positif)		Oui (avec précaution)	Oui (avec précaution)
Abréviations : EAACI (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>), ENDA (<i>European Network of Drug Allergy</i>), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), IDR (intradermoréaction), sIgE (dosage des IgE spécifiques), TAB (test d'activation des basophiles), TAL (test d'activation lymphocytaire, TPL (test de prolifération lymphocytaire), TPM (test de provocation médicamenteuse), TPO (test de provocation orale), *(tests ayant une valeur diagnostique limitée).				

Tableau IV : Algorithme diagnostique général des réactions d'hypersensibilité aux AINS proposé par l'ENDA/EAACI, d'après [15].



Prevenar®

Plus de 20 ans d'expérience^Δ

dans la prévention des infections à pneumocoque

Prevenar 13®

Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (13-valent, adsorbé)

Prevenar 13® : vaccin pneumococcique conjugué pour les enfants de 2 mois à 2 ans, les enfants à risque élevé d'IP* non préalablement vaccinés de 2 à 5 ans et les personnes à risque élevé d'IP* non préalablement vaccinées de 5 ans et plus, conformément aux recommandations en vigueur.¹⁻⁴

Prevenar 13® est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans.⁵

Voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques » du résumé des caractéristiques du produit pour des informations sur la protection contre des sérotypes pneumococciques spécifiques.⁵

Prevenar 13® doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques.⁵

* À risque élevé d'IP (ces personnes bénéficient de schémas vaccinaux spécifiques) :¹

- **le patient immunodéprimé** s'il est : asplénique ou hyposplénique incluant les syndromes drépanocytaires majeurs ; atteint d'un déficit immunitaire héréditaire^{6*} ; infecté par le VIH ; s'il présente une tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplanté ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffé de cellules souches hématopoïétiques ; traité par immunosuppresseur et/ou biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteint de syndrome néphrotique.¹
- **le patient non immunodéprimé** porteur d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'Infection Invasive à Pneumocoque (IIP) : une cardiopathie congénitale cyanogène, une insuffisance cardiaque ; une insuffisance respiratoire chronique, une bronchopneumopathie obstructive, un emphysème ; un asthme sévère sous traitement continu ; une insuffisance rénale ; une hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; un diabète non équilibré par le simple

régime ; une brèche ostéo-méningée ; un implant cochléaire (ou s'il est candidat à une implantation cochléaire).¹

^o Déficit des cellules phagocytaires (granulomatose septique chronique et avec une dysrégulation de la réponse inflammatoire avec atteinte pulmonaire chronique), neutropénies chroniques sévères, déficit en complément, maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X), déficit en sous-classes d'IgG, déficit en IgA, déficit immunitaire combiné sévère, déficit immunitaire combiné partiel (syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de DiGeorges, ataxie-télangiectasie), déficit immunitaire commun variable (DICV) (uniquement chez le patient de plus de 5 ans).²

^{*} Sauf cas particulier, chez les patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines, la vaccination n'est pas indiquée en l'absence de bénéfice démontré.²

IP : infections à pneumocoque.

^Δ Prevenar® [7-valent] : AMM en février 2001 ⁶ (n'est plus commercialisé en France), Prevenar 13® : AMM en décembre 2009⁷.

Liste I. Remb. Séc. Soc. à 65%, collect.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit Prevenar 13® sur la base de données publique du médicament **en flashant ce QR Code** ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Ministère des Solidarités et de la Santé - Juin 2023 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> Consulté en octobre 2023. 2. Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif aux recommandations vaccinales chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques. Décembre 2014, date de mise en ligne : mai 2015. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>. 3. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 25 avril 2013, date de mise en ligne : juin 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>. 4. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Mars 2017. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20170310_infectpneumocoquerecomadultes.pdf. 5. Résumé des Caractéristiques du Produit Prevenar 13®. 6. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Prevenar®. 18 février 2009. 7. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Prevenar®. 10 juillet 2013.

Revue générale

y compris lorsqu'il s'agit du paracétamol et des coxibs [1, 24, 25]. Les réactions bénignes aux AINS, tant exacerbées qu'induites (urticaire/œdème sans signes de gravité notamment), peuvent,

dans une certaine mesure, être prévenues par des antihistaminiques et/ou anti-leucotriènes administrés en même temps que les AINS [21, 26]. Enfin, chez les rares enfants chez lesquels aucun

antalgique, antipyrétique ou AINS n'est toléré, la lutte contre la fièvre repose sur les moyens physiques (rafraîchissement de l'atmosphère et du corps, et hydratation), celle contre la douleur sur l'application locale de froid et les opiacés légers, et celle contre l'inflammation sur l'administration d'antagonistes des leucotriènes (peu anti-inflammatoires) et, surtout, de corticoïdes.

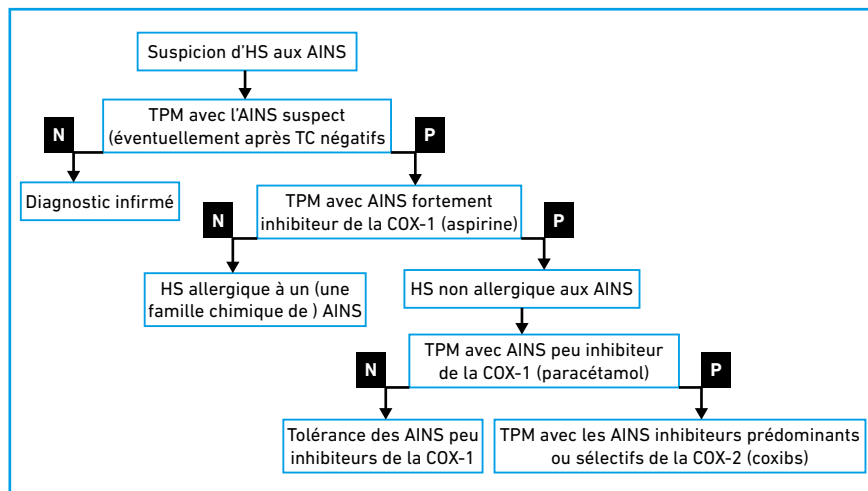


Fig. 3 : Algorithme diagnostique proposé par l'ENDA/EAACI chez les enfants et jeunes adolescents rapportant des réactions présumées liées à une hypersensibilité aux AINS, sauf dans les anaphylaxies et toxidermies (potentiellement) sévères. D'après [8 et 9]. **Abbreviations :** AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), COX-1 (cyclo-oxygénase-1), COX-2 (cyclo-oxygénase-2), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), ENDA (European Network of Drug Allergy), HS (hypersensibilité), N (négatif/toléré), P (positif/induisant une réaction), TC (tests cutanés), TPM (test de provocation médicamenteuse).

DCI	Noms commerciaux principaux
Coxibs	Celebrex®
Meloxicam	Mobic®
Paracétamol	Paracétamol®, Doliprane®, Efferalgan®, etc.
Diclofénac	Voltarène®
Sulindac	Arthrocline®
Acide méfénamique	Ponstyl®
Piroxicam	Feldène®
Acide niflumique	Nifturyl®
Fénoprophène	Nalgésic®
Métamizole (noramidopyrine)	Viscéralgine® (arrêt), Novalgine®
Ibuprofène	Advil®, Antarène®
Naproxène	Apranax®, Naprosyne®
Aspirine	Aspegic®, Aspro®, etc.
Indométacine	Indocid®
Kétoprofène	Profénid®, Toprec®, Ketum®
Flurbiprofène	Antadys®, Cébutide®, Strefen®
Kétorolac	Formes locales seules disponibles

Tableau V : Rapport d'activité inhibitrice COX-1/COX-2 des antalgiques, antipyrétiques et AINS les plus couramment utilisés (DCI et dénominations commerciales les plus courantes en France), du plus faible vers le plus fort, d'après [17].

BIBLIOGRAPHIE

- SETTIPANE RA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med*, 1983;74: 102-109.
- BOTEY J, IBERO M, MALET A *et al.* Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non-atopic children. *Ann Allergy*, 1984;53:265-267.
- GOMES ER, BROCKOW K, KUYUKU S *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug interest group. *Allergy*, 2016;171:149-161.
- LESKO SM, MITCHELL AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*, 1999;104:e39-44.
- TITCHEN T, CRANSWICK N, BEGGS S. Adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Brit J Clin Pharmacol*, 2005;59:718-723.
- TAN VAK, GIREZ IFA, VAN BEVER HP. Prevalence of drug allergy in Singaporean children. *Singapore Med J*, 2009;50:1158-1161.
- AUN V, BLANCA M, SABINO-GARRO L *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014;2:414-420.
- KIDON M, BLANCA-LOPEZ N, GOMES E *et al.* EAACI/ENDA position paper: diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018;29:469-480.
- CAVKAYTAR G, DU TOIT G, CAIMMI D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:25-35.
- DENG Q, FANG X, ZENG Q *et al.* Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: a meta-analysis. *An Bras Dermatol*, 2017;92:345-349.

11. FERRANDIZ-PULLIDO C, GARCIA-FERNANDEZ D, DOMINGUEZ-SAMPEDRO P *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1153-1159.
12. ALVES C, ROMEIRA AM, ABREU C *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2017;45:40-57.
13. SANCHEZ-BORGES M, CAPRILES-BEHRENS E, CABALLERO-FONSECA E. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004;13:376-380.
14. DONA I, BLANCA-LOPEZ N, CORNEJO-GARCIA JA *et al.* Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of responses. *Clin Exp Allergy*, 2011;41:86-95.
15. KOWALSKI ML, MAKOWSKA JS, BLANCA M *et al.* Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification, diagnosis and management (Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA). *Allergy*, 2011; 66:818-829.
16. COUSIN M, CHIRIAC A, MOLINARI M *et al.* Phenotypical characterization of children with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016;27:743-748.
17. ARIKOGLU T, DEMIRHAN A, OZHAN AK *et al.* Evaluation of different protocols for classification of pediatric hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Children with underlying allergic disease should be a separate subgroup. *Allergy Asthma Proc*, 2024;45:14-23.
18. WARNER TD, MITCHELL JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*, 2004;18:790-804.
19. CALVO-CAMPOVERDE K, GINER-MUNOZ MT, VALDEZ M *et al.* Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs. *An Pediatr (Barc)*, 2016;84:148-153.
20. CORZO JL, ZAMBONINO MA, MUNOZ C *et al.* Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit J Dermatol*, 2014;170:725-729.
21. TRAUTMANN A, ANDERS D, STOEVE SANDT J. H-1 antihistamine premedication in NSAID-associated urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:1205-1212.
22. CORSO J, DIEZ S, CARDONA R. Clinical control of CSU with antihistamines allows for tolerance of NSAID-exacerbated cutaneous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:3577-3583.
23. PACOR ML, DI LORENZO C, CORROCHER R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria: a double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additives and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*, 2001;31:1607-1614.
24. DONA I, BLANCA-LOPEZ N, JAGEMANN LR *et al.* Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2011;66:1428-1433.
25. TOPAL E, CELISKÖY MH, GAMSE-SAYAN Y *et al.* The value of clinical history for the diagnosis of immediate non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc*, 2016;37:57-63.
26. PEREZ C, SANCHEZ-BORGES M, CAPRILES E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2001;108:1060-1061.

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

■ Revues générales

Quels sont les critères nutritionnels pour choisir un lait infantile standard ?

RÉSUMÉ : L'objectif de cet article est de définir les critères nutritionnels permettant de bien choisir les laits infantiles standards. Pour les laits 1^{er} et 2^e âge, les trois critères retenus sont la conservation des lipides laitiers ou l'ajout d'huile de palme et la présence d'ARA avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 (indispensable pour les 1^{er} âge) et, respectivement, une concentration en protéines $\geq 1,4$ g/100 mL pour les 1^{er} âge, et une concentration en fer ≥ 1 mg/100 mL pour les 2^e âge. Concernant les laits de croissance, étaient plébiscitées une concentration en fer $\geq 1,1$ mg/100 mL et la présence de lipides laitiers, d'une aromatisation et/ou d'un sucrage.



P. TOUNIAN

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

Il existe actuellement sur le marché français plus de 230 préparations infantiles différentes. Les étudier toutes pour choisir celle qui conviendrait le mieux à nos jeunes patients est donc très compliqué. Se fier aux délégués médicaux des fabricants de formules infantiles qui viennent vanter leurs produits serait une solution, mais on ne peut nier qu'elle risque de manquer d'impartialité. Y voir plus clair dans la jungle des laits infantiles semble pourtant nécessaire pour objectivement discerner les particularités de leur composition.

L'objectif de cet article est d'analyser les principaux nutriments présents dans les laits infantiles et de fournir les critères permettant de choisir les plus adaptés, ou surtout d'exclure ceux qui n'obéissent pas aux compositions souhaitées. Dans la mesure où les laits infantiles standards (à base de lait de vache ou de chèvre, bio ou pas) sont adaptés à la grande majorité des nourrissons et jeunes enfants, et pour éviter des énumérations trop longues, nous nous y limiterons dans les tableaux proposés. En d'autres termes, les préparations contenant des bio-tiques, celles alléguant une indication (transit, coliques, constipation, gourmand, enfants à risque allergique, pour

césarienne, relais) et celles à visée thérapeutique (épaissies, sans lactose, avec protéines végétales ou hydrolysées, avec acides aminés) ne figureront pas dans les analyses, mais les critères nutritionnels proposés peuvent, bien sûr, leur être aussi appliqués pour les choisir.

■ Lipides

1. Conservation des lipides laitiers

La quasi-totalité des laits infantiles contiennent exclusivement des lipides d'origine végétale [1]. La raison est en partie économique car les graisses laitières (beurre, crème) peuvent être vendues séparément. De plus, l'ajout d'huiles végétales est de toute façon indispensable pour apporter suffisamment d'acides gras polyinsaturés. La non-conservation des lipides laitiers a pour conséquence d'éloigner la composition en acides gras saturés de celle du lait de mère. Même si aucune étude n'a démontré l'éventuel effet délétère lié à leur absence, l'importance des apports lipidiques dans le développement cérébral des nourrissons suggère qu'il serait préférable de les conserver pour imiter au mieux le lait de mère.

capri care



LE SEUL LAIT INFANTILE DE CHÈVRE CLINIQUEMENT ÉVALUÉ POUR UNE CROISSANCE OPTIMALE¹⁻⁵



- ✓ Profil lipidique unique grâce à la conservation des lipides laitiers⁶⁻⁸
- ✓ Apport équilibré en DHA* et ARA**
- ✓ Profil nutritionnel de qualité, résultat de 30 ans de recherche en nutrition sur le lait de chèvre
- ✓ Goût délicat apprécié des nourrissons, grâce à la conservation de la crème du lait de chèvre



NOUVELLE ÉTUDE CLINIQUE



L'étude française CHARLIE démontre qu'après 1 mois sous Capricare®, les nourrissons améliorent leur **appétit général**, leur **acceptabilité du biberon** et leur **qualité de vie**.⁵

Distribué par

PediAct

Ce document est strictement réservé aux professionnels de santé. Capricare® est distribué en pharmacie par le Laboratoire PediAct et disponible sur l'e-boutique shop.pediact.com. Avis important : le lait maternel est l'aliment idéal et naturel du nourrisson. En plus du lait, l'eau est la seule boisson indispensable. www.mangerbouger.fr. Capricare® peut contenir des traces de protéines de lait de vache.

*DHA : acide docosahexaénoïque - **ARA : acide arachidonique. Conformément à la Directive Européenne de 2015, Capricare® est enrichi en DHA et ARA (ARA/DHA = 1,04) • 1. Grant et al. (2005) • 2. Han et al. (2011) • 3. Zhou et al. (2014) • 4. Infante et al. (2018) • 5. Jung et al. (2023) • 6. Sprong et al. (2001) • 7. Kvistgaard et al. (2004) • 8. Spitsberg VL (2005)

Revue générale

Seuls les laits infantiles Picot et tous ceux à base de lait de chèvre contiennent des lipides laitiers en quantité significative. D'autres formules comme Babybio ou Biostime signalent la présence de crème de lait, mais les quantités sont bien trop faibles pour être prises en compte.

2. Huile de palme

Pendant longtemps, presque tous les laits infantiles contenaient de l'huile de palme. Cet ajout était justifié par sa richesse en acide palmitique qui représente le quart des acides gras du lait de mère [2], aucune autre huile végétale n'en contenant autant. La pression idéologique autour de l'huile de palme a conduit la majorité des fabricants à la retirer de leurs produits, éloignant de ce fait la composition des laits infantiles de celle du lait de mère. On notera que la conservation des lipides laitiers, qui sont riches en acide palmitique, en assure un apport adéquat.

Donc, les très rares laits infantiles ayant conservé l'ajout d'huile de palme devraient être privilégiés. Malheureusement, leur composition n'obéit pas aux autres critères nutritionnels retenus, développés dans la suite de l'article (**tableau I**).

3. Rapport ARA/DHA ≥ 1

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont des constituants importants du cerveau, notamment l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (ARA), synthétisés respectivement à partir des deux acides gras essentiels : l'acide α -linoléique et l'acide linoléique.

France Lait 1 (ARA/DHA<1) et 2 (absence d'ARA)
Novalac 1 (ARA/DHA<1) et 2 (absence d'ARA)
Physiolac 1 (absence d'ARA) et 2 (fer bas et absence d'ARA)

Tableau I : Laits infantiles contenant de l'huile de palme. Figurent entre parenthèses les critères défavorables de ces laits.

Bien que des apports quotidiens de DHA et d'ARA soient conseillés chez le nourrisson depuis plus de 20 ans [3], il a fallu attendre 2020 pour que l'ajout de DHA soit rendu obligatoire dans les préparations infantiles 1^{er} et 2^e âge par la Commission européenne [4]. En revanche, cette même commission a décidé que l'ajout d'ARA était facultatif. De l'avis des experts [5, 6], elle a eu tort pour les raisons suivantes :

- un apport d'ARA est recommandé entre 0 et 6 mois par l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) [7] ;
- le lait de mère contient plus d'ARA que de DHA ;
- la synthèse cérébrale d'ARA est suffisante, mais les fonctions immunitaires sont altérées en cas d'apports insuffisants d'ARA ;
- 30 % des enfants sont porteurs d'un variant génétique des désaturases qui réduit la synthèse d'ARA et compromet ses fonctions biologiques en l'absence d'apport alimentaire ;

– un rapport ARA/DHA inférieur à 1 réduit la synthèse cérébrale d'ARA et altère les fonctions neurologiques.

Pour toutes ces raisons, seuls les laits infantiles contenant de l'ARA avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 doivent être prescrits. Ces consignes sont impératives pour les laits 1^{er} âge et fortement recommandé pour les laits 2^e âge. Sur le **tableau II** figurent tous les laits standards n'obéissant pas à ces règles. On peut remarquer que la grande majorité des laits sans ARA sont issus de l'agriculture biologique. Sur le **tableau III**, figurent les rares laits 2^e âge contenant de l'ARA avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 .

