

réalités

■ Mensuel
Novembre 2024

n° 281

PÉDIATRIQUES

L'ANNÉE
PÉDIATRIQUE

QUOI DE
NEUF ?



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. Grisocelli, Pr P.-H. Jarreau,
Pr C. Jousselman, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DES PUBLICATIONS

T. Klein

DIRECTEUR DES RÉDACTIONS

Dr C. Reitz

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, Ph. Legrain

RÉDACTEURS GRAPHISTES

B. Gattegno, M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

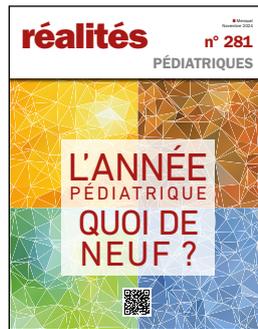
D. Chargy
C. Poussin (assistante)

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 : 4^e trimestre 2024



Novembre 2024 **n° 281**

LE BILLET DU MOIS

9 Attends-moi !
A. BOURRILLON

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE QUOI DE NEUF EN 2024 ?

10 Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?
P. TOUNIAN

14 Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?
J. LEMALE

20 Quoi de neuf en infectiologie et vaccinologie pédiatriques ?
N. OULDALI

24 Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?
J. PAUTRAT

35 Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?
H. AUBERT

45 Quoi de neuf en pédopsychiatrie ?
O. REVOL, O. SIXT

51 Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?
N. LÉBOULANGER

54 Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?
P. QUARTIER

57 Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?
G. DUTAU

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

66 Identifier parmi les enfants avec un "BRUE" les diagnostics différentiels graves

Dépistage néonatal d'un déficit en vitamine B12
J. LEMALE

Un bulletin d'abonnement est en page 50.

Image de couverture
© LTDean@shutterstock.com



26^{es}

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

Jeudi 20 mars 2025

Dermatologie pédiatrique

Pr Smail HADJ-RABIA, Paris

Vendredi 21 mars 2025

Troubles du neuro-développement

Pr David DA FONSECA, Marseille

PALAIS DES CONGRÈS DE VERSAILLES



Dermatologie pédiatrique

Président : Pr S. HADJ- RABIA, Paris

Mises au point interactives

9 h 00
–
12 h 30

- Dermatite atopique : quelles stratégies thérapeutiques ?
- Vitiligo : que proposer ?
- Psoriasis : nouveautés thérapeutiques
- Pelade : que faire ?

Pause déjeuner – 12 h 30-14 h 00

Questions flash

14 h 00
–
17 h 00

- Toxidermies : quelle démarche diagnostique ?
- Pathologies de la muqueuse buccale : quels sont les diagnostics les plus fréquents ?
- Suspicion de sévices : y a-t-il des signes cutanés évocateurs ?
- Quand évoquer une pathomimie ?
- Urticaire : quelle prise en charge ?
- Est-ce vraiment du vitiligo ?
- Pédiculoses : quoi de neuf ?
- Verrues de l'enfant : traiter ou ne pas traiter ?
- Ongles de l'enfant : quelles pathologies ne pas oublier ?
- Photosensibilité précoce : que faire ?
- Hypersudation : pathologique ou pas ?

Questions aux experts – 17 h 00-17 h 45

Troubles du neuro-développement

Président: Pr D. DA FONSECA, Marseille

Mises au point interactives

9 h 00
–
12 h 30

- Théorie de l'attachement : un rôle clé dans l'éducation
- Troubles du neuro-développement liés à la prématurité
- Nouvelles recommandations pour la prise en charge du TDAH : rôle du pédiatre
- Troubles du neuro-développement : le poids des gènes

Pause déjeuner – 12 h 30-14 h 00

Questions flash

14 h 00
–
17 h 00

- Neuro-développement et autisme : de la physiopathologie au dépistage précoce
- TDAH: comment bien prescrire les traitements médicamenteux ?
- Génération alpha et troubles du neuro-développement : comment aider les parents ?
- Comment comprendre le fonctionnement cognitif des TSA ?
- Comment lutter contre la stigmatisation des troubles du neuro-développement ?
- Troubles dys : où commence le pathologique ?
- Dyslexies, dysorthographies : quels outils de dépistage utiliser ?
- Dyslexies, dysorthographies : quelle prise en charge ?
- Troubles de l'apprentissage : quand prescrire une imagerie cérébrale ?
- Comment prévenir les carences nutritionnelles des TSA ?
- Comment prendre en charge les troubles digestifs des TSA ?

Questions aux experts – 17 h 00-17 h 45

Le VACCIPODCAST



Une série de podcasts
réalisée par **Réalités Pédiatriques**

Avec le soutien institutionnel de



Réalités Pédiatriques, avec le soutien institutionnel des laboratoires **MSD**,
vous propose 1 série de 3 podcasts.

Vous pouvez d'ores et déjà écouter le 1^{er} PODCAST de cette série



La vaccination contre le pneumocoque évolue

Pr Naim 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.