Fer

Les apports recommandés en fer sont très faibles avant 6 mois car les besoins sont couverts par le fer stocké *in utero* et le fer recyclé après l'hémolyse physiologique des premières semaines de vie [8].

	Absence d'ARA	ARA/DHA < 1
Laits 1 ^{er} âge	Every Milk Bio 1, France Bébé Bio 1, Holle Chèvre 1, Junéo 1, Junéo Chèvre 1, Kabrita 1, Modilac Précision 1, Nactalia 1, Novalac Bio 1, Physiolac 1, Picot Bio 1, Prémichèvre 1, Prémilait 1	France Lait 1, Novalac 1
Laits 2 ^e âge	Babybio Caprea 2, Babybio Priméa 2, Babybio Optima 2, Biostime SN-2 Bio Plus 2, Blédilait 2, Every Milk Bio 2, France Bébé Bio 2, France Lait 2, Guigoz Bio 2, Guigoz Optipro 2, Hipp Combiotic 2, Hipp Essentia 2, Holle Bio 2, Holle Chèvre 2, Junéo 2, Junéo Chèvre 2, Kabrita 2, Modilac Bio 2, Modilac Doucés 2, Modilac Précision 2, Nactalia 2, Physiolac 2, Prémilait 2, Nidal 2, Novalac 2, Novalac Bio 2, Picot Bio 2, Popote 2, Prémichèvre 2	Candia Baby 2, Gallia Calisma 2, Gallia Calisma Bio 2, Les Récoltes Bio 2

Tableau II : Laits infantiles ne contenant pas d'ARA ou ayant un rapport ARA/DHA < 1. Ces laits ne doivent pas être prescrits, surtout les laits 1^{er} âge ne contenant pas d'ARA.

Laits 2 ^e âge avec ARA/DHA ≥ 1
Biostime SN-2 Bio Chèvre 2, Capricare 2, Guigoz Ultima 2, Holle A2 Bio, Nutriben Innova 2, Physiolac Bio 2, Picot 2

Tableau III : Laits 2^e âge avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 .

Le contenu en fer des laits 1^{er} âge a donc peu d'importance. En revanche, à partir de 6 mois, les apports en fer sont principalement assurés par le lait 2^e âge, puis le lait de croissance [8]. Leur contenu en fer doit donc être suffisant pour y parvenir.

1. Contenu en fer des laits 2^e âge

Les laits 2^e âge standards contiennent en moyenne 1 mg/100 mL de fer [1]. Avec cette concentration, 730 mL/j sont nécessaires pour assurer la totalité des besoins quotidiens en fer [1, 8]. L'ingestion de volumes moins importants peut difficilement être compensée par la consommation de produits carnés dans la mesure où 10 g de viande apportent, en termes de fer absorbé, l'équivalent de 40 mL de lait 2^e âge. Il est donc important de proscrire les laits 2^e âge contenant moins de 1 mg/100 mL de fer. En effet, chaque diminution de 0,1 mg/100 mL de fer imposerait d'ingérer 80 mL supplémentaires de lait 2^e âge pour couvrir la totalité des besoins en fer. Les volumes à ingérer deviendraient alors très difficiles à assurer, surtout pour les laits ayant une concentration en fer $\leq 0,8$ mg/100 mL. Sur le **tableau IV** figurent les laits 2^e âge contenant moins de 1 mg/100 mL de fer. Les 2/3 sont issus de l'agriculture biologique.

2. Contenu en fer des laits de croissance

Les laits de croissance contiennent en moyenne 1,2 mg/100 mL de fer [1]. Ainsi, pour couvrir la totalité des besoins quotidiens en fer après l'âge d'un an, 390 mL/j de lait de croissance sont nécessaires. Pour les enfants qui ingèrent un seul biberon de 250 mL par jour, 45 g/j de produits carnés doivent être consommés pour assurer l'ensemble des besoins en fer [1, 8]. Il est donc important de choisir un lait de croissance suffisamment riche en fer et proscrire ceux dont la concentration martiale est inférieure à 1,1 mg/100 mL. Ils sont énumérés sur le **tableau V**. Il est intéressant de noter que la quasi-totalité d'entre eux sont issus de l'agriculture biologique.

POINTS FORTS

- Les laits 1^{er} âge à prescrire doivent avoir conservé les lipides laitiers, contenir de l'ARA avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 et avoir une concentration en protéines $\geq 1,4$ g/100 mL.
- Les laits 2^e âge à prescrire doivent avoir conservé les lipides laitiers, contenir de l'ARA avec un rapport ARA/DHA ≥ 1 et avoir une concentration en fer ≥ 1 g/100 mL.
- Les laits de croissance à prescrire doivent avoir une concentration en fer $\geq 1,1$ g/100 mL et être aromatisés et/ou sucrés et/ou avoir conservé les lipides laitiers.

	Fer (mg/100 mL)
Biostime SN-2 Bio, Capricare 2, Guigoz Bio 2, Guigoz Optipro 2, Modilac Bio 2, Nutriben Innova 2, Picot 2	0,9
Baby Bio Caprea 2, Baby Bio Primea 2, Biostime SN-2 Bio Chèvre 2, Candia Baby 2, France Bébé Bio 2, Holle Bio 2, Junéo Chèvre 2, Nidal 2, Physiolac 2, Popote 2, Prémichèvre 2, Prémilait 2	0,8
Every Milk Bio 2, Nactalia 2, Picot 2, Picot Bio 2	0,7
Junéo 2	0,6

Tableau IV : Laits 2^e âge à proscrire car contenant moins de 1 mg/100 mL de fer.

	Fer (mg/100 mL)
Baby Bio Caprea 3, Baby Bio Optima 3, Baby Bio Priméa 3, Carrefour Baby Bio Croissance, France Lait 3, Physiolac Bio 3, Prémichèvre 3	1,0
Biostime SN-2 Bio Plus 3, Good Gout 3, Hipp 3 Combiotic, Hipp 3 Essentia, Holle 3 ^e âge A2 Bio, Holle Bio 4, Modilac Bio 3	0,9
Biostime SN-2 Bio Chèvre 3, France Bébé Bio 3, Junéo Chèvre 3, Lémiet 3 Bébé Gourmands, Physiolac 3, Prémilait 3	0,8
Every Milk 3 Bio, Nactalia 3, Picot Croissance Bio	0,7
Junéo 3, Holle Bio 3	0,6

Tableau V : Laits de croissance à proscrire car contenant moins de 1,1 mg/100 mL de fer.

■ Protéines

Les apports protéiques chez le nourrisson et le jeune enfant sont une source d'inquiétude pour les pédiatres lorsqu'ils sont excessifs. Une telle crainte n'est pourtant pas justifiée car aucun élément objectif ne permet d'affirmer qu'un excès de protéines puisse être délétère, ni sur le risque rénal, ni sur celui d'obésité [1]. Malheureusement, cette peur

illégitime a conduit beaucoup d'industriels à réduire le contenu protéique de leurs produits. Si une telle réduction n'entraîne aucune conséquence à partir de la diversification car cette dernière assure un apport en protéines suffisant, elle est susceptible de conduire à une carence protéique lorsque l'alimentation du nourrisson est exclusivement lactée. Il a été montré qu'une carence précoce en protéines pouvait être responsable d'un

Revue générale

ralentissement de la croissance staturale et surtout du périmètre crânien, et donc peut-être du cerveau [9].

Ainsi, paradoxalement, il faut préférer les laits 1^{er} âge les plus riches en protéines et exclure ceux qui en sont trop pauvres. En effet, les besoins en protéines sont de 10 g/j au cours des 6 premiers mois [10]. Avec un lait 1^{er} âge contenant seulement 1,2 g/100 mL de protéines (valeur minimale des laits 1^{er} âge du marché français), les besoins seront couverts seulement lorsque l'enfant sera en mesure d'ingérer 830 mL/j de lait, c'est-à-dire vers l'âge de 3 mois. Alors que pour une concentration de 1,5 g/100 mL (valeur maximale des laits 1^{er} âge du marché français), les apports recommandés en protéines sont assurés dès que le nourrisson boit 670 mL/j. On notera que le lait de mère contient en moyenne 1,1 mg/100 mL de protéines, mais son aminogramme (c'est-à-dire sa composition en acides aminés, notamment essentiels) est optimal, ce qui n'est pas le cas des protéines de lait de vache et de chèvre contenues dans les laits infantiles, sauf pour certains d'entre eux dont les fabricants cherchent à

optimiser la composition en acides aminés pour se rapprocher de celle du lait de mère. Il faut donc privilégier les laits 1^{er} âge contenant au moins 1,4 g/100 mL de protéines. Ils figurent sur le **tableau VI**.

Sucrage et aromatisation des laits de croissance

La présence de fer en quantité importante dans les laits de croissance engendre un goût métallique désagréable susceptible de compromettre leur poursuite prolongée lorsque le répertoire gustatif de l'enfant s'élargit et s'approche de celui de l'adulte. Le sucrage et l'aromatisation des laits de croissance permettent de masquer ce goût métallique et facilitent le maintien de la consommation du lait 3^e âge au-delà de l'âge de 3 ans, comme le recommande la Société française de pédiatrie [8]. Les laits de croissance aromatisés et/ou sucrés devront donc être privilégiés (**tableau VII**). S'ils l'étaient presque tous lors de leur création, la peur injustifiée mais malheureusement répandue du sucre, voire de l'aromatisation, ont conduit la majorité des indus-

triels à les faire disparaître, notamment le sucrage. Les rescapés sont peu nombreux (**tableau VII**). On notera aussi que le maintien d'une quantité significative de lipides laitiers atténue nettement le goût métallique des laits de croissance (cf. supra).

Autres nutriments

Les contenus des laits infantiles en calories, glucides, calcium, autres oligo-éléments et vitamines ne constituent pas des critères de choix importants.

Des nucléotides et de la taurine sont ajoutés dans certains laits infantiles en raison de leur présence dans le lait de mère à des concentrations plus importantes que celles présentes dans le lait de vache. Notons que leurs concentrations respectives dans le lait de mère sont proches de celles dans le lait de chèvre et donc des préparations infantiles qui en dérivent. Certaines études ont montré qu'ils participaient au développement neurologique, à la croissance pondérale et à la lutte contre les infections, mais d'autres n'ont pas retrouvé ces effets.

En accord avec la réglementation, de l'acide folique est ajouté dans les laits infantiles car les laits de vache et de chèvre n'en contiennent pas suffisamment. Sa concentration est ainsi en moyenne une fois et demie plus importante que celle dans le lait de mère. Bien qu'aucune carence en acide folique d'origine nutritionnelle n'ait été décrite, la marque Hipp a décidé d'enrichir ses laits en Métafolin, une forme métaboliquement active d'emblée ne nécessitant pas de conversion préalable de l'acide folique. En dehors d'un argument marketing pour ceux qui pourraient croire que cet ingrédient va prévenir les hypothétiques carences en folates, on ne saisit pas l'intérêt de cette démarche.

Enfin, sous la pression idéologique actuelle, la majorité des industriels ont ajouté une gamme bio à leur offre et les

	Protéines (g/100 mL)
France Bébé Bio 1, France Lait 1, Modilac Précision 1, Nidal 1	1,5
Holle Bio 1, Holle Chèvre 1, Junéo 1, Junéo Chèvre 1, Novalac 1, Novalac 1 Bio	1,4

Tableau VI : Laits 1^{er} âge contenant au moins 1,4 g/100 mL.

	Arôme	Goût sucré
Candia Baby Croissance Chocolat	cacao	oui
Candia Baby Croissance Vanille	vanille	non
Eveil Croissance Nature	vanille	non
Eveil Croissance sans lactose	vanille	non
Eveil Croissance Système Immunitaire	vanille	non
France Lait 3 (fer insuffisant)	vanille	non
Lémiel 3 Bébé Gourmand (fer insuffisant)	non	oui
Novalac 3 Croissance	vanille	non
Nutriben Innova	vanille	non
Physiolac 3 (fer insuffisant)	vanille	non

Tableau VII : Laits de croissance aromatisés et/ou sucrés à privilégier. Ceux dont le contenu en fer est insuffisant ne doivent pas être prescrits.

nouveaux venus du marché français sont exclusivement bio. Nous rappellerons tout d'abord que le cahier des charges des préparations infantiles impose des taux de pesticides de synthèse et de nitrates quasi-nuls, gommant ainsi cet éventuel avantage qui aurait pu être attribué aux produits issus de l'agriculture biologique. Notons d'ailleurs que la réglementation n'a pas les mêmes exigences avec les pesticides naturels utilisés en agriculture biologique, alors qu'ils sont aussi toxiques que ceux de synthèse. Nous avons aussi vu que les laits infantiles bio sont le plus souvent ceux qui ne répondaient pas aux critères précédemment mentionnés pour le choix du lait. Enfin, ils sont presque

toujours plus onéreux que leurs équivalents standards, cette particularité étant finalement la seule qui les caractérise de manière incontestable. Il me semble donc important de dissuader les familles qui succombent au marchéage intensif du bio en croyant donner un produit plus "sain" à leur enfant, alors que c'est souvent le contraire comme on vient de le voir.

■ Conclusion

Pour chaque catégorie de lait, les **tableaux VIII, IX et X** regroupent ceux qui possèdent au moins deux des critères précédemment sélectionnés. Les laits

bio sont mis en italiques et à la fin car ils sont plus onéreux et sans valeur ajoutée, leur prescription n'est donc pas justifiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOUNIAN P, JAVALET M. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Collection Pédiatrie au quotidien, 4^e édition. Elsevier Masson. 2024.
2. GUESNET P, ANTOINE JM, ROCHETTE DE LEMPEDES JB *et al*. Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 1993;47:700-710.
3. BEAUFRÈRE B, BRESSON JL, BRIEND A *et al*. Nourrissons, enfants, adolescents. In: Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, Lavoisier Tec et Doc, 2001 : 255-291.
4. Journal officiel de l'Union européenne | L 25/1. Règlement délégué (ue) 2016/127 de la commission du 25 septembre 2015.
5. KOLETZKO B, BERGMANN K, BRENNAN JT *et al*. Choices for adding long-chain polyunsaturated fatty acids to infant formula. A position paper of the European Academy of Pediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr*, 2020;111:10-16.
6. TOUNIAN P, BELLAÏCHE M, LEGRAND P. ARA or no ARA in infant formulae, that is the question. *Arch Pédiatr*, 2021;28:69-74.
7. European food safety authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*, 2013;11:3408.
8. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. Pour le groupe de travail sur le fer de la Société Française de Pédiatrie. Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S23-5S31.
9. PUTET G, LABAUNE JM, MACE K *et al*. Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr*, 2016;115:271-284.
10. European food safety authority (EFSA). Dietary reference values for nutrients: Summary report. 2017.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Danone/Blédina/Nutricia, DMS, Materna/Vitagermine, Mead-Johnson, Nestlé/Guigoz, Novalac/Ménarini, Sodilac.

	Lipides laitiers ou huile de palme	ARA/DHA ≥ 1	Protéines ≥ 1,4 mg/100 mL
Capricare 1	oui	oui	non (1,3)
Nidal 1	non	oui	oui
Picot 1	oui	oui	non (1,3)
<i>Biostime SN-2 Bio Chèvre 1</i>	oui	oui	non (1,3)
<i>Holle Bio 1</i>	non	oui	oui

Tableau VIII : Laits 1^{er} âge possédant au moins deux des critères retenus. Ceux sans ARA ou ayant un rapport ARA/DHA < 1 ont été systématiquement exclus compte tenu de l'importance de ce critère.

	Lipides laitiers ou huile de palme	ARA/DHA ≥ 1	Fer ≥ 1 mg/100 mL
Capricare 2	oui	oui	non (0,9)
Guigoz Ultima 2	non	oui	oui
<i>Holle A2 Bio</i>	non	oui	oui

Tableau IX : Laits 2^e âge possédant au moins deux des critères retenus. Les laits 2^e âge ayant moins de 0,9 mg/100 mL de fer ont été exclus en raison de l'importance de ce critère.

	Aromatisé ou sucré ou conservation des lipides laitiers	Fer ≥ 1,1 mg/100 mL
Candia Baby Croissance Chocolat	oui	oui
Candia Baby Croissance Vanille	oui	oui
Capricare 3	oui	oui
Éveil Croissance Nature	oui	oui
Éveil Croissance sans lactose	oui	oui
Éveil Croissance Système Immunitaire	oui	oui
Novalac 3 Croissance	oui	oui
Nutriben Innova	oui	oui

Tableau X : Laits de croissance possédant au moins deux des critères retenus.

■ Revues générales

Vaccin contre la dengue : pourquoi et pour qui ? Une stratégie vaccinale encore à définir

RÉSUMÉ : La dengue est un fardeau mondial, sanitaire et économique. En effet, quoique majoritairement asymptomatique, elle peut cependant être particulièrement sévère, voire mortelle, et concerne près de la moitié de l'humanité. Du fait des voyages internationaux (extension géographique du vecteur et circulation de personnes virémiques), des changements climatiques et des difficultés sanitaires à la suite de l'épidémie de COVID-19, ce fardeau s'étend à des régions jusqu'alors épargnées. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement spécifique. Deux vaccins ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). Leur place dans la stratégie de lutte contre la dengue reste encore à définir.



A. MALLARD¹, S. BALAGUETTE²

¹ Fondation Santé Service, LEVALLOIS-PERRET.

² Service de Pédiatrie médico-chirurgicale.
CHU de Guadeloupe, POINTE-À-PITRE.

Les arboviroses sont des affections transmises par des arthropodes hématophages (“*arthropod borne viruses*”), des animaux invertébrés dont le corps est constitué de segments articulés (moustiques, tiques, mouches, etc.) [1]. La dengue, endémique des régions tropicales et subtropicales, est l'arbovirose la plus répandue sur la planète [2].

La dengue, souvent asymptomatique mais pouvant être sévère

La dengue est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas selon les épidémies. Pour les personnes infectées qui présentent des symptômes, l'incubation de la maladie est courte : elle dure en moyenne 4 à 7 jours (mais peut aller de 3 à 14 jours). Si l'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours, la **dengue sévère** peut survenir dans moins de 5 % à 1 % des cas symptomatiques (OMS, 2009). Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut conduire à un choc

et des hémorragies avec mise en jeu du pronostic vital [3].

Quand il y a des symptômes, le début est brutal avec une fièvre souvent accompagnée de frissons, de maux de tête, de douleur rétro-orbitaire, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires. Il y a parfois une éruption cutanée vers le 5^e jour des symptômes. L'évolution se fait en trois phases : fébrile, critique et de guérison. La phase critique survient entre le 3^e et le 7^e jour, au moment de la défervescence. Les signes d'alerte (augmentation de l'hématocrite avec diminution concomitante des plaquettes, douleur abdominale, léthargie, vomissement, hépatomégalie, ascite, épanchement pleural et méléna) surviennent après 2 à 7 jours et le retour à la normale de la température (défervescence thermique). La vigilance clinique doit donc être maximale autour du 4^e jour [3, 4].

Les principaux facteurs prédictifs d'une dengue sévère sont le fait d'être un enfant, que cette infection par la dengue soit dite “secondaire”, c'est-à-dire



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 4^e PODCAP de cette nouvelle saison



Les troubles du spectre autistique

Pr D. DA FONSECA

Aix Marseille Université, Assistance Publique des Hôpitaux de MARSEILLE.

L'objectif de ce podcast est de sensibiliser les pédiatres aux troubles du spectre autistique (TSA). Le Pr David Da Fonseca, pédopsychiatre, y explique les signes d'alerte pour identifier de manière précoce l'autisme typique et le fonctionnement TSA sans déficience souvent plus difficile à diagnostiquer. Il aborde également les problématiques du diagnostic différentiel, notamment avec les hauts potentiels

intellectuels (HPI), et souligne l'importance d'un accompagnement adapté. Enfin, il partage des conseils pratiques pour les médecins, pédiatres et familles concernant la prise en charge et les réseaux d'aide disponibles.

RÉCEMMENT PARUS

Allergies alimentaires de l'enfant : comment ne rien oublier lors de l'entrée en collectivité ?



Dr J. COTTET

Allergologue à Chartres, Vice-président de la Société Française d'Allergologie, Vice-président du groupe de travail Immunothérapie de la Société Française d'Allergologie.

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



Revue générale

qu'elle fasse suite une réinfection par un autre stéréotype de la dengue, qu'il y ait présence de comorbidités préexistantes (diabète, maladie rénale) et qu'il y ait présence de signes d'alerte [4].

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement antiviral spécifique de la dengue. Le traitement est symptomatique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide acétylsalicylique ne sont pas recommandés [3, 5].

La dengue : un fardeau mondial et en progression

Durant les deux dernières décennies, le nombre de cas de dengue signalés dans le monde a été multiplié par dix, passant de 500 000 à 5,2 millions, avec des cas signalés dans 129 pays. Elle concerne essentiellement les régions tropicales

et subtropicales (Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est, Méditerranée orientale et Pacifique occidental) avec près de 80 % de ces cas dans la région des Amériques (**fig. 1**).

Après un léger recul entre 2020 et 2022 en raison de la pandémie de COVID-19 et d'une baisse du taux de déclaration, l'année 2023 a vu une augmentation significative du nombre de cas déclarés et de l'ampleur des épidémies, un grand nombre de ces épidémies survenant de façon simultanée à travers le monde, et le virus de la dengue se propageant dans des régions jusque-là épargnées par la maladie (**fig. 1**). À noter que beaucoup d'infections sont asymptomatiques et que la déclaration n'est pas obligatoire dans de nombreux pays. En France, la dengue est une maladie à déclaration obligatoire (document de notification disponible sur le site de Santé Publique France) [2, 6].

Depuis le début des années 2000, les Antilles françaises et la Guyane sont devenues une zone d'hyperendémie de la dengue : circulation simultanée des quatre sérotypes (DENV-1, DENV 2, DENV 3 et DENV 4). Dans ces régions, les épidémies sont régulières et de grande ampleur, avec la survenue de formes sévères et de décès [7]. En Guyane, en 2024, "Vaval" (personnage emblématique du carnaval guyanais) a été déclaré décédé de dengue hémorragique (**fig. 2**).

Parallèlement, de mai à novembre 2022, 217 cas de dengue importée ont été notifiés en France métropolitaine et 65 cas autochtones dont certains dans des départements jusque-là épargnés, ce qui est supérieur aux 48 cas autochtones signalés sur la période de 2010 à 2021 [8].

Les voyages internationaux, les regroupements comme les événements sportifs

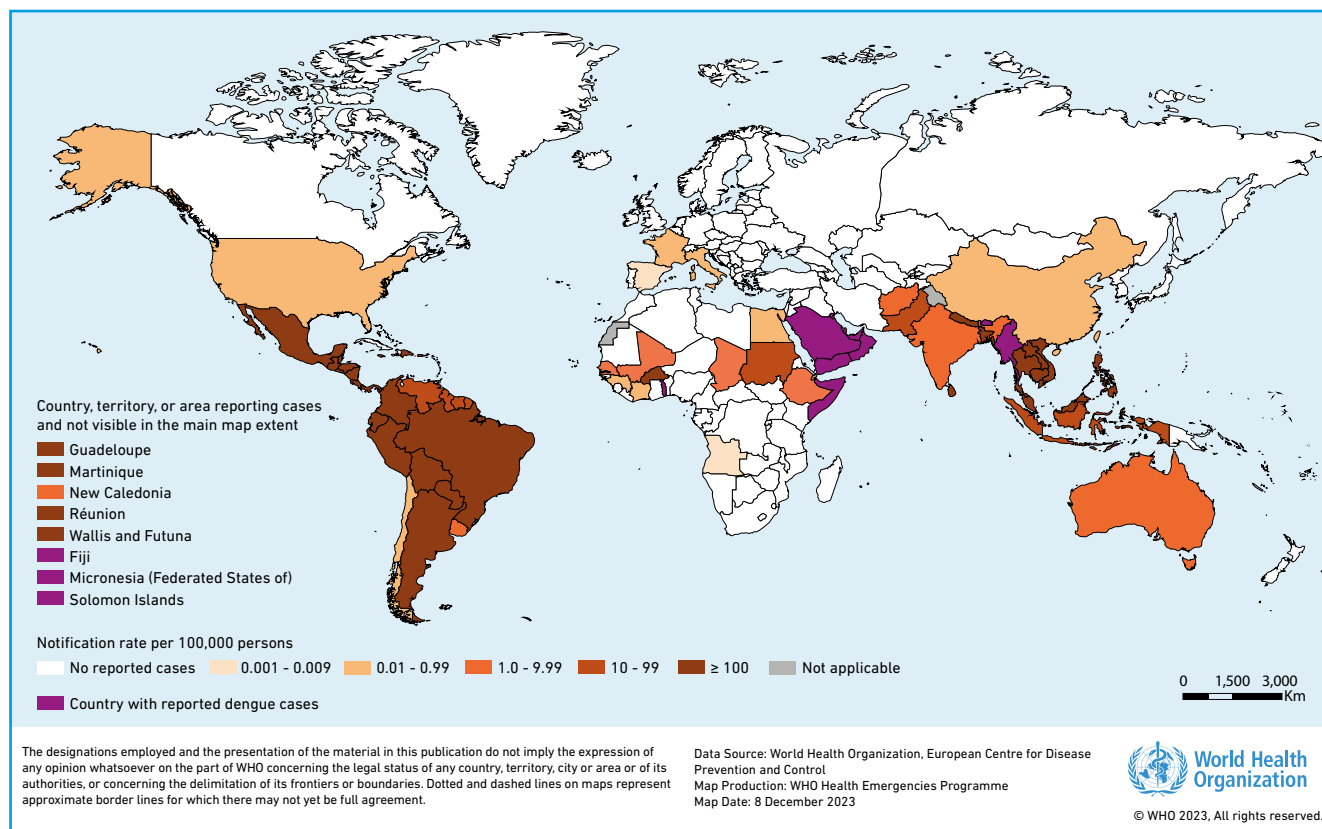


Fig. 1 : Pays/territoires/zones signalant des cas de dengue autochtone (novembre 2022-novembre 2023).



Fig. 2 : Bulletin de santé du Roi Vaval.

peuvent contribuer à l'extension des arboviroses [9]. Les Jeux olympiques de 2024 seront peut-être une nouvelle occasion d'extension de la dengue.

Un vecteur performant, adaptable et voyageur

Tout comme le virus voyage avec les personnes infectées, le vecteur de la dengue, la femelle du moustique du genre *Aedes*, voyage également.

Aedes est adapté aux environnements urbains et suburbains, au contraire du moustique *Anopheles*, vecteur du paludisme. En effet, le moustique *Aedes* se reproduit préférentiellement à proximité de l'hôte dont elle se nourrit tandis que l'anophèle ne le peut pas. Tout récipient contenant de l'eau stagnante (canettes, pots de fleurs, etc.) peut suffire. Le moustique qui transmet la dengue naît dans l'environnement proche de l'hôte.

L'activité de *Aedes* est diurne (pic d'activité de l'*Aedes* au petit matin et au crépuscule). Par ailleurs, la femelle *Aedes* (qui est la seule à faire des repas de sang) fait de multiples repas, ce qui accroît le risque de transmission d'arboviroses en cas de conditions de promiscuité. En

POINTS FORTS

- Un fardeau mondial, sanitaire et économique, en augmentation.
- Une recherche vaccinale complexe.
- À l'heure actuelle, deux vaccins ont une AMM. Leur place dans la lutte contre la dengue est encore à définir.

France métropolitaine, le vecteur est actif de mai à novembre. Il a la capacité d'hiberner en hiver [8, 10].

La prévention de ces arboviroses fait donc appel à la lutte vectorielle : destruction des gîtes larvaires (efficace contre les *Aedes*), lâchage de mâles stériles (les moustiques *Aedes* et *Anopheles* sont monoandres) [11]. Les mesures de protection personnelles (moustiquaires, port de vêtements longs, répulsifs insecticides, à partir de l'âge de 6 mois pour certains produits, avec un nombre limité d'application) sont parfois difficiles à mettre en pratique [12, 13].

Les évolutions du climat, la désorganisation récente de certains systèmes de santé publique par la pandémie à virus COVID-19 compliquent la lutte vectorielle [14]. Par ailleurs, les moustiques développent des résistances aux insecticides [15].

Une recherche vaccinale complexe

Le virus de la dengue appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Il existe, comme nous l'avons signifié précédemment, **quatre sérotypes** du virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4) avec des génotypes différents, ayant trois protéines structurales (capside membrane, enveloppe) et sept protéines non structurales (dont NS1). C'est un virus à acide ribo nucléique (ARN) monocaténaire. Les anticorps induits par un sérotype confèrent une immunité à

vie (immunité homotypique). Il existe une possible immunité croisée (immunité hétérotypique) mais elle est partielle et disparaît avec le temps [16, 17]. La première infection est désignée par le terme de dengue primaire et la suivante de dengue secondaire [16].

Plusieurs pistes vaccinales ont été explorées. Cependant, selon la théorie des anticorps facilitants (*Antibody Dependent Enhancement* ou ADE) une immunopotentialisation peut se produire lors d'infections secondaires ; cette hypothèse a orienté la recherche vers un vaccin tétravalent mais d'autres candidats (vaccins inertes, recombinants, mono ou plurivalents...) sont en phase préclinique ou clinique [17, 18].

Le réservoir principal du virus est l'être humain. Il n'y a pas de modèle animal complètement valide. En effet, les primates non humains peuvent avoir une réplication virale et développer une réponse immunitaire mais ne développent pas la maladie clinique. Certains modèles de souris immunodéficientes ou humanisées peuvent développer une maladie clinique. Cela complique la recherche vaccinale [14, 19].

■ Vaccins disponibles

Le Dengvaxia, vecteur dont la colonne vertébrale est un virus vaccinal amaril qui exprime des protéines d'enveloppe des virus de la dengue de types 1, 2, 3 et 4, est un vaccin vivant atténué donc contre-indiqué en cas d'immunodépression.

Revue générale

À la suite de l'autorisation de l'AMM du vaccin Dengvaxia délivrée par la Commission européenne en décembre 2018, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié deux avis sur son utilisation. Ce vaccin n'est pas recommandé pour les voyageurs d'une zone non endémique vers une zone endémique. Il n'est pas recommandé pour les personnes qui vivent et se rendent à La Réunion et à Mayotte. Pour les personnes qui vivent en Guadeloupe, en Martinique ou en Guyane, la vaccination n'est pas recommandée mais peut toutefois être proposée à celles apportant une preuve documentée d'une infection antérieure confirmée virologiquement. En effet, les personnes vaccinées séro-négatives présentent un risque accru de dengue sévère et d'hospitalisation supérieur aux personnes non vaccinées [20, 21]. Dengvaxia, administré en trois doses espacées de 6 mois, est donc réservé à des personnes bien spécifiques : âgées de 9 à 45 ans, précédemment infectées par le virus et vivant en zone endémique [20].

Cependant, il existe une réactivité croisée des tests diagnostiques pour d'autres *flavivirus* (Zika, le virus *West Nile*, les virus de l'encéphalite à tiques, de l'encéphalite japonaise ou de la fièvre jaune). Ainsi, une personne infectée par un autre *flavivirus* peut avoir, par la suite, une sérologie positive pour la dengue [22].

Le vaccin Qdenga a pour colonne vertébrale un virus DEN-2 atténué avec des souches recombinantes exprimant des protéines de surface de DEN-1, DEN-3 et DEN-4. Il en est attendu une meilleure stimulation de l'immunité humorale et cellulaire. Il a obtenu une AMM en décembre 2022, pour la prévention de la dengue chez les personnes de plus de 4 ans, quel que soit leur statut sérologique, avec un schéma d'administration de deux doses sous-cutanées à 3 mois d'intervalle. La HAS prévoit de publier ses recommandations en juin 2024 quant à la stratégie vaccinale contre la dengue, après évaluation des critères d'efficacité, d'immunogénicité, de sécurité et d'acceptabilité [20].

D'une manière générale, il est attendu d'un vaccin qu'il confère une immunité à vie, qu'il soit sécuritaire pour les personnes vaccinées et la communauté, qu'il soit économique à produire et enfin, qu'il puisse être administré en une ou deux doses [23].

BIBLIOGRAPHIE

- GO YY, BALASURIYA UBR, LEE CK. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*, 2014;3: 58-77.
- Organisation mondiale de la Santé (21 décembre 2023). Bulletin d'information sur les flambées épidémiques, dengue — situation mondiale : <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- TSHETEN T, CLEMENTS ACA, GRAY DJ *et al*. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*, 2021;10:123.
- HARAPAN H, MICHIE A, SASMONO RT *et al*. Dengue: a minireview. *Viruses*, 2020; 12:829.
- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
- BRATHWAITE DICK O, SAN MARTÍN JL, MONTOYA RH *et al*. The history of dengue outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*, 2012;87:584-593.
- COCHET A, CALBA C, JOURDAIN F *et al*. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill*, 2022;27:2200818.
- Pan American Health Organization. Dengue mortality rate for countries and territories of the Americas, 1990–2017. 2018. Available from: <http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/253-dengue-mortalidad-tasa-en.html?showall=&start=2>.
- LACOUR G, CHANAUD L, L'AMBERT G *et al*. Seasonal synchronization of diapause phases in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *PLoS One*, 2015;10:e0145311.
- SHAW WR, ATTARDO GM, AKSOY S *et al*. A comparative analysis of reproductive biology of insect vectors of human disease. *Curr Opin Insect Sci*, 2015;10:142-148.
- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
- <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionnels>
- RAHMAT ZS, SADIQ M, VOHRA LI *et al*. The impact of COVID-19 followed by extreme flooding on vector borne diseases in Pakistan: A mini narrative review. *New Microbes New Infect*, 2023;51:101075.
- AUTERI M, LA RUSSA F, BLANDA V *et al*. Insecticide resistance associated with kdr mutations in *Aedes albopictus*: An update on worldwide evidences. *Biomed Res Int*, 2018;2018:3098575.
- ROY SK, BHATTACHARJEE S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*, 2021;67: 687-702.
- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912616/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-oultre-mer-mayotte-et-territoires-francais-d-amerique
- KARIYAWASAM R, LACHMAN M, MANSURI S *et al*. A dengue vaccine whirlwind update. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2023;10.
- ZOMPI S, HARRIS E. Animal models of dengue virus infection. *Viruses*, 2012;4:62-82.
- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461308/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-dengue-note-de-cadrage
- SRIDHAR S, LUEDTKE A, LANGEVIN E *et al*. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*, 2018;379:327-340.
- MULLER DA, DEPELSENAIRE AC, YOUNG PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*, 2017;215:S89-S95.
- WSPID Workshop: Pediatric Dengue Vaccination Dialogues. 2024 Mar 19.

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

■ Revues générales

Sevrage d'une corticothérapie prolongée : le risque d'insuffisance surrénalienne n'est-il pas sous-estimé ?

RÉSUMÉ : Les glucocorticoïdes sont largement utilisés en pédiatrie et leur utilisation prolongée à des doses supra-physiologiques exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. À l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, le risque est l'insuffisance surrénalienne et la décompensation aiguë lors de l'exposition à un stress. Cet événement est rare mais engage le pronostic vital. Le dépistage peut s'effectuer par le dosage du cortisol et de l'ACTH le matin à 8 h, plus ou moins associé à un test de stimulation au synacthène. Il est difficile de prédire le risque d'insuffisance surrénalienne, qui dépend de la susceptibilité individuelle du patient et du glucocorticoïde utilisé. Il est nécessaire d'éduquer le patient à ce risque et à la conduite à tenir en cas de stress.



A. PERRIÈRE
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Amand-Trousseau, PARIS.

Les glucocorticoïdes sont un traitement incontournable dans la prise en charge de nombreuses pathologies et sont largement utilisés en pédiatrie. L'insuffisance post-corticothérapie reste rare mais constitue la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne [1, 2]. L'incidence réelle reste difficile à estimer, avec encore aujourd'hui un sous-diagnostic, mais aussi un défaut probable de déclaration des événements [1]. Il existe un débat de fond sur la pertinence clinique de rechercher cet événement rare mais qui pourtant engage le pronostic vital [2].

Dans la littérature, peu d'études sont spécifiques à l'enfant et sont principalement rétrospectives ; elles rapportent des prises en charge différentes selon les centres et sans consensus sur le protocole de décroissance d'une corticothérapie prolongée ou sur le dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie [3].

■ Physiologie de l'axe corticotrope et effets des glucocorticoïdes

La sécrétion du cortisol est réalisée par la zone fasciculée du cortex surrénalien, sous la stimulation de la corticotrophine (ACTH) hypophysaire, elle-même régulée par la corticotrophine-releasing hormone (CRH) hypothalamique. Le cortisol exerce à son tour un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et de CRH (**fig. 1**). La sécrétion physiologique du cortisol est de 6 mg/m²/jour, selon un cycle nyctéméral qui permet le réveil et l'endormissement : le pic se situe entre 4 et 8 heures du matin et le nadir vers 23 heures. En cas de stimulation par un stress, la CRH va augmenter la sécrétion d'ACTH et de cortisol, proportionnellement à l'intensité de ce stress.