La prévention des infections à pneumocoques est un enjeu majeur de santé publique. 15 années après la mise à disposition du dernier vaccin antipneumococcique, deux nouveaux vaccins sont au calendrier vaccinal en 2024, l'un pour les enfants et l'autre pour les adultes. Mais connaissez-vous l'histoire de ces infections et de leurs vaccins ? Saviez-vous que tout a commencé dans la salive d'un enfant de 5 ans en 1880 ?

Liens d'intérêt:

Invitations à des congrès scientifiques: GSK, Pfizer, Sanofi.
Autres lien d'intérêt: aucun

À VENIR



Infections bactériennes invasives et non invasives

Pr Elise LAUNAY
CHU NANTES.



Infections hivernales et co-infections

Dr Zein ASSAD
IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution)
InsERM UMR 1137, Bichât PARIS.

Retrouvez ce PODCAST

- ▶ sur le site: www.realites-pediatriques.com
- ▶ sur le site: <https://www.realites-pediatriques.com/vacci-podcast/>
- ▶ ou directement en flashant ce QR Code



À écouter où et quand vous voulez !

Réservé aux professionnels de santé

Billet du mois

Attends-moi !



A. BOURRILLON

Elle avait été l'une des jeunes enfants de mes consultations qui m'avait écrit un jour : "J'aimerais bien devenir médecin des enfants, comme toi ! Attends-moi !".

Je lui avais répondu, avec émotion : "Je t'attends".

Elle m'avait adressé, chaque année, une lettre me donnant de ses nouvelles et m'avait appris l'immense déception qu'avait constitué pour elle l'échec de l'accès aux études médicales.

Elle m'avait fait part de son mariage puis de la naissance de sa fille.

Elle m'avait écrit quelques mois plus tard qu'elle était entrée dans la période la plus éprouvante de sa vie. L'enfant était hospitalisée dans un service de réanimation en état comateux. L'équipe soignante était excellente dans son accompagnement mais elle osait encore en appeler au soutien de *mes bonnes ondes*.

Je lui avais répondu que la petite fille *percevait* tous les signes de tendresse qu'elle lui transmettait et qui effaçaient toutes les souffrances qu'elle redoutait pour elle. Je l'avais assuré que nous partagions la confiance qu'elle avait dans l'expertise et l'humanité de l'équipe qui prenait soin de son enfant.

Elle m'avait transmis un peu plus tard combien sa joie avait été grande lorsque l'enfant avait retrouvé une autonomie respiratoire. Elle m'avait adressé une photo qui témoignait de son bonheur d'avoir pu la reprendre dans ses bras. Heureuse de la voir retrouver cette indéfinissable nouvelle respiration qui précéderait sans doute des *après* difficiles.

Une nouvelle vie à laquelle s'habituer. Avec les recours de soignants spécialisés.

Un pas à pas. *A minima*.

"Même à distance, j'aurai encore besoin de vous".

Elle était toujours là l'enfant qui m'avait écrit "Attends-moi".

Et à laquelle je peux encore répondre...

Je suis là.

Je t'attends.

■ L'année pédiatrique

Quoi de neuf en nutrition pédiatrique ?



P. TOUNIAN

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques,
Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS.

Les nouveautés de cette année en nutrition pédiatrique concernent les premiers mois de vie (laits infantiles, diversification), l'allergie aux protéines du lait de vache, l'hypercholestérolémie et l'obésité.

■ Laits infantiles

1. Troubles fonctionnels digestifs du nourrisson

La société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) a émis des recommandations concernant les laits infantiles indiqués en cas de régurgitations, coliques ou constipation chez le nourrisson [1]. Elle confirme l'intérêt des laits épaissis dans la prise en charge des régurgitations et celui des formules enrichies en β -palmitate (palmitate en position β dans les triglycérides, comme dans le lait de mère, permettant de réduire la formation de complexes solubles avec le calcium qui durcissent les selles [2]) ou en magnésium dans le ramollissement des selles. En revanche, aucun lait infantile indiqué dans les coliques n'a fait la preuve de son efficacité d'après ces experts.

2. Recommandations de l'OMS

Les recommandations de l'OMS concernant l'alimentation de l'enfant de 6 à 23 mois publiées l'an passé [3] ont suscité une inquiétude justifiée de multiples sociétés savantes de pédiatrie [4]. Avec le prétexte louable de promouvoir l'allaitement, l'OMS a considéré que les

laits 2^e âge et de croissance pouvaient être remplacés par un lait de mammifère natif. Il est pourtant bien établi depuis des décennies que le remplacement des laits 2^e âge par un lait de mammifère natif (en France, principalement le lait de vache) exposait inexorablement à un risque de carence martiale, et à un moindre degré en acides gras polyinsaturés et en vitamine D. Les laits de croissance sont également recommandés par la Société française de pédiatrie (SFP) pour assurer au mieux les besoins en fer après l'âge de 1 an [4]. Une telle recommandation destinée aux pays en voie de développement, où plus de la moitié des nourrissons et jeunes enfants souffrent déjà de carence martiale, est irresponsable. Rappelons qu'une carence en fer au cours des 1 000 premiers jours entraîne des troubles du développement neurocognitif irréversibles [5]. Si tout le monde est d'accord pour promouvoir l'allaitement, cette légitime ferveur ne doit cependant pas se transformer en fanatisme délétère pour la santé des enfants.