Les glucocorticoïdes exercent une action identique à celle du cortisol et les effets pharmacologiques recherchés sont

Revue générale

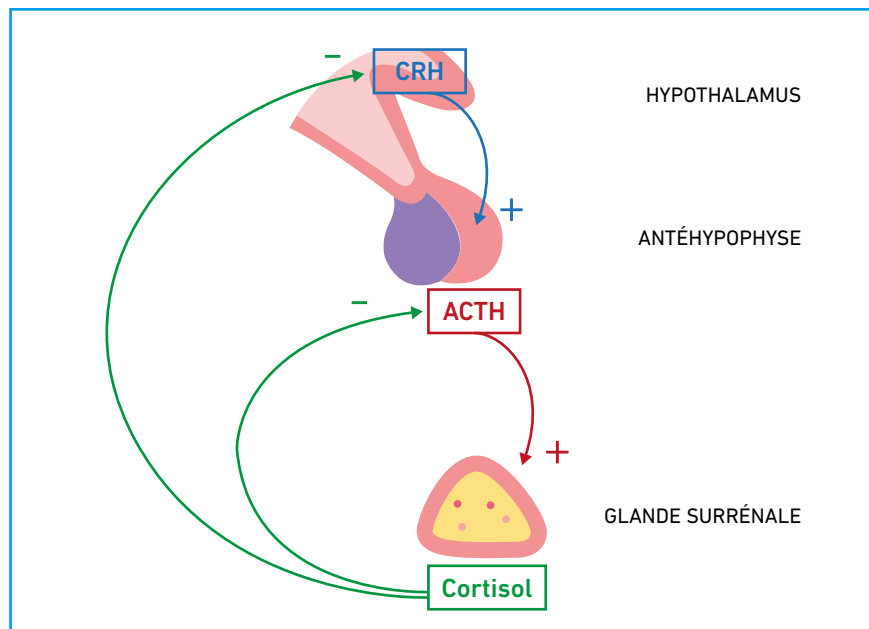


Fig. 1 : Axe corticotrope.

principalement anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. L'utilisation prolongée de doses supra-physiologiques (c'est-à-dire $> 3 \text{ mg/m}^2$ d'équivalent prednisone) va conduire à un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et de CRH, et ainsi diminuer la sécrétion de cortisol endogène par les glandes surrénales, ce qui induit à terme une hypoplasie, voire une atrophie de la glande surrénale.

Risques lors de l'arrêt d'une corticothérapie prolongée

L'arrêt d'une corticothérapie prolongée présente trois risques : le syndrome de sevrage, la réactivation de la pathologie sous-jacente (c'est-à-dire l'indication de la corticothérapie) et l'insuffisance surrénalienne [1]. Le syndrome de sevrage correspond à une dépendance aux doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes, dont les principales manifestations sont : l'anorexie, les myalgies, les nausées et vomissements et les céphalées. Dans l'insuffisance surrénalienne, les symptômes possibles sont : un trouble de la croissance, l'anorexie, les nausées

et vomissements, un malaise, l'asthénie, les douleurs abdominales, les myalgies ou arthralgies [4]. Ainsi, la clinique de l'insuffisance surrénalienne ressemble à celle du syndrome de sevrage et tous ces symptômes peuvent également être attribués à une récurrence de la pathologie sous-jacente. Ces présentations cliniques non spécifiques rendent le diagnostic difficile et expliquent les nombreux retards de diagnostics observés pour l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie [3-5]. La prévalence est très variable selon les études, de 7 % dans une cohorte pédiatrique à 65 % dans certaines études et reste, le plus souvent, infraclinique [5-9].

À l'arrêt de la corticothérapie, l'axe corticotrope va progressivement récupérer avec d'abord une augmentation de la sécrétion de l'ACTH puis de celle du cortisol et enfin une reprise du cycle nyctéméral de sécrétion du cortisol. Cette phase de récupération de la fonction corticotrope est lente, de 6 mois jusqu'à 2 ou 3 ans selon les études [4, 5, 9] ; et il n'existe pas de facteurs prédictifs concernant sa durée. Le principal enjeu correspond à l'impossibilité pour l'orga-

nisme de répondre à un stress et donc de présenter une insuffisance surrénalienne aiguë, qui doit être évoquée devant : des nausées et vomissements, une altération de l'état général sévère, une hypotension artérielle, une hypoglycémie et/ou une convulsion, ou un état de choc. Un retard de prise en charge peut conduire au décès. Il faut donc systématiquement l'évoquer chez un patient recevant ou ayant reçu une corticothérapie prolongée et introduire un traitement rapide par hémisuccinate d'hydrocortisone dès la suspicion diagnostique [2, 10]. Les principaux facteurs favorisants rapportés sont : l'infection, la maladie aiguë, la chirurgie, le traumatisme physique et l'arrêt brutal d'une corticothérapie [1, 2]. La prévalence d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible, estimée dans certaines études à 6 à 8 % de patients par an, mais pourrait être sous-estimée, par défaut de diagnostic ou défaut de déclaration [2, 3, 6]. Elle constitue cependant un surrisque de morbidité et de mortalité [4].

Dépistage de l'insuffisance surrénalienne

La fonction corticotrope peut s'évaluer grâce au dosage du cortisol de base, le matin à jeun entre 7 et 8 heures, idéalement 24 h après la dernière prise de glucocorticoïdes. Il est cependant difficile à interpréter en cas d'altération du cycle nyctéméral, ce qui peut s'observer, par exemple, chez les grands adolescents [4]. Il est également possible de dépister une insuffisance surrénalienne par la réalisation d'un test dynamique : soit par hypoglycémie insulinique, qui reste le *gold-standard* mais en pratique très peu utilisée en pédiatrie, soit par le test au synacthène 1 µg, le plus utilisé car simple et sans effets indésirables graves [3, 10, 11].

Les enjeux du dépistage sont multiples, notamment la difficulté d'établir un seuil, qui dépend de la technique de dosage utilisée [4, 12, 13]. Le seuil

souvent admis dans la littérature de 500 nmol/L ou 181 ng/mL a été obtenu selon une méthode immunologique de dosage ; or, une partie des laboratoires utilise maintenant le dosage par spectrométrie de masse, ce qui s'accompagne de nouveaux seuils : par exemple, pour le test au synacthène un dosage du cortisol à T30 à 412 nmol/L soit 149 ng/mL et à T60 à 485 nmol/L soit 175,8 ng/mL [9, 12, 13]. Un autre enjeu du dépistage est le délai de réalisation des dosages, pour lequel il n'existe pas de recommandation validée, mais il est conseillé de répéter ces dosages dans le temps [3].

En pratique, un dosage de cortisol de base associé à un dosage du taux d'ACTH est recommandé en première intention et, en fonction, il est discuté de réaliser un test au synacthène [2, 10, 11]. Le taux de cortisol de base prédit une fonction normale s'il est élevé et corrélé à la réponse au test au synacthène [4, 11].

Facteurs influençant le risque d'insuffisance surrénale post-corticothérapie

Il est difficile de prédire le risque, pour un patient, de présenter une insuffisance surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée [3, 9]. Certains facteurs sont cependant connus pour influencer ce risque et concernent à la fois la susceptibilité individuelle du patient, et les spécificités de son traitement par glucocorticoïde [3, 9]. Parmi les facteurs en lien avec le traitement, on retrouve notamment : le type de glucocorticoïde utilisé, la dose, la durée de traitement, la voie d'administration et le schéma d'administration [1, 14, 15]. Il est important de rappeler que toutes les voies d'administration peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne, y compris la voie locale [1, 5]. La voie orale est cependant plus impliquée : une méta-analyse a évalué le risque selon la voie d'administration : une insuffisance surrénalienne était retrouvée dans 48,7 % des cas si corticothérapie orale, 7,8 % en cas

POINTS FORTS

- L'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie existe et doit être dépistée pour prévenir le risque d'une décompensation aiguë, qui est faible mais présent et surtout évitable.
- L'exposition au stress est, quant à elle, fréquente et impossible à prédire. L'insuffisance surrénalienne aiguë engage le pronostic vital et doit être évoquée chez le patient ayant reçu une corticothérapie prolongée.
- L'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie impacte également la qualité de vie et la croissance et doit donc être prise en charge, au même titre que la pathologie sous-jacente.

de corticothérapie inhalée et 4,2-4,7 % si corticothérapie topique ou intranasale [9]. L'association de plusieurs voies d'administration (orale et inhalée notamment) est à rechercher systématiquement car elle pourrait augmenter ce risque [6, 10]. Dans le cas de la corticothérapie inhalée, le dispositif d'administration influence ce risque car l'absorption systémique sera différente en fonction du mode de délivrance du glucocorticoïde (inhalateur vs nébulisation) [10, 14]. Le schéma d'administration est également important, surtout si une dose est prise le soir, affectant le cycle nyctéméral [1, 10]. L'adjonction d'un traitement qui potentialise les effets des glucocorticoïdes (par exemple les antirétroviraux ou les antifongiques) a déjà été rapportée dans des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë post-corticothérapie [4]. L'existence d'une susceptibilité différente à l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie explique en grande partie la difficulté à prédire le risque lors de l'arrêt de la corticothérapie ; certaines études ont recherché des variants génétiques permettant d'identifier les patients les plus à risque [4, 5, 7].

Une étude propose ainsi une classification en fonction du niveau de risque et définit : un très haut risque en cas d'antécédent d'insuffisance surrénalienne aiguë ou aspect cushingoïde ; un haut

risque en cas de corticothérapie $> 3 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 1 mois si orale, 12 mois si inhalée ou de signes cliniques évocateurs ; un risque modéré si corticothérapie $> 3 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pendant 2 à 4 semaines si orale ou 6 à 12 mois si inhalée [1]. Les recommandations françaises s'accordent également sur le seuil de $3 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, avec une durée de 3 semaines [2].

Conduite à tenir lors de l'arrêt d'une corticothérapie prolongée

Il n'existe actuellement pas de consensus sur l'arrêt d'une corticothérapie prolongée et de nombreux protocoles différents selon les centres [4]. Néanmoins, l'arrêt brutal est déconseillé et la décroissance progressive de la corticothérapie généralement admise. Elle permettrait à la fois de prévenir le syndrome de sevrage, de diminuer le risque de réactivation de la pathologie sous-jacente, mais surtout de faciliter la récupération de la fonction sécrétoire de la glande surrénale. Les modalités de cette décroissance (durée, paliers, etc.) ne sont pas évaluées et ne permettent pas des recommandations avec un niveau de preuve suffisant [4].

À l'issue de cette décroissance, il est possible de réaliser un dosage du cortisol à 8 h et, en fonction, d'instaurer un

Revue générale

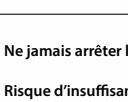
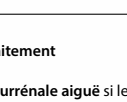
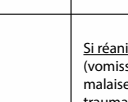
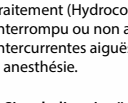
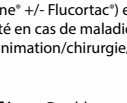
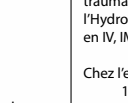
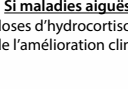
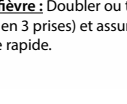
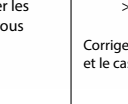
PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ		  	
Mme/M.	Tél	maladies rares	
Médecin traitant	Tél	CARTE D'URGENCE	
Spécialiste traitant	Tél	Emergency card	
Suivi(e) par le centre de	Tél	Insuffisance surrénale (Pédiatrie)	
  		Nom :	
  		Prénom :	
  		Date de naissance :	
  		 Risque d'insuffisance surrénale aiguë	
• Ne jamais arrêter le traitement		Si réanimation/chirurgie/anesthésie ou signes de gravité	
• Risque d'insuffisance surrénale aiguë si le traitement (Hydrocortisone* +/- Flucortac*) est interrompu ou non adapté en cas de maladies intercurrentes aiguës/réanimation/chirurgie/anesthésie.		(vomissements et/ou diarrhées répétés, déshydratation, malaise, troubles de la conscience et/ou de l'hémodynamique, traumatisme sévère) : injectez immédiatement de l'Hydrocortisone Upjohn® (hémisuccinate d'hydrocortisone) en IV, IM ou sous cutané	
• Si maladies aiguës ou fièvre : Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone (en 3 prises) et assurez-vous de l'amélioration clinique rapide.		Chez l'enfant : < 1 an : 25 mg 1 à 6 ans : 50 mg > 6 ans, adolescent : 100 mg	
		Corriger l'hémodynamique, les troubles hydro-électrolytiques et le cas échéant l'hypoglycémie.	

Fig. 2 : Carte d'urgence insuffisance surrénale (pédiatrie).

traitement substitutif quotidien ou bien uniquement en cas de stress, ou encore de réaliser un test dynamique [3, 10, 12]. Les recommandations françaises proposent un traitement substitutif quotidien si la durée de la corticothérapie est supérieure à 3 semaines chez l'adulte [2]. Il s'agit de l'hydrocortisone en deux à trois prises par jour, avec la dose la plus importante le matin afin de mimer le pic de sécrétion physiologique [4]. Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, le poids, la taille et l'absence de symptôme évocateur d'insuffisance surrénalienne [3]. Un protocole en cas de stress, c'est-à-dire une substitution plus importante pour faire face au stress, doit également être mis en place [1, 2]. La définition du stress n'est pas toujours consensuelle, mais il est généralement admis qu'un protocole en cas de stress est nécessaire en cas d'infection, de chirurgie ou encore de traumatisme [1, 2, 4].

L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille sur la possibilité de survenue d'une insuffisance surrénalienne, ses symptômes et la conduite à tenir, est indispensable [2, 3]. En cas d'insuffisance surrénalienne biologiquement

prouvée, il est recommandé de remettre au patient une carte d'urgence (fig. 2) [2, 3, 5, 12]. Il est également important de former les professionnels de santé et de les sensibiliser à évoquer l'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient recevant ou ayant reçu une corticothérapie prolongée [4].

BIBLIOGRAPHIE

- PRETE A, BANCOS I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*, 2021;374:n1380.
- REZNIK Y, BARAT P, BERTHERAT J *et al.* SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*, 2018;79:1-22.
- BORRESEN SW, KLOSE M, GLINTBORG D *et al.* Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022;107:2065-2076.
- AHMET A, MOKASHI A, GOLDBLOOM EB *et al.* Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatr Open*, 2019;3:e000569.
- DINSEN S, BASLUND B, KLOSE M *et al.* Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*, 2013;24:714-720.

- MEBRAHTU TF, MORGAN AW, KEELEY A *et al.* Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104:3757-3767.
- HAWCUTT DB, FRANCIS B, CARR DF *et al.* Susceptibility to corticosteroid-induced adrenal suppression: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*, 2018;6:442-450.
- ABU BAKAR K, KHALIL K, LIM YN *et al.* Adrenal Insufficiency in Children With Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Front Pediatr*, 2020;8:164.
- BROERSEN LHA, PEREIRA AM, JØRGENSEN JOL *et al.* Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:2171-2180.
- ALLEN DB. Inhaled corticosteroids and endocrine effects in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020;49:651-665.
- LAULHÉ M, DUMAINE C, CHEVENNE D *et al.* Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children: Morning cortisol values to avoid LDSST. *Front Pediatr*, 2022;10:981765.
- KUMAR R, WASSIF WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol*, 2022;75:435-442.
- UELAND GÅ, METHLIE P, ØKSNES M *et al.* The short cosyntropin test revisited: new normal reference range using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1696-1703.
- TODD G, ACERINI C, ROSS-RUSSELL R *et al.* Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*, 2002;87:457-461.
- PARAGLIOLA RM, PAPI G, PONTECORVI A *et al.* Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*, 2017;18:2201.

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

■ Revues générales

Prévention primaire de l'APLV : que peut-on proposer en 2024 ?

RÉSUMÉ : La prévention des allergies aux protéines du lait de vache (APLV), IgE médiées, sévères et persistantes, à risque anaphylactique élevé et potentiellement létales, est un enjeu pour tout pédiatre, tant leur prise en charge est difficile, et le retentissement majeur sur la qualité de vie. Dans cet article, à la lumière des études existantes, les moyens de prévention possibles sont analysés. L'allaitement maternel protège-t-il de l'APLV ? Sur quels arguments reposent la recommandation de prévention en cas d'allaitement maternel exclusif souhaité (AME) ? Peut-on proposer d'induire une tolérance orale précoce au lait de vache (LV), notamment chez les enfants à risque atopique ? Quelle quantité de LV donner et quand l'introduire ?



D. SABOURAUD-LECLERC
Service de Pédiatrie, CHU de REIMS.

Épidémiologie de l'APLV, prévenir les APLV sévères et persistantes potentiellement létales

L'APLV IgE-médiée (APLV) a une prévalence estimée chez l'enfant entre 0,5 et 2 % selon les pays. Son évolution est spontanément favorable dans la majorité des cas, mais très variable selon les études. Globalement, dans les formes IgE-médiées, la tolérance est acquise dans 50 % des cas avant l'âge de 5 ans, et dans 80 % des cas à l'adolescence [1].

Les APLV sévères et persistantes sont une préoccupation majeure des pédiatres allergologues, car à haut risque anaphylactique et mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant. Elles impactent grandement la qualité de vie de l'enfant et sa famille, la vigilance devant être constante, le lait étant un allergène ubiquitaire et l'alimentation pluriquotidienne.

Un PAI doit être mis en place avec une trousse d'urgence contenant des stylos auto-injecteurs d'adrénaline (SAI). La restauration scolaire ne peut être autorisée qu'avec un panier repas.

L'enfant et ses parents doivent bénéficier de séances d'éducation thérapeutique avec éducation à la lecture des étiquettes, à l'utilisation de la trousse d'urgence, à la manipulation du SAI. Ils n'ont pas le droit à l'erreur : l'enfant doit apprendre à refuser un aliment s'il n'est pas sûr de l'absence de lait. Les accidents anaphylactiques ne sont pas rares, les deux derniers décès d'enfants survenus en France par allergie alimentaire en 2014 (garçon de 9 ans) et en 2018 (garçon de 6 ans) étaient liés à une APLV persistante [1].

La prise en charge de l'APLV sévère IgE-médiée est complexe. La mise en place d'induction de tolérance orale (ITO) au lait chez ces patients est souvent insuffisamment efficace et expose à des effets indésirables d'anaphylaxie. L'ITO doit se faire dans des centres spécialisés rompus aux allergies alimentaires, le plus souvent en CHU, ce qui en limite l'accès.

Ces formes très sévères d'APLV, justifient donc de rechercher des pistes de prévention primaire, à l'aide des études déjà publiées.

Revue générale

■ Physiopathologie

L'APLV correspond à une rupture ou non acquisition de tolérance au lait. La première étape est la sensibilisation, par voie cutanée et/ou digestive, avec production d'IgE spécifiques (IgEs) des protéines du LV. Ce sont, en général, les enfants ayant un terrain atopique familial qui vont être prédisposés à développer des IgEs. En cas d'exposition transitoire au LV en maternité suivie d'un AME, sa réintroduction lors du sevrage pourra entraîner une réaction allergique si sensibilisation. L'AME sans exposition précoce au LV en maternité, n'est pas suffisant pour protéger de l'APLV [2-5].

■ L'allaitement maternel prévient-il des allergies et en particulier de l'APLV ?

Une revue systématique et méta-analyse, parue en 2015 et rapportant douze études dont six prospectives, montre que l'AM ne protège pas des allergies alimentaires ni de l'APLV [6].

Des protéines du LV (bêta-lactoglobuline bovine en particulier) sont présentes dans le lait maternel [7] ainsi que des facteurs immuns et de croissance (IgG, IgM, chémokines, cytokines Th1, interleukines...)

variant dans leur composition d'une femme à l'autre, selon l'alimentation, son statut de primipare ou non [8]. Les protéines de LV et autres facteurs immuns présents dans le lait de mère peuvent avoir un effet protecteur ou sensibilisant et varier d'une femme allaitante à une autre.