Cette recommandations de l'OMS ne doit donc surtout pas être suivie, les enfants qui ne sont pas ou plus allaités doivent impérativement consommer des laits infantiles 1^{er}, 2^e et 3^e âge et non du lait de mammifère natif, d'autant plus s'ils vivent dans un pays en voie de développement. En revanche, une telle substitution n'augmente en rien le risque d'obésité comme certains le prétendent indûment [6]. L'utilisation d'arguments infondés pour contester cette recommandation de l'OMS est d'autant plus regrettable qu'elle risque de discréditer un désaccord justifié.

■ Diversification de l'alimentation

1. Ajout de sel

Beaucoup de pédiatres préconisent de ne pas ajouter de sel dans les plats donnés aux nourrissons. Une revue récente de la littérature [7] montre qu'il n'y a pas de preuves qu'une consommation sodée excessive tôt dans la vie puisse conduire à une hypertension artérielle ou une appétence accrue pour la saveur salée à l'âge adulte. Elle rapporte même que les nourrissons âgés de 6-12 mois pourraient être à risque d'apports sodés insuffisants, ne permettant pas de couvrir leurs besoins, si leurs repas ne sont pas suffisamment salés. Donc, contrairement à ce qui est souvent préconisé, il est tout à fait possible, voire recommandé, d'ajouter un peu de sel dans les mets préparés aux nourrissons, ne serait-ce qu'en tant que réhausseur de goût [2].

2. Introduction du gluten

L'ESPGHAN a mis à jour les recommandations concernant l'introduction du gluten chez les nourrissons en prévention de la maladie cœliaque, qui dataient de 2016 [8]. Elle a ainsi confirmé que ni l'introduction du gluten alors que l'enfant était encore allaité, ni la quantité de

Des études récentes démontrent : Les formules infantiles avec du *L. fermentum* CECT5716 permettent de réduire les infections gastro-intestinales chez les nourrissons nés par césarienne.

Les nourrissons nés par césarienne et qui ne sont pas allaités ont besoin d'une protection particulière. Leur microbiote est différent de celui des enfants nés par voie basse^{1,2} faisant des nourrissons nés par césarienne des individus plus sensibles aux infections, aux allergies et aux autres pathologies.³ Il a été prouvé scientifiquement que leur proposer une formule contenant des pré- et des probiotiques permet la formation d'un microbiote intestinal sain et donc de soutenir le développement du système immunitaire du nourrisson.

Le microbiote intestinal – la pierre angulaire pour une vie en bonne santé

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans le développement du système immunitaire et a une influence sur l'ensemble du métabolisme.⁴ Il favorise une bonne santé en facilitant la synthèse et l'absorption de nutriments, en renforçant l'intégrité et les défenses immunitaires intestinales, et en contrôlant l'axe intestin-cerveau.^{5,6}

Des perturbations du microbiote intestinal dans les premiers stades de développement engendrent des conséquences négatives pour la santé aussi bien à court qu'à long terme. La dysbiose du microbiote intestinal augmente les risques d'infections, d'allergies, d'asthme, d'eczéma atopique, de diabète de type 1 et d'obésité.^{3,7,8,9}

Les nourrissons nés par césarienne débutent leur vie avec un microbiote intestinal défavorable

Le mode de naissance a une influence significative sur la composition du microbiote intestinal.¹⁰ Les études montrent que celui des nourrissons nés par césarienne diffère significativement de celui des enfants nés par voie basse^{10,11} et que sa formation est altérée.^{1,2}

Cette composition défavorable du microbiote des nourrissons nés par césarienne est due au fait qu'ils viennent au monde sans entrer en contact avec les microbiotes vaginaux et fécaux de leur mère. Cette situation engendre une augmentation du taux d'incidence des maladies et des infections. De récentes données confirment que les naissances par césarienne ne sont pas seulement liées à une augmentation du taux d'incidence des infections respiratoires mais aussi à celle des infections gastro-intestinales durant la petite enfance.¹²

L'allaitement favorise un microbiote intestinal sain

L'allaitement semble être un autre élément clef dans la formation du microbiote intestinal du nourrisson.¹³ Le lait maternel contient à la fois des pré- et des probiotiques, ce qui fait de lui un excellent catalyseur pour une colonisation favorable de l'intestin du nourrisson et contrer en partie les effets négatifs d'une naissance par césarienne sur le microbiote intestinal.¹⁴ Cependant, les femmes donnant naissance par césarienne sont moins susceptibles d'allaiter et, si elles le font, commencent généralement plus tard et arrêtent plus tôt.^{15,16}

Cette situation est particulièrement fréquente dans les cas d'accouchements par césarienne programmés.^{17,18} Le but premier devrait être d'augmenter le taux d'allaitement, en particulier après une césarienne.

Une combinaison unique : *L. fermentum* et des GOS dans HiPP COMBIOTIC®

HiPP COMBIOTIC® contient une combinaison de *L. fermentum* CECT5716, une souche bactérienne probiotique isolée du lait maternel, et des prébiotiques galacto-oligosaccharides (GOS). *L. fermentum* est l'un des colonisateurs primaires de l'intestin. Ses propriétés probiotiques et son innocuité ont été prouvés dans deux études avec des périodes d'intervention allant jusqu'à un an et une période d'observation de suivi allant jusqu'à trois ans.^{19, 20, 21}

Une analyse des échantillons de selles montre une augmentation significative de 78% de Lactobacilles et de 70% de Bifidobactéries. Cette augmentation de bactéries bénéfiques contribuerait à la réduction de l'incidence des infections gastro-intestinales.²²

Des nouvelles données d'études mettent en avant des bénéfices

Une récente méta-analyse met en avant les effets bénéfiques des formules infantiles contenant du *L. fermentum* CECT5716 chez des enfants nés par césarienne non allaités. **Cette formule réduit le taux d'incidence des infections gastro-intestinales de 73%.**²³ Ces résultats sont hautement pertinents pour des enfants nés par césarienne du fait que le développement de leur microbiote intestinal est altéré et qu'ils ne sont souvent pas allaités, ce qui les expose à un risque plus élevé d'infections et de maladies plus tard dans la vie. La combinaison des ferments (bactéries) lactiques naturels *L. fermentum* CECT5716 et de prébiotiques GOS dans HiPP COMBIOTIC® contribue à l'établissement d'un microbiote intestinal sain ce qui, à terme, protège les nourrissons de l'intérieur.

HiPP COMBIOTIC® bénéficie particulièrement aux nourrissons nés par césarienne qui ne sont pas allaités.



APPROCHE
FONDÉE SUR
DES PREUVES
SCIENTIFIQUES

Pour plus
d'informations,
rendez-vous sur
[hipp.fr/hipp-](http://hipp.combiotic)
hipp.combiotic
professionnels-de-sante



Télécharger la liste des sources sur hipp.fr/hipp-professionnels-de-sante/produits/formules-infantiles/notre-meilleure-protection-pour-les-enfants-nes-par-cesarienne/

Informations importantes : L'allaitement est l'alimentation idéale pour le nourrisson. Les formules infantiles ne doivent être données que sur conseils d'un professionnel de santé.

■ L'année pédiatrique

gluten introduite, ni la consommation de gluten par la mère durant la grossesse ou l'allaitement n'avaient d'influence sur le risque de survenue d'une maladie cœliaque, y compris chez les enfants à risque.

■ Allergie aux protéines du lait de vache (APLV)

Après les recommandations de l'ESPGHAN sur la prise en charge de l'APLV publiées en 2023, l'Organisation mondiale d'allergie pour le diagnostic et la prise en charge de l'APLV (DRACMA) a publié les siennes [9]. Elles se distinguent principalement des précédentes par la place des formules à base d'acides aminés. L'ESPGHAN précisait qu'elles devaient être prescrites en première intention dans les formes sévères d'APLV ou en cas de dénutrition, alors que le DRACMA considère qu'elles doivent être données en deuxième intention lorsque les hydrolysats de PLV ou de riz ne sont pas tolérés. Cette prise de position semble étayée par l'étude récente de Nocerino *et al.* [10]. En effet, ce travail a inclus 60 nourrissons avec APLV sévère ayant tous été mis sous formule à base d'acides aminés. Dans un premier temps, un test de provocation orale a été réalisé avec un hydrolysate de caséines avec *Lactobacillus rhamnosus* (LGG). Tous les nourrissons, sauf un, toléraient l'hydrolysate, montrant déjà qu'une telle substitution était possible dans la grande majorité des situations. Ces 59 nourrissons ont alors été randomisés en deux groupes, l'un a poursuivi la formule à base d'acides aminés et l'autre a été passé sous hydrolysate de caséines avec LGG. À l'âge de 1 an, 48 % des enfants sous hydrolysate de caséines toléraient les PLV contre 3 % dans l'autre groupe, suggérant ainsi que le maintien prolongé de la formule avec acides aminés chez les enfants avec APLV pourrait retarder l'acquisition de la tolérance aux PLV. On peut donc en déduire que la recommandation du DRACMA réservant les formules avec acides aminés aux

nourrissons ne tolérant pas les hydrolysats est donc préférable, et que les nourrissons alimentés avec une formule avec acides aminés devront rapidement être passés sous un hydrolysate, après s'être assuré de sa tolérance.