De plus, l'analyse des cas d'APLV reçus au réseau d'allergo-vigilance montre que ceux-ci surviennent en majorité au moment du sevrage, lors de la première prise de protéines de LV [9]. Ainsi, si l'AM est le meilleur aliment pour l'enfant (**fig. 1**), et doit être inconditionnellement encouragé pour ses vertus nutritives, immunologiques et relationnelles, on ne peut le proposer en prévention primaire de l'APLV.

Une première piste de prévention validée : proscrire les compléments de lait en maternité chez tous les nouveau-nés dont les mères désirent un allaitement maternel exclusif +++

Dès 1999, Saarinen *et al.* [2], en Finlande, ont montré, de façon prospective, dans une population de 6 209 nouveau-nés en population générale et allaités, que la supplémentation de l'AM par une

formule de LV pendant les 3 premiers jours de vie à la maternité favorisait l'apparition d'une APLV lors de la réexposition ultérieure au LV. Cette supplémentation était comparée à une supplémentation par du lait de mère, ou par un hydrolysate extensif de protéines de LV (incidence de 2,4 % vs 1,7 % et 1,5 %). Cette étude montrait également que l'AME sans supplémentation n'éliminait pas non plus le risque d'APLV, avec une incidence de 2,1 %, et que ce risque était augmenté en cas d'AM prolongé ou d'AM irrégulièrement complété par de petites quantités de LV.

Malgré ces résultats, il a fallu attendre plus de 20 ans pour qu'apparaissent les premières recommandations de prévention primaire de l'APLV, proscrivant les compléments de lait avec PLV entières à la maternité chez les mères désirant un AME [10]. Ces recommandations ont été émises par la Société européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) à la suite des résultats de l'étude prospective et randomisée d'Urashima *et al.* [11], démontrant moins de sensibilisations et d'APLV à l'âge de 2 ans, quand les nourrissons en AME n'avaient pas reçu de compléments de LV à la maternité. D'autres travaux ont étayé ces recommandations [12, 13].

Auparavant, avaient été préconisés, dans un but de prévention des allergies, l'utilisation de laits "hypoallergéniques" pour les nourrissons à famille atopique dont l'inutilité a été ensuite démontrée [14]. À noter que les experts de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) ne se prononcent toujours pas formellement sur le danger de la "dangerous bottle" à la maternité [15].

L'étude rétrospective de Kelly [12], réalisée en Irlande, montre que la supplémentation en LV au 1^{er} jour de vie chez les nourrissons bénéficiant ensuite d'un AME, les expose à un risque 7 fois plus grand de développer une APLV que les nourrissons en AME et n'ayant pas reçu



Fig. 1 : Bébé allaité. (© Alexander Rath@shutterstock.com).

ces compléments de lait... Le risque d'APLV est également 16 fois plus important chez les enfants ayant bénéficié d'AME avec compléments que chez les nourrissons mis en allaitement artificiel. Ils ont également étudié, de façon prospective, quelles étaient les indications des compléments de LV donnés dans les premiers jours de vie (178 nouveau-nés). Dans 43,9 % des cas, c'est le personnel de la maternité qui les proposaient en attendant la montée de lait et les raisons invoquées étaient rarement d'indication médicale (hypoglycémie ou petit poids dans seulement 12 % des cas).

L'étude française du Dr Garcette [13], portant sur 544 nourrissons APLV, a montré que, non seulement le complément de LV en maternité, mais aussi des antécédents familiaux atopiques et l'éviction du lait chez la mère pendant la grossesse ou l'AM, sont des facteurs de risque indépendants pour une APLV.

De ces études, retenir l'effet favorisant car sensibilisant de l'utilisation de compléments isolés de LV en maternité en cas d'AME souhaité [2, 12, 13], de leur administration irrégulière et en petite quantité [2] et de l'atopie parentale [13].

Discuter avec les parents une prise quotidienne de 10 mL de LV dans le but d'induire sa tolérance, surtout en contexte atopique

1. Les études observationnelles

La prévalence de l'APLV IgE-médiée est de 0,5 % dans une cohorte prospective de 13 019 nouveau-nés en population générale et allaités, suivis jusqu'à l'âge de 2 ans en Israël [16]. Cette prévalence est cependant de 1,75 % chez les nourrissons bénéficiant d'un AME pendant au moins 3 mois, alors qu'elle n'est que de 0,05 % chez ceux exposés au LV dès les 15 premiers jours de vie. Le risque de développer une APLV chez les enfants exclusivement allaités dans les 3 à

POINTS FORTS

- Proscrire les compléments de lait 1^{er} âge en cas d'AME souhaité à la maternité.
- Si nécessité médicale de compléments, préférer les hydrolysats extensifs de PLV ou de protéines de riz, voire une formule d'acides aminés.
- Informer et éduquer le personnel des maternités à cette prévention +++.
- Si prise de lait 1^{er} âge et/ou terrain atopique familial, discuter avec les parents la prise quotidienne de 10 mL de lait par jour, à la petite cuillère ou à la seringue.

4 premiers mois de vie est ainsi multiplié par 19,3.

Dans une étude rétrospective, cas-témoins, Onizawa *et al.* en 2016 [17], montrent que si l'introduction du LV est débutée plus de 1 mois après la naissance ou s'il est donné de manière irrégulière, le risque de développer une APLV est 24 fois plus important que dans le groupe contrôle, et reste 10 fois plus important en comparaison d'une population hautement atopique allergique à l'œuf.

Sahikara *et al.* [4], en 2016, dans une population très atopique de 374 enfants < 6 ans et allergiques à l'œuf, étudient rétrospectivement la relation entre le mode d'allaitement avant l'âge de 3 mois et l'apparition d'une APLV entre 3 mois et 2 ans. Presque la moitié (46 %) ont présenté une APLV IgE-médiée. L'incidence de l'APLV est équivalente, que les enfants soient allaités au sein exclusivement (n = 75) ou qu'ils bénéficient de rares et irréguliers compléments de LV (n = 177) : 61,3 % et 53,6 % respectivement. Elle est significativement plus faible dans le groupe d'enfants en AM et bénéficiant de compléments réguliers, mais non quotidiens de LV (n = 47), soit de 40,4 %, et encore plus faible dans le groupe d'enfants en AM et bénéficiant de compléments quotidiens de LV, (n = 75) : 14,7 %.

Une autre étude rétrospective de Peters *et al.* [18], en 2019, dans le cadre de la cohorte *HealthNuts* (5 276 enfants en population générale), étudie les facteurs protecteurs ou favorisants de la sensibilisation et de l'APLV à 1 an (3 % d'APLV). Dans cette cohorte, 58,8 % des enfants bénéficiaient d'un AME jusqu'à 3 mois, 35,8 % recevaient un allaitement mixte et 5,4 % uniquement un allaitement artificiel. Leur étude montre que l'introduction du LV avant l'âge de 3 mois, diminue nettement le risque de sensibilisation et de réactions allergiques au LV.

Dans la cohorte japonaise (JECS) de plus de 88 000 enfants, étude rétrospective, la prévalence de l'APLV était de 0,23 % et de 1,03 % à 6 et 12 mois [19]. Des analyses de régression multivariées ont révélé que l'introduction d'une consommation régulière de LV au cours des 3 premiers mois était associée à un risque plus faible d'APLV à 12 mois. La présence d'une dermatite atopique précoce était un facteur de risque d'APLV.

L'étude rétrospective de la cohorte américaine *Project Viva* [20], ayant inclus 1 298 enfants, montre que les enfants exposés aux protéines du LV à l'âge < 2 semaines ont moins d'APLV que les enfants exposés après l'âge de 6 mois. Les enfants ayant reçu du LV dès la maternité

■ Revues générales

ou avant 2 semaines de vie, présentaient le risque le plus faible d'APLV.

La *COMET study*, étude prospective israélienne, publiée en 2023 [5], évalue l'association entre l'exposition précoce et continue au LV et le développement d'une APLV IgE médiée dans une grande cohorte de naissances (1 992 enfants). Les nouveau-nés ont été répartis en deux groupes pendant les 2 premiers mois de vie : soit AME, soit au moins un biberon de 100 mL de lait 1^{er} âge (avec ou sans AM) par jour. L'APLV IgE médiée a été confirmée chez 0,85 % des nourrissons (n = 17) qui appartenaient tous au groupe AME. Dans ce groupe, la prévalence de l'APLV IgE médiée était de 1,58 %, contre 0 % dans les autres groupes. L'analyse *post hoc* a révélé une prévalence de l'APLV IgE médiée de 0,7 % dans le groupe AME per-protocole contre 3,27 % chez les nourrissons en AME mais exposés à de petites quantités de LV en maternité.

Ainsi, l'introduction précoce du LV (avant 3 mois [4, 18, 19], voire 1 mois [16, 17, 20], ou dès la naissance [5]), notamment en population atopique [13, 19], semble favoriser l'apparition d'une tolérance au LV. De plus, le caractère régulier de la prise de lait est souligné comme facteur protecteur [2, 4].

2. Les études interventionnelles

L'étude EAT, publiée par Perkin *et al.* en 2016 [21], portait sur l'effet préventif de l'introduction précoce entre 3 et 6 mois, de six aliments dont le LV, chez 1 303 nourrissons allaités. En per protocole, l'effet préventif pour l'œuf et l'arachide est démontré mais pas pour le lait donné sous forme de yaourts. La compliance très faible, de moins de 43 %, au protocole, ne permettait en fait pas de conclure en intention de traiter. De plus, le LV était introduit après l'âge de 3 mois, ce qui est probablement trop tardif au regard des études précédentes.

L'étude interventionnelle de Sahikara *et al.* en 2021 [22], avait pour objectif, par

le biais d'un essai contrôlé randomisé, de déterminer si l'introduction précoce de LV, à 1 mois de vie, pouvait constituer une stratégie efficace de prévention primaire de l'APLV dans une population générale. Cependant, la plupart des nourrissons avaient déjà bénéficié de LV avant l'âge de 1 mois (90 % en maternité et 30 à 40 % en avaient ingéré plus de 200 mL par jour avant l'âge de 1 mois). Il y a eu aussi un TPO de 20 mL au LV à l'âge de 1 mois, potentiellement sensibilisant. Randomisation en deux groupes : prise de 10 mL de lait par jour en complément de l'AM ; éviction du lait et AME jusqu'à l'âge de 2 mois. À l'âge de 6 mois, 19 des 504 nourrissons recrutés présentent une APLV, dont 0,8 % chez les nourrissons ayant bénéficié des 10 mL de lait par jour vs 6,8 % dans le groupe en éviction ($p < 0,001$). Compte-tenu du *pattern* de l'étude avec nombreuses expositions préalables au LV et potentiellement sensibilisantes avant l'âge de 1 mois, on ne peut conclure, à notre avis, à un effet protecteur de l'apport de LV, mais plutôt, au rôle sensibilisant et allergisant de l'arrêt du LV entre 1 et 2 mois. Cependant, il est très intéressant de noter que l'apport de 10 mL de lait par jour a permis de maintenir la tolérance et que probablement cette petite dose est suffisante pour maintenir un effet protecteur et tolérigène du LV. À noter aussi que dans cette étude, l'apport de lait n'a absolument pas perturbé l'AM.

■ Le concept de tolérance orale

Les recommandations internationales préconisent, pour la prévention de l'allergie à l'arachide et à l'œuf de poule, l'introduction de ces aliments dès la diversification alimentaire, entre 4 et 6 mois de vie, dans un but d'induire une tolérance digestive. L'ITO utilisée en prévention tertiaire en cas d'AA dont l'APLV, permet également d'induire une tolérance digestive à l'aliment grâce à une consommation régulière et progressive. L'introduction précoce du LV, dès les premiers jours, peut représenter aussi

une forme d'ITO naturelle. Ainsi, dans l'étude de Lachover [5], les enfants mis sous LV de façon quotidienne ne vont pas présenter d'APLV IgE médiée. C'est la rupture de tolérance [2, 12, 13, 22], qui va être la cause de l'APLV IgE médiée. Le LV est un aliment très particulier, pouvant être donné dès la naissance et le moment, ou la "fenêtre" de tolérance digestive est donc plus précoce que pour les autres aliments, comme nous le montrent les nouveau-nés ne bénéficiant pas d'AM et ne développant pas d'APLV.

■ L'absence de retentissement sur l'AM de l'apport de petites quantités tolérigènes de LV

Comme tous les pédiatres, nous promouvons de manière indéfectible l'AM et pensons que donner 10 mL par jour en complément de l'AM et dans un but de prévention de l'APLV, à la cuillère ou à la seringue, ne pourra entraver l'AM [21, 22].

■ Conclusion

L'effet délétère des compléments isolés en maternité sur l'apparition d'une APLV IgE médiée est maintenant bien démontré : tout pédiatre travaillant en maternité devra s'attacher à mettre en place des stratégies pour que plus aucun nouveau-né dont la mère désire un AME ne soit exposé à des PLV potentiellement sensibilisantes.

Les études dont nous disposons soutiennent, à notre avis, le concept selon lequel l'introduction précoce et régulière du lait de vache a un effet protecteur sur le développement de l'APLV, et ce d'autant plus, chez des nourrissons à terrain atopique, capables de développer des IgEs contre le LV et donc une allergie.

Cependant, une méta-analyse récente a révélé un niveau de certitude très faible en ce qui concerne le moment de l'introduction du LV et le risque d'APLV [23].

L'évaluation a été très difficile, la majorité des études étant observationnelle, la notion de compléments sensibilisants n'est pas toujours connue, l'âge et le mode d'introduction du LV sont très variables.

Il faudrait donc, pour pouvoir confirmer ou non le rôle préventif d'une introduction précoce du lait de vache et étayer ou non, ce concept de tolérance précoce, mettre en place une étude randomisée et contrôlée de qualité.

En attendant, la prévention de l'APLV repose sur la suppression de tout complément de LV en maternité en cas d'AME souhaité. En présence d'un terrain atopique familial, ou si des compléments isolés de LV ont été donnés de façon induite, il y a suffisamment d'arguments, à notre avis, pour discuter avec les parents, l'introduction quotidienne de 10 mL de lait 1^{er} âge, donné à la cuillère ou à la seringue pour induire une tolérance au LV et prévenir l'APLV IgE médiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAYOT F. Prévention primaire de l'allergie IgE médiée aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2020;60: 566-570.
2. SAARINEN KM, JUNTUNEN-BACKMAN K, JÄRVENPÄÄ A-L *et al.* supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cows' milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:457-461.
3. KELLY E, DUNNGALVIN G, MURPHY BP *et al.* Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:810-816.
4. SAKIHARA T, SUGIURA S, ITO K. The ingestion of cow's milk formula in the first 3 months of life prevents the development of cow's milk allergy. *Asia Pac Allergy*, 2016;6:207-212.
5. LACHOVER-ROTH I, ENGLER AC, FURMAN Y *et al.* Early, continuing exposure to cow's milk allergy: The COMEET study, a single center, prospective interventional study. *AAAAI*, 2023;130:233-239.
6. LODGE CJ, TAN DJ, LAU MX *et al.* Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2015;104:38-53.
7. AXELSSON I, JAKOBSSON I, LINDBERG T *et al.* Bovine beta-lactoglobulin in the human milk. A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta Paediatr Scand*, 1986;75:702-707.
8. BERDI M, LAUZON-GUILLAIN B, FORHAN A *et al.* Immune components of early breastmilk: Association with maternal factors and with reported food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:107-116.
9. SABOURAUD-LECLERC D, LIABEUF V, HOPPÉ A *et al.* Anaphylaxie sévère au lait de vache: à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'allergo-vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergol*, 2014;54: 423-427.
10. HALKEN S, MURARO A, DE SILVA D *et al.* EAACI guidelines: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:843-858.
11. URASHIMA M, MEZAWA H, OKUYAMA M *et al.* Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019;173: 1137-1145.
12. KELLY E, DUNNGALVIN G, MURPHY BP *et al.* Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:810-816.
13. GARCETTE K, HOSPITAL V, CLERSON P *et al.* Complementary bottles during the first month and risk of cow's milk allergy in breastfed infants. *Acta Paediatr*, 2022; 111:403-410.
14. DAVISSE-PATUET C, RAHERISON C, ADEL-PATIENT K *et al.* Use of partially hydrolysed formula in infancy and incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:614-623.
15. VANDENPLAS Y, BROEKAERT I, DOMELLÖF M *et al.* An ESPGHAN Position paper on the diagnosis, management, and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:386-413.
16. KATZ Y, RAJUAN N, GOLDBERG MR *et al.* Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:77e82.e1.
17. ONIZAWA Y, NOGUCHI E, OKADA M *et al.* The association of the delayed introduction of cow's milk with IgE-mediated cow's milk allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016;4:481e488.e2.
18. PETERS RL, KOPLIN JJ, DHARMAGE SC *et al.* Early exposure to cow's milk protein is associated with a reduced risk of cow's milk allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:462e470.e1.
19. TEZUKA J, SANEFUJI M, NINOMIYA T *et al.* Japan Environment, Children's Study (JECS) Group. Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy: The Japan Environment and Children's Study. *Clin Exp Allergy*, 2021;51:99-107.
20. SWITKOWSKI KM, OKEN E, RIFAS-SHIMAN SL *et al.* Timing of cow's milk protein introduction and childhood adverse reactions to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022;10:2713-2721.e2.
21. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breastfed infants. *N Engl J Med*, 2016;374: 1733-1743.
22. SAKIHARA T, OTSUJI K, ARAKAKI Y *et al.* Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:224-232.e8.
23. SCARPONE R, KIMKOOL P, IERODIAKONOU D *et al.* Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2023;177:489e497.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Nutricia (honoraires reçus dans le cadre d'une étude OLAF sur l'APLV).

■ Revues générales

Le PANDAS syndrome comme illustration de symptômes psychiatriques révélant une cause organique

RÉSUMÉ : Bon nombre de situations cliniques organiques sont révélées principalement par une symptomatologie psychiatrique chez l'enfant. Nous rapportons le cas d'une jeune fille ayant présenté un trouble du comportement avec apparition brutale de tics moteurs à la suite d'une infection streptococcique non traitée. Le syndrome du PANDAS a été retenu devant des signes cliniques, para cliniques et psychiatriques. L'évaluation clinique rigoureuse permet d'éviter l'errance diagnostique et la mise en place d'une prise en charge précoce et adaptée.



**B. AABASSI^{1,2}, K. EL OUZZANI²,
M. EL MEKKAOUI², F. MANOUDI²**

¹ Laboratoire "Enfance santé et développement",
Faculté de médecine et de pharmacie,
MARRAKECH.

² Équipe de la recherche pour la santé mentale,
CHU Mohamed VI, MARRAKECH.