■ Hypercholestérolémie

L'intérêt d'un traitement dès l'enfance des enfants avec hypercholestérolémie familiale (HCF) dans l'objectif de prévenir la survenue précoce d'accidents cardiovasculaires (CV) à l'âge adulte est maintenant bien établi. Un travail récent a confirmé cette préconisation [11]. Les auteurs ont montré que les individus dont la concentration de cholestérol non-HDL (cholestérol total – HDL-cholestérol) restait élevée de l'enfance (3-19 ans) à l'âge adulte (20-40 ans) avaient un risque significativement accru d'accidents CV dans les 8,9 ans suivant l'âge de 40 ans, en comparaison avec les individus n'ayant pas de dyslipidémie. En revanche, ceux dont le cholestérol non-HDL s'était normalisé de l'enfance à l'âge adulte n'avaient pas de risque CV augmenté par rapport à la même population témoin. Ce travail confirme donc l'importance de traiter l'HCF dès l'enfance, comme le recommande la SFP [12].

Ces résultats soulignent la nécessité de dépister les HCF dès l'enfance. Une controverse existe sur les modalités de ce dépistage : généralisé à tous les enfants ou limité à ceux à risque. Un travail récent a une nouvelle fois montré la très faible efficacité du dépistage généralisé chez près de 270 000 adolescents âgés de 12 ans puisque moins de 8 % avaient bénéficié d'un bilan lipidique de dépistage [13]. L'étude ne donne en revanche pas d'information sur le rendement de ce dépistage généralisé (pourcentage d'HCF dépistées), mais les travaux antérieurs ont largement démontré qu'il était très réduit et donc coûteux. Clairement, le dépistage ciblé sur les enfants à risque (antécédents familiaux

d'HCF ou d'accidents CV prématurés) doit être préféré au dépistage généralisé car son rendement et son coût sont bien meilleurs. Il diminuera également le risque d'imposer des régimes ou des traitements médicamenteux inutiles à des enfants ayant une augmentation modérée du LDL-cholestérol (< 1,60 g/L) qui ne justifie aucune prise en charge. C'est notamment le cas des enfants obèses chez lesquels il ne faut pas prescrire de bilan lipidique en l'absence d'antécédents familiaux d'HCF. Cette préférence du dépistage ciblé est également plébiscitée par la SFP [12] et l'*US Preventive Services Task Force (USPSTF)* [14].

■ Obésité

Le traitement de l'obésité de l'enfant repose sur un régime restrictif cognitif qui doit être maintenu à long terme, et le plus souvent à vie. La faim inéluctable qu'il entraîne, à laquelle il faut résister en permanence, explique probablement les nombreux échecs à moyen et long termes et alimente l'idée erronée que "les régimes ne sont pas efficaces". L'arrivée récente d'anorexigènes comme les agonistes de GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) ont augmenté l'efficacité de ces régimes en réduisant notamment l'accroissement de l'appétit qu'ils provoquaient. Dans une revue récente, l'USPSTF a confirmé l'efficacité supérieure de ces anorexigènes par rapport au régime seul, tout du moins à court terme [15]. En revanche, cette institution est plus réservée sur les résultats à plus long terme (> 1 an de traitement) et s'interroge sur les éventuels effets indésirables lors des traitements prolongés [15]. Tout cela rappelle que l'obésité de l'enfant n'est pas due à une simple mauvaise hygiène de vie qu'il suffirait de corriger pour définitivement guérir, mais bien à une prédisposition génétique qui explique la nécessité de lutter toute sa vie contre cet état constitutionnel.