■ Vignette clinique

Nous avons reçu Sara en consultation de pédopsychiatrie pour avis et prise en charge spécialisée. Elle est référée par son pédiatre pour des tics moteurs associés à des troubles de comportements d'installation brutale sans cause anatomique décelable. Nous l'accueillons avec sa mère. Sara est âgée de 7 ans et 10 mois, elle est l'aînée d'une fratrie de quatre et scolarisée en CE1. Son histoire développementale est sans particularités : son développement psychomoteur et psychoaffectif sont des plus ordinaires, avec une scolarité réussie à ce jour. Dans un premier temps, Sara a consulté en pédiatrie pour des tics moteurs d'installation brutale à type de mouvements saccadés, involontaires, répétitifs et soudains et siégeant principalement au niveau de l'hémicorps droit.

Devant ce tableau initial, un bilan para clinique a été réalisé : une IRM, un électroencéphalogramme, un électrocardiogramme et un bilan sanguin (une numération formule sanguine, une glycémie à jeun, un ionogramme avec un dosage de la ferritinémie et un bilan thy-

roïdien). Les bilans biologiques et radiologiques effectués ne révèlent aucune anomalie. Le pédiatre conclut alors à l'absence d'une cause organique, à savoir une encéphalite, une épilepsie, une origine traumatique ou tumorale.

Par ailleurs, Sara a des antécédents d'infections de voies respiratoires supérieures à répétition, avec le plus souvent une automédication ou une mauvaise observance du traitement prescrit. Le dernier épisode remonte à 4 semaines avant l'apparition des symptômes. À l'entretien pédopsychiatrique, nous notons une labilité thymique, une légère instabilité motrice, une irritabilité, avec des difficultés d'attention et du geste graphique. Le discours de l'enfant est cohérent mais ralenti. Nous notons des difficultés articulatoires et à l'écriture et aux gestes fins une certaine maladresse (*fig. 1*).

À la fin de l'évaluation pédopsychiatrique, nous ne concluons pas à un trouble psychiatrique caractérisé, notamment pas de troubles de l'humeur, ni de troubles anxieux ou de troubles spécifiques des apprentissages. Nous revenons aux symptômes dans une optique

organique. C'est ainsi que le syndrome de PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections*) a été posé. Il s'agit d'un faisceau d'arguments orientateurs vers cette entité : l'épisode infectieux récent, l'association des tics moteurs avec des symptômes psychiatriques légers, d'apparition brutale, et un dosage sérique des titres d'antistreptolysine-O (ASLO) qui est revenu positif à 772 UI/mL. Un prélèvement de gorge a été aussi demandé mais non réalisé. La prise en charge s'est articulée autour de plusieurs volets : la reprise du lien avec la neuropédiatrie pour démarrer l'antibiothérapie essentiellement à base d'amoxicilline et acide clavulanique à la dose de 80 mg/kg/j pendant une durée initiale de 4 semaines. Une surveillance hebdomadaire de la patiente a été assurée par le pédiatre. La prise en charge pédopsychiatrique a consisté en des aménagements scolaires, avec prescription d'une rééducation psychomotrice. Devant l'absence d'un trouble psychiatrique caractérisé ou des troubles de comportement invalidants, nous avons jugé judicieux de ne pas recourir à la pres-

cription de psychotropes. Une guidance parentale a permis de gérer les difficultés relationnelles. Progressivement, nous notons une régression des tics moteurs, une amélioration de la graphomotricité (**fig. 2**), cette évolution est concordante avec la cinétique des ASLO qui diminuent jusqu'à la normalisation. Les signes psychiatriques associés à ce tableau clinique se sont arrangés parallèlement à l'amélioration des signes neurologiques, au terme de cette prise en charge conjointe entre le pédiatre et le pédopsychiatre.

■ Discussion

Nombreux sont les syndromes qui se manifestent par des tableaux psychiatriques chez l'enfant, alors qu'ils sont d'une origine organique. Ces situations déroutantes présentent des points de convergence entre le pédopsychiatre et le pédiatre. Ce dernier est amené à faire l'inventaire de toutes les étiologies possibles avant de penser à une origine psychiatrique, alors que le pédopsychiatre doit éliminer l'organocité devant tout tableau

clinique psychiatrique afin de garantir une prise en charge précoce et adaptée.

La notion de PANDAS a été mal comprise par les praticiens depuis sa découverte en 1998 par le Dr Susan Swedo et son équipe. Ces derniers ont proposé des critères diagnostiques, pour la première fois, concernant une série de 50 patients ayant présenté un ensemble divers de symptômes, à savoir : un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et/ou des tics aigus et soudains, accompagnés d'un déficit de l'attention/hyperactivité, d'une anxiété de séparation, de comportements d'opposition et d'une labilité émotionnelle, dans le cadre d'un antécédent d'une infection streptococcique [1].

C'est un syndrome qui associe les troubles psychiatriques et neurologiques avec un *substratum* auto-immun médié par un processus infectieux. Il s'agit d'une situation assez fréquente chez les enfants âgés de moins de 13 ans qui ont été infectés par le streptocoque du groupe A. La moyenne d'âge est de 6,3 ans pour les tics et 7,4 ans pour les TOC [2]. Les infections liées au streptocoque β -hémolytique du groupe A (GABHS) sont très fréquentes chez l'enfant d'âge scolaire, ce qui rend l'estimation de la prévalence difficile, vu le risque de diagnostic erroné ou manqué. Le *sex ratio* est d'environ deux garçons pour une fille. La présence d'atteinte neuropsychiatrique s'explique par les anticorps, en réponse à une infection par le (GABHS) qui, réagissant de manière croisée avec des auto-antigènes dans les ganglions de la base et les structures corticales menant à une dysrégulation dopaminergique, produisent ainsi les anomalies motrices et comportementales [3]. Le diagnostic de PANDAS est purement clinique, ce qui signifie qu'il n'existe aucun test de laboratoire permettant sa confirmation. Les critères du diagnostic positif peuvent être résumés comme suit [4] :

La présence simultanée de symptômes neuropsychiatriques en conjonction avec les tics et/ou le TOC (d'apparition

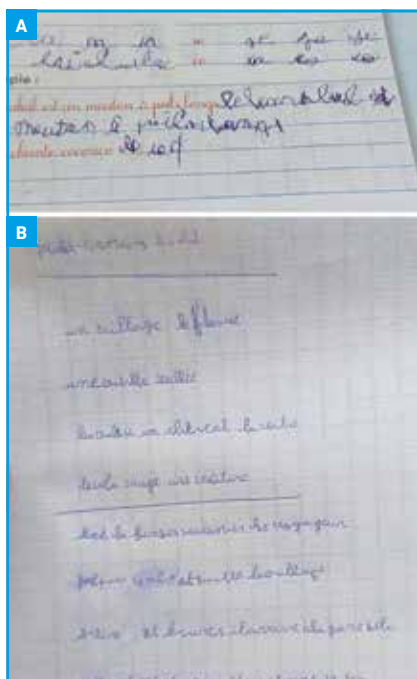


Fig. 1A : L'écriture avant le trouble. **B :** L'écriture pendant le trouble.

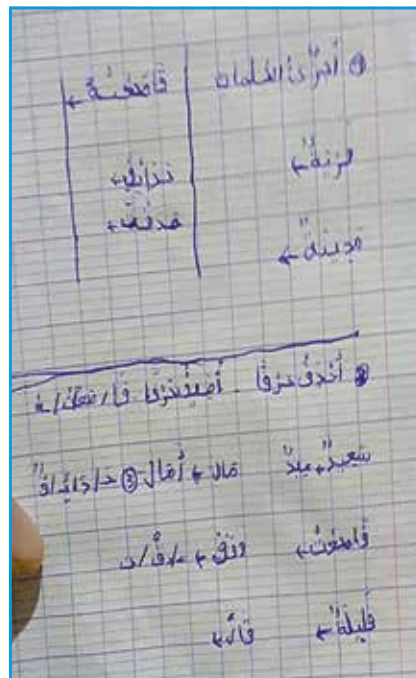


Fig. 2 : Amélioration du geste graphique après la prise en charge thérapeutique.

Revue générale

similaire, sévère et aiguë), appartenant à au moins deux des catégories suivantes :

- des symptômes somatiques, y compris troubles du sommeil, énurésie, pollakiurie ou douleurs articulaires ;
- la détérioration des performances scolaires (liée à des symptômes de type trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité [TDAH], déficit de mémoire, changements cognitifs) ;
- la régression comportementale (développementale) ;
- l'anxiété ;
- la labilité émotionnelle et/ou dépression ;
- l'irritabilité, agressivité et/ou opposition sévère ;
- la sévérité accrue des symptômes persiste généralement pendant au moins plusieurs semaines, mais peut durer plusieurs mois ou plus.

Dans le cas de notre patiente, l'association des tics moteurs avec un ensemble de critères cliniques nous a permis d'évoquer le diagnostic de PANDAS :

- l'âge d'apparition pédiatrique ;
- l'évolution épisodique ;
- les antécédents d'infection respiratoire supérieure à répétition d'origine bactérienne ;
- l'association avec des anomalies neurologiques, telles que l'hyperactivité physique ou des mouvements saccadés inhabituels incontrôlables de l'enfant ;
- l'apparition et l'aggravation brutales des symptômes.

Notre observation illustre parfaitement que les manifestations comportementales incitent souvent à une orientation rapide vers des services de santé mentale, et que l'évaluation pédiatrique initiale se base surtout sur la recherche des pathologies les plus fréquentes. Même s'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, le PANDAS doit être recherché en population pédiatrique, chez qui l'infection streptococcique passe souvent inaperçue. L'évaluation diagnostique et étiologique s'articule autour d'une anamnèse médicale et psychiatrique complète, d'un examen physique approfondi et

POINTS FORTS

- Nombreux sont les syndromes qui se manifestent par des tableaux psychiatriques chez l'enfant alors qu'ils sont d'une origine organique. La précipitation de considération du registre psychiatrique de la symptomatologie conduirait à une errance diagnostique du moins non anodine de conséquences.
- Le PANDAS syndrome associe les troubles psychiatriques et neurologiques avec un *substratum* auto-immun médié par un processus infectieux. Il s'agit d'une situation assez fréquente chez les enfants âgés de moins de 13 ans qui ont été infectés par le streptocoque du groupe A.
- L'évaluation diagnostique et étiologique s'articule autour d'une anamnèse médicale et psychiatrique complète, d'un examen physique approfondi et d'un bilan biologique comportant un bilan inflammatoire (NFS, VS, CRP, avec la preuve d'une infection streptococcique récente ou actuelle, qui est confirmée par l'écouvillonnage positif de la gorge et/ou l'augmentation des ASLO ou d'anti-DNase B).
- L'amélioration clinique est généralement la règle après l'instauration de la prise en charge.

d'un bilan d'orientation facilement réalisable, comportant un bilan inflammatoire (numération globulaire complète, vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) et protéine C réactive (CRP) avec la preuve d'une infection streptococcique récente ou actuelle, qui est confirmée par l'écouvillonnage positif de la gorge et/ou l'augmentation des ASLO ou d'anti-DNase B [5]. La prise en charge thérapeutique de cette entité clinique n'est pas consensuelle. Nous proposons deux modalités :

>>> la prise en charge initiale est principalement étiologique par les antibiotiques à type de bêta lactamines ou en cas de rechutes fréquentes, par immunothérapie :

- certains auteurs rapportent que la durée des poussées peut être raccourcie par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticostéroïdes ;
- l'administration d'immunoglobuline intraveineuse ou la plasmaphérèse peuvent aussi être discutées dans certaines situations.

>>> La prise en charge symptomatique notamment devant la persistance et/ou la sévérité des symptômes psychiatriques. L'intervention du pédopsychiatre se base sur la prescription des psychotropes (des neuroleptiques pour des tics invalidants, ou des antidépresseurs pour le TOC résistant). La rééducation psychomotrice et la thérapie comportementale et cognitive ont montré des résultats satisfaisants chez les patients pour lesquels une indication a été posée [3].

L'amélioration clinique est généralement la règle après l'instauration de la prise en charge.

Conclusion

La responsabilité d'évaluer l'étiologie des manifestations psychiatriques en clinique pédiatrique incombe aux cliniciens de soins primaires (médecin de famille, généraliste, pédiatre) et aux pédopsychiatres. Le PANDAS en est une illustration fréquente, facilement

diagnosticable et traitable. Toutefois, une précipitation de considération du registre psychiatrique de la symptomatologie conduirait à une errance diagnostique non anodine de conséquences.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILBUR C, BITNUN A, KRONENBERG S *et al.* PANDAS/PANS in Childhood: Controversies and Evidence. *Paediatr Child Health*, 2009;24:85-91.
2. BOILEAU B, BOIVIN J. PANDAS and PANS syndromes. *La lettre du neurologue*, 2016;7:210-212.
3. SIGRAA S, HESSELMARK E, BEJEROT S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018;36:51-65.
4. CHANG K, FRANKOVICH J, COOPERSTOCK M *et al.* clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS consensus conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015;25:3-13.
5. PRATO A, GULISANO M, SCERBO M *et al.* Diagnostic approach to pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a narrative review of literature data. *Front Pediatr*, 2021;9:746639.

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

32^e

SÉMINAIRE DE NUTRITION PÉDIATRIQUE DE L'HÔPITAL TROUSSEAU

Jeudi 17 octobre 2024

Amphithéâtre E. SORREL de 8 h 30 à 16 h 00

Programme

- ➔ **Diarrhées chroniques : de l'analyse de la coprologie fonctionnelle à la prise en charge nutritionnelle** – J. Lemale
- ➔ **Quand la nutrition thérapeutique altère le plaisir alimentaire** – M. Bellaïche
- ➔ **Utilisation de galactologues : utiles ou délétères ?** – V. Rigourd
- ➔ **Sport et handicap : quelles solutions ?** – M. Pellan
- ➔ **Anorexie mentale débutante : comment freiner la maladie sans avoir recours à un spécialiste ?** – R. de Tournemire
- ➔ **Histoire de la consommation carnée à travers les âges** – J.-C. Poizat
- ➔ **Allergènes alimentaires cachés : comment enquêter ?** – A. Lemoine
- ➔ **Cas cliniques de nutrition : comment apprendre de nos erreurs ?** – K. Garcette
- ➔ **Obésités complexes : quelle prise en charge ?** – B. Dubern
- ➔ **Sur quels critères nutritionnels choisir un lait infantile ?** – P. Tounian

- Participation aux frais (séminaire et déjeuner) : 40 € (joindre un chèque à l'ordre de ADRP Nutritionnelle).
- Inscription gratuite pour les internes et chefs de clinique.
- Pour faciliter l'organisation du séminaire, veuillez vous inscrire avant le **10 octobre 2024** auprès de : Mme THOMERT – Secrétariat du Pr TOUNIAN – Hôpital Trousseau, 26, avenue du Dr Arnold Netter 75571 Paris Cedex 12.
- Inscription et programme online : <http://nutritiongastro-trousseau.aphp.fr>



■ Revues générales

Étude de l'impact sur la qualité de vie des familles d'enfants en situation de handicap suivis en CAMSP

RÉSUMÉ : La situation de handicap d'un enfant a un retentissement sur l'ensemble de sa famille. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact familial résultant de la situation de handicap d'enfants suivis en CAMSP à l'aide de deux questionnaires remplis lors d'un entretien oral avec les parents (FICD + 4 et mini-Zarit).

Cette étude descriptive met en évidence des impacts négatifs dont les plus importants sont le stress chronique, les contraintes de temps et l'impact sur l'activité professionnelle. Ces deux derniers sont corrélés au nombre de rendez-vous de l'enfant. Il en résulte un épuisement significatif chez une majorité de parents. On note également un score d'impact positif qui reflète les ressources positives internes des parents.

Cette évaluation de l'impact familial a permis aux parents un temps d'écoute privilégié et une prise de conscience de leur épuisement. Elle a enrichi les concertations en équipe au CAMSP permettant des adaptations du projet de soin de l'enfant.



S. PARETS¹, H. MAUREY², K. DEIVA²

¹ CAMSP ÉVRY et ÉTAMPES, Association ARISSE, CAMSP Les boutons d'or, ÉVRY.

² Service de Neurologie pédiatrique, CHU LE KREMLIN-BICÊTRE.

La situation de handicap d'un enfant a un retentissement sur l'ensemble de sa famille, qui va être amenée à réorganiser ses différents domaines de vie. Il ne paraît pas envisageable d'assurer le suivi d'un enfant sans prendre en compte la dimension environnementale et donc familiale dans laquelle il évolue.

Les Centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) sont des services médico-sociaux au sens de la loi du 2 janvier 2002. Leur vocation est la prise en charge des enfants de 0 à 6 ans en situation de handicap ou présentant un risque de développer un handicap. Les soins et l'accompagnement global sont assurés par une équipe pluridisciplinaire, médicale et paramédicale. Les parents participent à la construction du projet d'accompagnement de leur enfant. Le soutien des parents est essentiel car leur situation a toujours un impact sur le

développement de l'enfant. Inversement, la situation de handicap de l'enfant peut engendrer des difficultés nécessitant un accompagnement familial [1].

Dans la littérature, de nombreux travaux se sont intéressés au retentissement familial des enfants porteurs de Troubles du spectre autistique (TSA) ou des adolescents paralysés cérébraux [2, 3]. Des impacts sur les relations au sein de la famille, sur les relations sociales, sur la santé physique et psychologique, sur les contraintes de temps, le travail et les dépenses peuvent être observés [4-6].

Il paraît donc indispensable d'évaluer le retentissement de la situation de handicap de l'enfant sur sa famille afin d'adapter son accompagnement global. Or, peu d'études se sont intéressées à évaluer l'impact familial des jeunes enfants suivis en CAMSP, dont le diagnostic de

handicap est récent ou dont l'inquiétude dans la trajectoire neurodéveloppementale vient d'être pointée sans étiologie identifiée.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer de façon objective l'impact familial résultant de la situation de handicap d'enfants suivis au CAMSP sur les différents aspects de la qualité de vie en termes d'impacts négatif et positif. L'objectif secondaire est d'apprécier l'utilité de questionnaires d'impact dans l'accompagnement des enfants et de leur famille au CAMSP.

■ Matériel et méthodes

Cette recherche est une étude multicentrique longitudinale observationnelle descriptive conforme à la réglementation de la loi Jardé. Elle a été menée dans deux CAMSP de l'Essonne (Évry et Étampes) par un investigateur unique médecin sur une durée de 12 mois. Cinquante parents ont été inclus à l'issue d'une consultation médicale habituelle de suivi de leur enfant après recueil de non-opposition. Les critères de non-inclusion retenus étaient l'opposition des parents à participer à l'étude, les parents non francophones ou rencontrant des difficultés de compréhension, les parents d'enfants suivis depuis moins de 6 mois car le projet de soins est en cours d'élaboration, ou sortant du CAMSP dans les 4 mois.

Les données ont été recueillies à l'aide de deux questionnaires validés dans la littérature : le FICD + 4 mesurant l'impact familial négatif et positif, et le mini-Zarit évaluant le niveau d'épuisement des parents [7-9]. Les questionnaires sont complétés par l'investigateur au cours d'un entretien oral avec le parent puis 4 mois après pour recueillir son retour sur leur utilité.

Les questions portent sur les différentes dimensions de la qualité de vie : impact sur les relations intrafamiliales, sur les relations dans le couple, sur les relations

sociales, sur la santé physique et psychologique, impact sur le temps, sur le travail et l'impact financier. Les réponses sont graduées selon des échelles de Lickert. Le FICD + 4 comporte 24 questions dont 14 items négatifs et 10 items positifs. Cela permet un calcul d'un score d'impact positif global nommé *Positive Family Impact* (PFI) allant de 10 à 40, et d'un score d'impact négatif global nommé *Negative Family Impact* NFI allant de 14 à 56. Le questionnaire mini-Zarit à six questions permet de chiffrer rapidement l'épuisement parental par le calcul d'un score d'épuisement nommé "Z" allant de 0 à 24, significatif si $Z \geq 6$.

■ Résultats

Les 50 parents inclus dans l'étude ont répondu favorablement ($n = 50$) dont 28 enfants (56 %) suivis au CAMSP d'Évry et 22 enfants (44 %) au CAMSP d'Étampes.

1. Caractéristiques sociodémographiques des enfants (tableau I)

L'âge médian des enfants est de 45,5 mois, majoritairement âgés de plus de 24 mois (58 %). Le sexe ratio est de 31 garçons (62 %) pour 19 filles (38 %). Sur les 50 enfants de l'étude, 41 (82 %) sont gardés par leurs parents, 9 enfants (18 %) ont un mode de garde autre : assistante maternelle, structure petite enfance (SPE). Leur durée médiane de suivi au CAMSP est de 23,5 mois et est supérieure à 24 mois pour 29 d'entre eux (58 %). 32 enfants (64 %) ont plus de deux rendez-vous de rééducation hebdomadaire. Les déficiences les plus représentées sont le plurihandicap (28 %), la déficience cognitive (26 %) et la déficience motrice (24 %). Le diagnostic étiologique est récent de moins de 12 mois pour deux enfants (4 %), et non encore identifié pour six d'entre eux (12 %). Parmi les pathologies principales en cause, les plus représentées

dans cette étude sont les pathologies génétiques pour 19 enfants (38 %) dont 10 sont porteurs de trisomie 21 (20 %), les séquelles de prématurité (16 %), les pathologies vasculaires (14 %).

Parmi les 30 enfants âgés de plus de 3 ans, deux enfants (7 %) ne sont pas encore scolarisés du fait de leur handicap, 20 (67 %) sont scolarisés à temps partiel et 8 (26 %) à temps plein. Parmi les 28 enfants scolarisés, 22 (78 %) sont aidés par un Accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) et 3 (11 %) sont en attente d'attribution d'un AESH ou leur dossier de demande est en cours à la Maison départementale pour les personnes en situation de handicap (MDPH).

2. Caractéristiques des parents répondants et de la famille (tableau II)

44 des 50 parents accompagnant leur enfant à la consultation médicale sont des mères (88 %) et 29 (58 %) ont plus de 35 ans. 21 des 50 parents (42 %) ont fait des études supérieures. 39 parents (78 %) vivent en couple et 21 familles (42 %) ont trois enfants ou plus, dont neuf (18 %) ont plusieurs enfants porteurs de handicap.

Pour 44 des 50 familles (88 %), au moins l'un des parents est sans emploi ou travaille à temps partiel. Dans six familles (12 %), les deux parents travaillent et avouent avoir dû adapter leurs horaires de travail, ce qui leur a fermé la porte à certaines opportunités professionnelles.

32 parents (64 %) se disent bien entourés, le plus souvent par les grands parents.

39 familles (78 %) ont un ou plusieurs facteurs environnementaux défavorables identifiés : trouble mental ou addiction dans six familles (12 %), carences affectives ou socioéducatives dans huit familles (16 %), rupture des liens ou hospitalisation prolongée pour seize familles (32 %), milieu social très défavorisé pour 26 familles (52 %).

Revue générale

		Étude n=50	CAMSP Évry n=28	CAMSP Étampes n=22	p
Âge moyen (mois), Me [Q1-Q3]		45,5 [27,8-57,3]	48 [39,25-57,8]	39,5 [22-53,5]	0,08
Âge de l'enfant (mois)	< 12 mois, n (%)	2 (4)	1 (3,5)	1 (4,5)	0,8
	12 à 36 mois, n (%)	18 (36)	9 (32)	9 (41)	
	> 36 mois, n (%)	30 (60)	18 (64,5)	12 (54,5)	
Sexe masculin, n (%)		31 (62)	17 (61)	14 (64)	0,8
Mode de garde autre que les parents, n (%)		9 (18)	3 (10,5)	6 (27)	0,1
Durée de suivi au CAMSP	< 12 mois, n (%)	8 (16)	3 (10,5)	5 (23)	0,09
	12 à 24 mois, n (%)	13 (26)	5 (18)	8 (36)	
	> 24 mois, n (%)	29 (58)	20 (71,5)	9 (41)	
Nombre de rendez-vous hebdomadaires (y compris en libéral)	1 par semaine, n (%)	2 (4)	2 (7)	0 (0)	0,1
	2 par semaine, n (%)	16 (32)	11 (39)	5 (23)	
	Plus de 2 par semaine, n (%)	32 (64)	15 (54)	17 (77)	
Déficience principale	Déficience du psychisme dont trouble de la relation, troubles du comportement, n (%)	5 (10)	2 (7)	3 (14)	0,09
	Déficience intellectuelle et cognitive, n (%)	13 (26)	9 (32)	4 (18)	
	Déficience motrice, n (%)	12 (24)	9 (32)	3 (13)	
	Enfant à risque sans déficience avérée (prévention surveillance), n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4,5)	
	Plurihandicap, n (%)	14 (28)	6 (22)	8 (36,5)	
	Polyhandicap, n (%)	3 (6)	0 (0)	3 (14)	
	Trouble du langage ou parole, n (%)	2 (4)	2 (7)	0 (0)	
Date de l'annonce diagnostique	En anténatal, n (%)	6 (12)	4 (14)	2 (9)	0,8
	À la naissance, n (%)	24 (48)	14 (50)	10 (45,5)	
	< 12 mois, n (%)	2 (4)	1 (4)	1 (4,5)	
	> 12 mois, n (%)	12 (24)	7 (25)	5 (23)	
Pathologie principale	Pas de cause identifiée, n (%)	6 (12)	2 (7)	4 (18)	0,2
	Autres (dont prématurité), n (%)	8 (16)	4 (14)	4 (18)	
	Encéphalopathie développementale / malformative et/ou épileptique, n (%)	4 (8)	3 (11)	1 (4,5)	
	Encéphalopathies anténatales acquises (dont Syndrome d'Alcoolisation Fœtale, toxiques, infection), n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4,5)	
	Étiologie inconnue, n (%)	8 (16)	3 (11)	5 (23)	
	IMC et pathologies vasculaires anté- ou périnatales, n (%)	7 (14)	5 (18)	2 (9)	
	Pathologie génétique (dont T21), n (%)	19 (38)	13 (46)	6 (17)	
	Trouble du Spectre Autistique (autisme et autres TED), n (%)	3 (6)	0 (0)	3 (14)	
	Encéphalopathies post natales acquises ou lésionnelles, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Présence de traits autistiques, n (%)		10 (20)	3 (11)	7 (32)	0,06
Présence de troubles du comportement, n (%)		9 (18)	4 (14)	5 (23)	0,4
Présence de troubles moteurs invalidants, n (%)		21 (42)	11 (39)	10 (45)	0,6

n : effectif en valeur absolue ; p : test Chi-2 (Pearson Chi-Square), significatif si $p < 0,05$, comparant parmi les 50 enfants de l'étude, la sous-population suivie à Évry et celle suivie à Étampes ; Me [Q1-Q3] : médiane avec 1^{er} et 3^e quartile.

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des enfants.

		Étude n=50	CAMSP Evry n=28	CAMSP Etampes n=22	p
Lien de parenté du parent répondant avec l'enfant	père, n (%)	6 (12)	4 (14)	2 (9)	0,6
	mère, n (%)	44 (88)	24 (86)	20 (91)	
Âge du parent > 35 ans, n (%)		29 (58)	18 (64)	11 (50)	0,3
Études supérieures (après le baccalauréat)		21 (42)	10 (36)	11 (50)	0,3
Statut marital : en couple, n (%)		39 (78)	21 (75)	18 (82)	0,7
Nombre d'enfants	1 ou 2 enfants, n (%)	29 (58)	13 (46)	16 (73)	0,06
	3 enfants ou plus, n (%)	21 (42)	15 (54)	6 (27)	
Autre enfant en situation de handicap, n (%)		9 (18)	4 (14)	5 (23)	0,4
Emploi des parents	aucun ne travaille, n (%)	3 (6)	1 (3,5)	2 (9)	0,1
	un des parents ne travaille pas, n (%)	35 (70)	23 (82)	12 (54,5)	
	un des parents à temps partiel, n (%)	6 (12)	1 (3,5)	5 (23)	
	les deux travaillent à temps complet, n (%)	6 (12)	3 (11)	3 (13,5)	
Entourage aidant, n (%)		32 (64)	18 (64)	14 (63)	0,9
Facteur d'environnement défavorable, n (%)		39 (78)	24 (86)	15 (68)	0,1
Types de facteurs d'environnement défavorables	trouble mental, n (%)	6 (12)	3 (11)	3 (13)	0,7
	carences, n (%)	8 (16)	6 (21)	2 (9)	0,4
	ruptures de liens, n (%)	16 (32)	10 (35)	6 (27)	0,5
	contexte sociofamilial, n (%)	26 (52)	17 (60)	9 (41)	0,2

n : effectif en valeur absolue; p : test Chi-2 (Pearson Chi-Square), significatif si $p < 0,05$ comparant parmi les 50 enfants de l'étude, la sous-population suivie à Evry et celle suivie à Etampes; Me [Q1-Q3] : médiane avec 1^{er} et 3^e quartile.

Tableau II : Caractéristiques sociodémographiques des parents répondants.

3. Réponses au questionnaire FICD + 4

Concernant l'impact positif du questionnaire FICD + 4 (**fig. 1**), sur un score maximum possible de 40, le PFI médian est de 28. Les items d'impact positif considérés comme "importants" sont la valeur de vie (76 % des parents), la personnalité unique de l'enfant (74 %) et les nombreux petits bonheurs apportés par celui-ci (86 %). Les facteurs favorables corrélés à de plus importantes ressources internes positives chez les parents sont : la situation parentale en couple ($p = 0,03$), la déficience intellectuelle ($p = 0,03$) et la présence d'un entourage aidant ($p = 0,08$).

Concernant l'impact négatif (**fig. 2**), sur un score maximum possible de 56, le NFI médian est de 33. Les dimensions

de la qualité de vie les plus affectées sont le changement de vie professionnelle (76 %), les contraintes de temps (48 %) et le stress chronique (40 %). L'impact sur le temps est lié de manière significative au nombre de rendez-vous ($p = 0,01$) de même que la réduction d'activité professionnelle ($p = 0,04$). Les facteurs identifiés comme péjoratifs sont la présence de troubles moteurs invalidants chez l'enfant ($p = 0,01$), la scolarisation avec AESH ($p = 0,03$), l'âge du parent > 35 ans ($p = 0,04$) et la présence d'un autre enfant en situation de handicap dans la fratrie ($p = 0,02$).

4. Réponses au questionnaire mini-Zarit

Le questionnaire mini-Zarit a montré un épuisement significatif chez 31 parents (62 % ayant un score $Z \geq 6$) et, comme

précédemment, un impact négatif majoritaire sur le temps et le stress (**fig. 3**). L'impact sur la maîtrise de vie est lié de manière significative à la scolarité à temps partiel de l'enfant ($p = 0,04$) et à l'âge du parent > 35 ans ($p = 0,03$). Les critères péjoratifs liés à un épuisement significatif du parent sont la présence d'un autre enfant en situation de handicap ($p = 0,01$), la scolarisation à temps partiel de l'enfant ($p = 0,01$) et la non-scolarisation ($p = 0,02$). 26 parents (52 %) obtiennent un score de surcharge significatif.

5. Retour des parents et de l'investigateur à 4 mois

Bien que la charge émotionnelle soit importante, 44 parents (92 %) ont trouvé cet entretien utile en particulier pour le

Revue générale

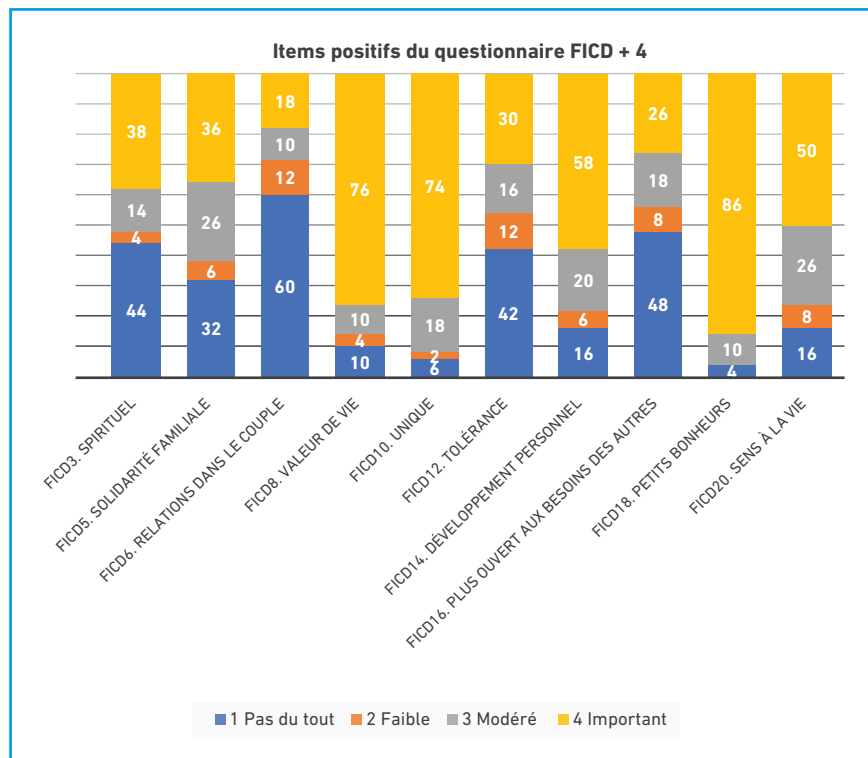


Fig. 1 : Distribution des réponses aux items positifs du FICD + 4 en % cumulés.

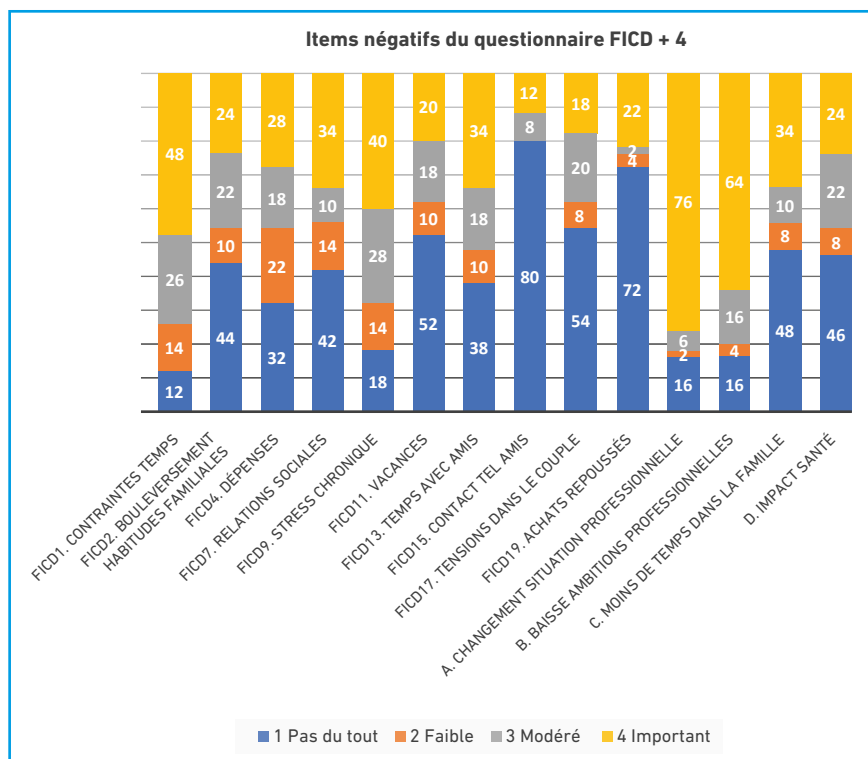


Fig. 2 : Distribution des réponses aux items négatifs du questionnaire FICD + 4 en % cumulés.

temps d'écoute et la prise de conscience de leur épuisement. Dans 96 % des cas, l'investigateur a trouvé un intérêt à l'utilisation de ces questionnaires pour améliorer l'accompagnement personnalisé des familles. Ce temps privilégié avec le parent a renforcé la relation de confiance avec l'équipe de soins et a enrichi les concertations en équipe pluridisciplinaire. Les questionnaires ont permis d'identifier des facteurs de risque et de résilience et d'adapter le projet de soin de l'enfant (notamment orientation vers un psychologue, vers l'assistante sociale, voire allègement du nombre de rendez-vous).

Discussion

1. Comparaison de l'échantillon à la population générale

Les enfants ont un mode de garde extérieur aux parents dans 18 % des cas dans cette étude. En 2021, en France métropolitaine, 1/3 des enfants de moins de 3 ans sont gardés exclusivement par leurs parents et lorsqu'au moins un parent est inactif, celui-ci s'occupe généralement de l'enfant dans 85 % des cas.

Dans ce travail, 93 % des enfants en âge d'être scolarisés vont effectivement à l'école, ce qui est retrouvé dans la littérature concernant la scolarisation des enfants en situation de handicap (95 % scolarisés à 4 ans) dont 20 % à temps partiel (vs 67 % dans notre étude). Dans cette étude, 78 % des enfants scolarisés sont accompagnés d'une AESH contre 48 % de l'ensemble des enfants en inclusion tous âges confondus dans la population générale [10].

78 % des enfants décrits dans cette étude vivent avec leurs deux parents, ce qui est comparable à la population générale des enfants âgés de 3 à 5 ans selon l'Insee 2020 [11].

Seulement 12 % des parents travaillent à temps complet donc l'impact sur l'em-

POINTS FORTS

- Retentissement de la situation de handicap de l'enfant sur l'équilibre familial.
- Impact sur sept dimensions de la qualité de vie : relations au sein de la famille, relations sociales, santé physique, santé psychologique, contraintes de temps, travail et dépenses.
- Impact négatif majoritaire sur les contraintes de temps et le travail, en lien avec le nombre de RDV de l'enfant.
- Existence de facteurs de risque et de facteurs protecteurs d'impact sur la qualité de vie familiale.
- Intérêt de l'utilisation de questionnaires d'impact familial dans l'accompagnement global et la co-construction du projet de soins.

Cette étude a mis en évidence des facteurs d'impact positifs. Ainsi, la présence d'un entourage aidant est retrouvée comme facteur protecteur. Dans son étude publiée en 2007, Trute observe les effets positifs de la relation d'aide qui peut constituer un facteur protecteur de surcharge. L'adaptation familiale à l'incapacité de l'enfant est associée à des éléments de force dans l'adaptation psychologique des mères [13].