Un travail colossal a analysé l'évolution entre 1990 et 2022 de la prévalence de

la dénutrition et de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent dans 200 pays [16]. Il montre que la prévalence de l'obésité a peu ou pas augmenté dans la plupart des pays européens industrialisés (dont la France), mais qu'elle s'est en revanche accrue dans les pays en voie de développement. Dans le même temps, la prévalence de la dénutrition a bien régressé dans beaucoup de pays à revenus faibles, mais elle reste supérieure à celle de l'obésité dans la plupart de ces pays, notamment en Afrique subsaharienne et dans le sous-continent indien. La persistance d'une importante prévalence de dénutrition associée à l'augmentation de l'obésité dans les pays en voie de développement est interprétée par certains comme l'existence d'un double fléau. Ils ont tort car on devrait plutôt se réjouir d'une telle évolution qui signifie que de plus en plus d'enfants mangent à leur faim dans ces pays. Ce changement va ainsi vraisemblablement sauver des milliers de vie d'enfants, car rappelons que la dénutrition tue chaque année 5 millions d'enfants dans le monde alors que l'obésité n'a jamais tué et ne tuera jamais un enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAIDEN N, SAVINO F, HILL S *et al.* infant formulas for the treatment of functional gastrointestinal disorders: A position paper of the ESPGHAN Nutrition Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;79:168-180.
2. TOUNIAN P, JAVALET M. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Collection Pédiatrie au quotidien, 4^e édition. Elsevier Masson. 2024.
3. WHO guideline for complementary feeding of infants and young children 6-23 months of age. World Health Organization - WHO, 2023.
4. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP, pour le groupe de travail sur le fer de la SFP Fer et nutrition. *Arch Pédiatr*, 2017;24:5S23-5S31.
5. VALLÉE L, pour le groupe de travail sur le fer de la SFP. Fer et neurodéveloppement. *Arch Pédiatr*, 2017; 24:5S18-5S22.
6. FEWTRILL *et al.* World Health Organization (WHO) guideline on the complementary feeding of infants and young children aged 6–23 months 2023: A multisociety response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;79:181-188.
7. YANG S, WANG H. Avoidance of added salt for 6-12-month-old infants: A narrative review. *Arch Pediatr*, 2023;30: 595-599.
8. SZAJEWSKA H, SHAMIR R, AURICCHIO R *et al.* Early diet and the risk of coeliac disease. An update 2024 position paper by the ESPGHAN special interest group on coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;79:438-445.
9. BOGNANNI A, FIOCCHI A, ARASI S *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update – XII – Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J*, 2024;17:100888.
10. NOCERINO R, COPPOLA S, CARUCCI L *et al.* The Step-Down approach in children with Cow's Milk Allergy: results of a randomized controlled trial. *Allergy*, 2023;78:2477-2486.
11. WU F, JACOBS DR JR, DANIELS SR *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol levels from childhood to adulthood and cardiovascular disease events. *JAMA*, 2024;331:1834-1144.
12. LEMALEJ, TOUNIAN P. Hypercholestérolémie de l'enfant. Pas à Pas en pédiatrie, 2019; S21-S23.
13. HUO T, CARDEL MI, THOMPSON LA *et al.* Lipid testing among youth in Medicaid: the role of social determinants of health and providers. *J Pediatr*, 2024;274:114170.
14. US Preventive Services Task Force; BARRY MJ, NICHOLSON WK, SILVERSTEIN M *et al.* Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 2023;330:253-260.
15. O'CONNOR EA, EVANS CV, HENNINGER M *et al.* Interventions for weight management in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2024;332:233-248.
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2024;403:1027-50.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Danone, Dr Shär, Lilly, Materna, Nestlé, Novalac, PediAct, Sodilac, Ultragenix.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en gastroentérologie pédiatrique ?



J. LEMALE

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

L'année 2024 a été riche en publications. Des mises au point sur les pathologies à éosinophiles ont été faites, qui sans révolutionner leur prise en charge, permettent d'avoir une vision plus claire sur la conduite à tenir. Par ailleurs, plusieurs articles se sont intéressés à l'effet des méthodes non pharmacologiques dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent. Enfin, des études ont été réalisées sur la qualité de vie des patients avec une maladie digestive chronique (maladie inflammatoire du tube digestif, maladie cœliaque).

Comment diagnostiquer et prendre en charge une œsophagite à éosinophiles chez l'enfant en 2024 ?

Un groupe de travail d'experts de la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a fait une revue de la littérature en reprenant les articles sur ce sujet publiés entre 2014 et 2022 pour statuer sur les évidences disponibles et émettre des recommandations [1]. L'œsophagite à éosinophiles, maladie inflammatoire chronique de l'œsophage, est plus fréquente chez les garçons, chez les patients atopiques, chez les personnes avec un antécédent d'atrésie de l'œsophage ou une histoire familiale d'œsophagite à éosinophiles (études de jumeaux). Il n'existe à ce jour aucune mesure de prévention spécifique mais une attention particulière sera

portée en cas de maladie atopique. Les symptômes vont des vomissements aux refus alimentaires chez le jeune enfant jusqu'à la dysphagie et les impactions alimentaires chez l'enfant plus grand et l'adolescent. L'utilisation de questionnaires cliniques comme le score PEES (évaluant le degré de dysphagie, de nausée et de douleur) par le patient et ses parents est préconisée pour évaluer la sévérité des symptômes au diagnostic et après traitement.

En cas de suspicion d'œsophagite à éosinophiles, la méthode diagnostique reste l'endoscopie digestive haute avec au moins six biopsies du haut au bas de l'œsophage. Les scores endoscopiques validés chez l'adulte n'ont pas été évalués chez l'enfant. La réalisation d'une ph/impédancemétrie n'a pas d'utilité pour le diagnostic, sauf s'il existe une suspicion de RGO associé. La réalisation de tests allergologiques pour rechercher des allergies alimentaires ne doit pas être faite. Il n'y a toujours pas de biomarqueurs validés non invasifs disponibles pour faire le diagnostic.

Un diagnostic précoce est nécessaire pour la mise en place d'un traitement et éviter une évolution vers des sténoses fibreuses.

Trois types de traitements peuvent être initiés en cas d'œsophagite à éosinophiles confirmée :

- des évictions alimentaires : les protéines de lait de vache, le blé et l'œuf doivent être les premiers aliments évités dans une stratégie de "step-up". En

cas d'efficacité, une éviction prolongée du ou des aliments responsables est nécessaire. L'utilisation d'une formule d'acides aminés, efficace dans 90 % des cas, doit être réservée, en raison de son coût et de la faible compliance des patients, aux enfants avec un retard de croissance, des allergies multiples ou quand la maladie est résistante aux autres traitements ;

- des corticoïdes en topiques, du budésônide visqueux ou du fluticasone dégluti sans supériorité de l'un par rapport à l'autre. La dose minimale efficace est préconisée en traitement de maintenance ;
- des inhibiteurs de la pompe à protons à double doses. Un traitement prolongé à une dose inférieure est recommandé pour maintenir la rémission.

Le traitement d'induction est nécessaire pendant au moins 8 à 12 semaines (au moins 4 semaines pour les formules d'acides aminés). Le traitement de maintenance est mis en place en cas de rémission histologique, sa durée est propre à chaque patient mais doit être d'au moins 1 an. Une endoscopie digestive haute est refaite en cas de rechute et après 1 à 3 ans d'évolution en cas de rémission clinique stable.

Si la pathologie est réfractaire, l'utilisation du dupilumab est possible chez les patients de plus de 1 an et > 15 kg.



Avec Pepti-Junior,
faites de l'APLV
un jeu d'enfant !

Pepti-Junior accompagne les bébés APLV du diagnostic jusqu'à l'acquisition de tolérance

Nouveau AR
En cas de régurgitations



- ✓ Teneur ajustée en caroube ⁽¹⁾
- ✓ Hydrolysat poussé de caséine :
efficacité prouvée
(nouvelle Étude Delisa 2024⁽²⁾)
- ✓ Meilleure acceptabilité du goût ⁽³⁾

Picot Pepti-Junior Caséine, Pepti-Junior Caséine AR et Picot Pepti-Junior Riz sont des DADFMS (Dénrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales) pour les besoins nutritionnels du nourrisson de 0 à 12 mois et des enfants en bas âge de 1 à 3 ans, en cas d'allergie aux protéines de lait de vache et/ou d'intolérance au lactose.

(1) Meunier L, et al. Locust bean gum safety in neonates and young infants: an integrated review of the toxicological database and clinical evidence. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2014 Oct;70(1):155-69.

(2) Étude DELISA (2024) : Étude rétrospective observationnelle portant sur la tolérance et croissance de 61 nourrissons de moins d'un an, diagnostiqués avec une allergie aux protéines de lait de vache et ayant reçu une alimentation infantile avec un hydrolysat poussé de caséine (Picot Pepti-Junior caséine). En cours de publication.

(3) Étude réalisée auprès de 20 parents face à des formules comparables.

Avis important : Le lait maternel est pour chaque nourrisson l'aliment idéal et naturel. Toutefois, si vous ne pouvez pas ou ne souhaitez pas allaiter, le corps médical vous conseillera une formule répondant aux besoins nutritionnels spécifiques de votre enfant allergique aux protéines de lait de vache et présentant ou non des régurgitations ou des reflux gastro-oesophagiens (RGO). N'en changez pas sans demander l'avis de votre médecin. **Picot Pepti-Junior Hydrolysat de Caséine 0-36 mois, Pepti-Junior caséine AR 0-36 mois et Picot Pepti-Junior Riz 0-36 mois** peuvent être utilisés comme seule source d'alimentation de 0 à 6 mois et sont un élément de l'alimentation diversifiée des nourrissons à partir de 6 mois. La décision d'introduire des aliments complémentaires doit être prise sur l'avis des professionnels de santé. À utiliser sous contrôle médical. Ne doit pas être administré par voie parentérale. Ne convient pas en cas de galactosémie.

LABORATOIRES
Picot
Pepti-Junior

EXPERT DE
L'ALLERGIE
DEPUIS
40 ANS

DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ.

LNS, 600 rue de Chalonge - Zone d'activités du Haut Montigné - 35 370 TORCE - France - LNS - SAS au capital de 1 925 410€ - RCS RENNES 451194963 - 02/2024

L'année pédiatrique

En cas de suspicion de sténose œsophagienne, un transit œso-gastro-duodénal (TOGD) est souhaitable avant une dilatation afin d'évaluer la longueur et la sévérité de la sténose. Si la sténose est modérée à sévère, une courte corticothérapie systémique est préconisée. Les dilatations endoscopiques ne sont à envisager qu'en cas d'échec sur des sténoses sévères.

Lors du suivi des patients, l'utilisation d'échelle de qualité de vie comme le "HRQoL" est recommandée pour évaluer l'impact des traitements sur le quotidien des enfants et adolescents.