Une majorité de parents exprime un épuisement significatif. Les impacts négatifs le plus souvent considérés comme “*importants*” dans cette étude concernent la vie professionnelle, le manque de temps et le stress. Dans son étude menée chez des familles d'enfants paralysés cérébraux, Guyard a également décrit une majorité d'impact négatif sur le temps et la vie professionnelle [3]. D'autres études ont identifié que les principales sources de stress des parents étaient liées à des préoccupations concernant l'avenir et la santé de leur enfant [14].

3. Limites de cette étude

Une limite de cette étude est liée à la petite taille de l'échantillon qui restreint la significativité des résultats. Un biais de sélection est lié à l'investigateur unique d'où une moindre proportion d'enfants TSA dont le suivi est assuré par le pédopsychiatre au CAMSP. Un second biais de sélection est lié au temps parfois restreint en fin de consultation n'ayant pas permis d'inclure toutes les familles, notamment dans le cas de situations complexes d'agitation majeure de l'enfant ou dans le cas de familles nouvellement accueillies au CAMSP.

4. Perspectives

Il serait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle afin d'identifier les autres facteurs de risque significatifs exposant les parents à un impact négatif sur leur qualité de vie.

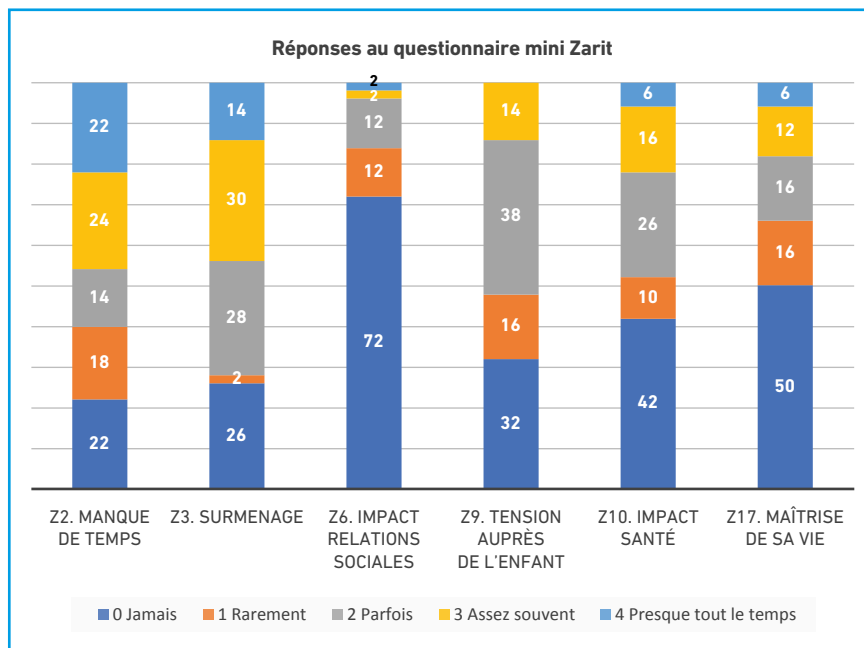


Fig. 3 : Distribution des réponses aux items du mini-Zarit en % cumulés.

ploi est de 88 %, ce qui est comparable aux données disponibles des parents d'enfants en situation de handicap dans la population générale [12].

2. Confrontation des résultats à ceux de la littérature

88 % des parents répondant à cette étude sont des mères. Ceci reflète le fait que la

majorité des mères détient le rôle d'aidant principal (garde et accompagnement aux soins de leur enfant) dont 82 % ne travaillent pas pour s'occuper des enfants. Dans la littérature, les mères d'enfants en situation de handicap sévère sont plus nombreuses que la population générale à être sans emploi (47,2 % vs 31,4 %), ce qui n'est pas retrouvé chez les mères d'enfants avec paralysie cérébrale [3].

Revue générale

Il serait utile d'intégrer l'utilisation de ces questionnaires dans l'accompagnement des familles en CAMSP mais également dans d'autres structures assurant le suivi d'enfants en situation de handicap. Ces outils permettraient de mieux repérer et prévenir la surcharge parentale et ainsi proposer des solutions adaptées : groupes de parole, suivi psychologique, séjour de répit, guidance parentale, allègement des rééducations non indispensables. Il serait utile de développer un outil comparable pour évaluer plus précisément l'impact sur les frères et sœurs des enfants en situation de handicap.

Comme le concluent Boursange et Gargiulo dans leur travail sur le concept de surcharge parentale, l'écoute bienveillante donnée aux parents et la reconnaissance de l'énergie déployée pour prendre soin de leur enfant est un moyen de leur faire sentir qu'ils sont compris et soutenus. La surcharge est multifactorielle. Il est important de repérer les éléments objectifs sur lesquels il est possible d'agir ainsi que les éléments subjectifs liés aux représentations personnelles des parents [15].

Conclusion

La situation de handicap des jeunes enfants a un retentissement sur l'équilibre et la qualité de vie familiale. L'évaluation de cet impact par un entretien oral individuel à partir des deux questionnaires (FICD + 4 et mini-Zarit) a été utile pour une grande majorité de parents ainsi que pour les équipes

de soins médicale et paramédicale. L'utilisation de cet outil au quotidien pourrait permettre d'améliorer l'accompagnement des enfants et de leur famille. Il serait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle pour objectiver d'autres facteurs de risque significatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anecamp. Des textes de lois pour encadrer la petite enfance en situation de handicap : <https://anecamp.org/decouvrir-l-anecamp/legislation-textes-de-loi/>
2. CAPPE É, BOBET R, ADRIEN JL. Psychiatrie sociale et problèmes d'assistance qualité de vie et processus d'adaptation des familles d'un enfant ayant un trouble autistique ou un syndrome d'asperger. *La psychiatrie de l'enfant*, 2009;52:201-246.
3. GUYARD A, MICHELSEN SI, ARNAUD C *et al*. Family adaptation to cerebral palsy in adolescents: A European multicenter study. *Research in developmental disabilities*, 2017;61:138-150.
4. FLORIAN V, FINDLER L. Mental health and marital adaptation among mothers of children with cerebral palsy. *Am J Orthopsychiatry*, 2001;71:358-367.
5. BREHAUT JC, KOHEN DE, RAINA P *et al*. The health of primary caregivers of children with cerebral palsy: how does it compare with that of other Canadian caregivers? *Pediatrics*, 2004;114:e182-191.
6. CURRAN AL, SHARPLES PM, WHITE C *et al*. Time costs of caring for children with severe disabilities compared with caring for children without disabilities. *Dev Med Child Neurol*, 2001;43:529-533.
7. TRUTE B, HIEBERT-MURPHY D, LEVINE K. Parental appraisal of the family impact of childhood developmental disability: Times of sadness and times of joy. *J Intellect Dev Disabil*, 2007;32:1-9.
8. GUYARD A, MICHELSEN SI, ARNAUD C *et al*. Measuring the concept of impact of childhood disability on parents: Validation of a multidimensional measurement in a cerebral palsy population. *Research in developmental disabilities*, 2012;33:1594-1604.
9. BÉDARD M, MOLLOY DW, SQUIRE L *et al*. The Zarit Burden Interview: a new short version and screening version. *Gerontologist*, 2001;41:652-657.
10. BALIGAND P. Le nombre d'élèves handicapés scolarisés a-t-il réellement augmenté ? <https://ecole-et-handicap.fr/augmentation-eleves-inclusion-scolaire/>
11. Cnaf Rapport Onape Accueil du jeune enfant 2021. https://www.caf.fr/sites/default/files/medias/cnaf/Nous_connaitre/Recherche_et_statistiques/Onape/Cnaf_Rapport%20Onape_Accueil%20du%20jeune%20enfant2021.pdf
12. Chiffres_cles_petite_enfance_handicap.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: https://www.hcfea.fr/IMG/pdf/Chiffres_cles_petite_enfance_handicap.pdf
13. TRUTE B, BENZIES KM, WORTHINGTON C *et al*. Accentuate the positive to mitigate the negative: mother psychological coping resources and family adjustment in childhood disability. *J Intellect Dev Disabil*, 2010;35:36-43.
14. MORETTI A, CIANCI P, DE PAOLI A *et al*. Burden of care in families of patients with rare genetic diseases: analysis of a large Italian cohort. *Eur J Med Genet*, 2021;64:104230.
15. GARGIULO M, BOURSANGE S. Surcharge, répit et guidance. *Èrès*, 2022. 365 p. (revue CONTRASTE de l'ANECAMSP).

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

Analyse bibliographique

Circonstances de survenue des traumatismes crâniens chez l'enfant et leurs conséquences

ROBY PR, McDONALD C, CORWIN DJ *et al.* Characteristics of pediatric concussion across different mechanisms of injury in 5 through 12 years olds. *J Pediatr*, 2024;274:114157.

Les enfants et adolescents sont plus souvent concernés par des traumatismes crâniens (TC) que les adultes, notamment lors de la pratique sportive ou lors d'activités ludiques quotidiennes. La plupart des études réalisées se sont focalisées sur les adolescents sportifs ; il existe peu de données chez l'enfant plus jeune. Des travaux des années 2000-2010 montraient que les TC les plus fréquents chez les enfants de moins de 9 ans étaient dus à des chutes de vélo et des accidents dans les cours de récréation. Entre 10 et 14 ans, les accidents liés à une pratique sportive, comme le football notamment, étaient au premier plan.

Le but de ce travail était de déterminer les circonstances de survenue des TC chez des enfants âgés de 5 à 12 ans et leurs spécificités en fonction de l'âge.

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle avec inclusion de patients âgés de 5 à 11 ans se présentant pour une consultation spécialisée dans les 28 jours suivant un TC. Les dossiers des patients étaient retrouvés à partir de registres informatiques spécifiques sur la période de 2018 à 2022, les données démographiques et cliniques des enfants y étaient extraites. Les patients étaient séparés en trois groupes selon le mécanisme du traumatisme :

- un groupe dont les TC étaient en rapport avec une activité sportive en entraînement ou en compétition ;
- un groupe dont les TC étaient survenus dans le cadre d'activités ludiques ou dans la cour de récréation ;
- un 3^e groupe pour lequel les TC étaient en rapport avec un autre mécanisme (accident de voiture, chute, agression).

Sur la période d'étude, 1 141 patients (42,9 % de filles) ont été inclus avec un âge médian de 11 ans (9-12). Par ordre de fréquence, les TC survenaient lors d'activité récréative (37,3 %), dans un contexte indépendamment du sport et du jeu (31,9 %) et lors d'une activité sportive (30,9 %). Dans cette dernière situation, les enfants étaient significativement plus âgés, avec un âge médian de 11 ans (10-12), que les enfants avec un TC lié aux activités ludiques [âge médian 10 ans (9-11)] ou à un autre mécanisme [âge médian 10 ans (8-12)] ; $p < 0,001$. Les filles avaient proportionnellement plus de TC dans des circonstances non liées au sport ou aux activités ludiques (48,1 %) par rapport aux garçons. Les enfants avec un TC survenant lors d'un accident (39,6 %) et lors des jeux récréatifs (35,7 %) étaient significativement vus plus précocement dans un service d'urgence que ceux avec des TC survenus lors d'une activité sportive (27,9 %), ($p < 0,001$), mais dans cette dernière

situation, des spécialistes étaient vus en moyenne 2-3 jours plus tôt que dans les deux autres groupes ($p < 0,001$). Une symptomatologie plus bruyante avec notamment des anomalies visio-vestibulaires, une répercussion sur le sommeil et les activités quotidiennes étaient plus fréquentes dans le groupe de TC non survenu dans un contexte ludique ($p < 0,001$) ou sportif ($p < 0,001$).

Ce travail fait une mise au point sur les circonstances de survenue des TC chez l'enfant de 5 à 12 ans et montre que les TC liés à une activité sportive sont les moins fréquents dans cette tranche d'âge par rapport aux TC liés à une activité ludique ou à un accident, une chute, une agression. Ces derniers sont souvent ceux pour lesquels les symptômes sont les plus sévères et pour lesquels il existe souvent un délai de prise en charge par un spécialiste.

Altération du profil métabolique des prématurés traités par photothérapie en cas d'hyperbilirubinémie

SATROM KM, WANG J, LOCK EF *et al.* Phototherapy alters the plasma metabolite profile in infants born with hyperbilirubinemia. *J Pediatr*, 2024;274:114175.

Une hyperbilirubinémie est quasiment constante chez les prématurés, 80 % d'entre eux reçoivent de la photothérapie. Le taux de bilirubine n'est pas un facteur prédictif de l'évolution dans cette population. Il existe des algorithmes pour la mise en place de la photothérapie chez les nouveau-nés à terme mais pas chez le prématuré. En général, plus l'âge gestationnel est faible, plus le seuil de bilirubine pour la mise en place d'une photothérapie est bas. Bien que rares, des effets secondaires sont possibles avec la photothérapie. Chez le nouveau-né à terme, des altérations de l'ADN ou une apoptose des cellules mononuclées ont déjà été observées, de plus, un risque plus important de convulsions chez les nouveau-nés de plus de 35 SA a été rapporté. Chez le prématuré, une augmentation de la mortalité et des rétinopathies a été décrite en cas d'utilisation agressive prolongée.

Le but de ce travail était d'évaluer l'impact de la photothérapie et/ou de l'âge gestationnel sur le profil métabolique plasmatique d'enfants prématurés ayant une hyperbilirubinémie.

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée entre juillet 2019 et septembre 2022 chez des prématurés de 28 SA à 35 SA + 6 recevant une photothérapie pour hyperbilirubinémie. Les critères d'exclusion étaient les patients ayant des anomalies congénitales, des syndromes génétiques ou des maladies métaboliques. Les nouveau-nés étaient divisés dans un groupe grands prématurés (28 à 31 SA + 6) et prématurés modérés

■ Analyse bibliographique

et tardifs (32 à 35 SA + 6) ; des prélèvements métaboliques étaient réalisés avant, à 24 heures puis à 48 h de l'initiation de la photothérapie. Les profils métaboliques étaient déterminés par spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide. Pour chaque métabolite identifié, une analyse de covariance était effectuée pour évaluer les principaux effets de la photothérapie et de l'âge gestationnel en fonction des taux de bilirubine totale comme covariable.

Au total, 92 prématurés ont été inclus, 60 ont eu une indication de photothérapie, 88 % dans le groupe grands prématurés et 55 % dans le groupe prématurés modérés. Une photothérapie, avec la même puissance de rayonnement, était initiée pour des taux significativement plus faibles de bilirubine totale dans le groupe grands prématurés ($7,3 \text{ mg/dL} \pm 1,4$) par rapport au groupe prématurés modérés ($9,9 \text{ mg/dL} \pm 1,9$), ($p < 0,01$) et à un âge significativement plus jeune respectivement ($2 \pm 0,6$ jours vs $2,7 \pm 1$ jours, $p < 0,01$).

Un total de 1 432 métabolites était identifié. En analyse de covariance avec ajustement sur les taux de bilirubine totale, 664 métabolites étaient significativement liés à l'effet de la photothérapie, 191 liés à l'âge gestationnel et 46 à la combinaison photothérapie-âge gestationnel ($p < 0,05$). La taille d'effet moyenne pour les métabolites était plus importante après 48 h que 24 h de photothérapie, par rapport à l'initiation du traitement.

Les voies métaboliques les plus modifiées par la photothérapie étaient celles du métabolisme des membranes lipidiques ($p = 0,001$), du métabolisme monocarboné ($p = 0,001$), de la biosynthèse de la créatine ($p = 0,001$) et de la différenciation oligodendrocytaire ($p = 0,02$).

Ce travail met en évidence que la photothérapie affecte plus le profil métabolique plasmatique que l'âge gestationnel lui-même chez les enfants prématurés. Les voies métaboliques lipidiques et de différenciation oligodendrocytaires sont principalement modifiées, d'autres travaux sont nécessaires pour évaluer le bénéfice-risque de la photothérapie dans cette population vulnérable.



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 :

Éditorial

Par H. Adamski

DOSSIER : PHOTODERMATOSES DE L'ENFANT

COMPTE RENDU DES 25ES JIRP



BILLET DU MOIS



6 SEPTEMBRE 2024

Un p'tit truc en plus

Ne nous souhaitez plus "Bon courage!" J'avais autrefois interrogé des jeunes étudiants en médecine à propos de leurs propres définitions du handicap. Ils avaient été nombreux à répondre: "C'est un manque et surtout pas une différence."

"Je n'y arriverai pas", avait confié un enfant handicapé moteur au professeur des écoles qui l'invitait à modeler de ses mains un personnage qui lui soit familier. Cet enfant pouvait croire qu'il n'arriverait pas à créer le mouvement qui était en lui et à offrir à tous les regards ce qu'il ne pensait pas pouvoir faire avant de l'avoir fait.



10 JUIN 2024

Kafka, l'enfant et la poupée



13 MAI 2024

C'est quoi l'espoir, papa ?



8 AVRIL 2024

Et ce mot est...



8 MARS 2024

Des enfants émerveillés

NUMERO ACTUEL



www.realites-pediatriques.com

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

FACE AUX PNEUMOCOQUES, DÈS LES PREMIÈRES SEMAINES DE VIE
AVANCEZ AVEC CONFIANCE
CHOISISSEZ VAXNEUVANCE™



COUVERTURE renforcée avec 15 sérotypes vaccinaux, dont les 13 sérotypes communs à VPC-13¹



PROTECTION observée dès la primovaccination^{**} et démontrée après la dose de rappel^{***1}



ADMINISTRATION possible même si schéma débuté avec un autre vaccin pneumococcique conjugué¹

VAXNEUVANCE™ est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans. VAXNEUVANCE™ doit être utilisé selon les recommandations officielles.¹

Place dans la stratégie thérapeutique et recommandations vaccinales : Pour les nourrissons âgés de 2 à 6 mois : une dose de VAXNEUVANCE™ ou VPC-13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois. Pour les schémas de rattrapage, les populations particulières et à risque élevé d'IP, cf. - Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque : Place du vaccin VAXNEUVANCE™ chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans.^{2,3}

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

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

Avant de prescrire, pour des informations complètes, veuillez consulter le RCP sur le site de l'Agence Européenne du Médicament : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance> ou disponible en flashant ce QR code.

* Après la dose de rappel¹ ; ** Analyse descriptive ; *** Critères principaux : réponses immunitaires mesurées 30 jours après la dernière

dose de vaccin (3^e dose chez les nourrissons non prématurés et 4^e dose chez les nourrissons prématurés) ;

1. RCP de Vaxneuvance™ ; 2. HAS. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque.

Place du vaccin VAXNEUVANCE™ chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans. 27 juillet 2023 ;

3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de VAXNEUVANCE™. 20 septembre 2023.

IP : Infection Pneumococcique ; VPC : Vaccin Pneumococcique Conjugué

Pour plus
d'informations sur
le bon usage