Comme nous l'avons vu, idéalement, des endoscopies digestives hautes récurrentes sont nécessaires pour le suivi de la maladie et pour juger de l'efficacité des traitements. Ces procédures, réalisées lors d'une hospitalisation, sont relativement contraignantes en raison d'anesthésies générales répétées. Des méthodes de suivi alternatives se développent comme le brossage œsophagien sans sédation. Cela consiste à introduire une brosse œsophagienne après mise en place d'une sonde nasogastrique dans le bas de l'œsophage, dont la position est contrôlée par une radiographie thoracique. Le brossage permet de déterminer la quantité de neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN) dont le seuil pathologique est $\geq 10 \mu\text{g/mL}$. Thomas *et al.*, dans une étude prospective, après une confirmation de l'œsophagite à éosinophile par des biopsies œsophagiennes, ont réalisé le suivi de 24 patients par la réalisation de brossages œsophagiens [2]. L'évolution des taux d'EDN au cours du suivi par rapport aux valeurs initiales a permis d'adapter les thérapeutiques avec une efficacité observée dans 80 % des cas lors d'une endoscopie digestive haute de fin de suivi. Cette technique paraît particulièrement intéressante, surtout lorsqu'un régime d'éviction alimentaire large a été mis en place. En effet, la réalisation d'un brossage œsophagien sans sédation après la réintroduction de chaque groupe d'aliments permet

d'identifier les allergènes responsables de l'œsophagite à éosinophiles.

Et les autres pathologies à éosinophiles...

Une mise au point a été faite sur les gastroentérites et colites à éosinophiles qui sont des inflammations digestives chroniques, caractérisées par des symptômes témoignant de la dysfonction d'un segment digestif associée à un infiltrat dense à éosinophiles sans autre cause responsable [3]. Ces pathologies sont nommées selon la localisation de l'infiltrat et l'épaisseur de celui-ci (muqueux, musculéux, séreux).

D'un point de vue épidémiologique, les gastrites à éosinophiles ont une prévalence de 6,3/100 000 personnes, les gastroentérites de 10/100 000 et les colites à éosinophiles de 3,3/100 000. Les patients présentent des manifestations atopiques dans plus de 1/3 des cas.

Les signes cliniques sont non spécifiques, tels que des vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales et dépendent de la localisation de l'atteinte. De même, en endoscopie, il peut être visualisé des érosions, des ulcérations, un œdème. Les auteurs ont établi des valeurs seuils du nombre d'éosinophiles acceptables par segments, ce qui permet de mieux typer les pathologies.

L'objectif du traitement est d'obtenir une disparition des symptômes, une amélioration de l'aspect endoscopique et de l'histologie avec une croissance staturo-pondérale régulière.

La première ligne de traitement est la corticothérapie par voie systémique, notamment dans les formes modérées à sévères. Chez le jeune enfant, des évictions alimentaires peuvent être mises en place en première intention. Rien n'est défini pour le traitement de fond qui doit être adapté à chaque patient. Dans les maladies réfractaires, des agents biologiques doivent être considérés, il n'existe actuellement pas d'études pour déterminer quels sont les plus efficaces.

Syndrome de rumination

Le syndrome de rumination est un trouble de l'interaction intestin-cerveau, défini selon les critères de ROME IV, responsable de régurgitations répétées sans effort, d'aliments récemment consommés, qui sont remâchés, ravalés et/ou recrachés (**tableau I**). Le diagnostic peut être difficile en raison de la présentation clinique hétérogène, ainsi le délai diagnostic peut conduire à des complications comme des érosions dentaires, une dénutrition, des troubles ioniques, voire un retard de croissance. Ce syndrome touche surtout le jeune enfant mais depuis quelques années, on assiste à une augmentation des cas chez l'adolescent. Une équipe nord-américaine a comparé les caractéristiques du syndrome de rumination chez 49 jeunes enfants (symptômes avant l'âge de 5 ans et diagnostic fait avant 12 ans) et chez 52 adolescents dont les symptômes ont commencé après l'âge de 12 ans [4]. Les enfants présentant un syndrome de rumination dès l'enfance étaient plus souvent des garçons alors qu'il existait une prédominance féminine lorsque celui-ci

Tous les critères nécessaires, symptômes évoluant depuis au moins 2 mois :

- Régurgitations répétées et remastiquées, réavalées ou recrachées :
 - commençant rapidement après le début d'un repas ;
 - jamais pendant le sommeil.
- Régurgitations non précédées de haut-le-cœur ou nausée
- Pas d'autre cause expliquant les symptômes

Tableau I : Critères diagnostiques d'un syndrome de rumination (ROME IV), de Hyams *et al.* (2016).

débutait à l'adolescence ($p = 0,016$). En cas de début précoce, un retard du développement était plus fréquent par rapport aux groupes d'adolescents (24 vs 8 %), en revanche ce dernier groupe présentait significativement plus d'anxiété (40 vs 14 %, $p = 0,004$) et de dépression (23 vs 0 %, $p < 0,001$) par rapport aux enfants. Au début de la prise en charge, le syndrome de rumination était moins sévère chez le jeune enfant qu'à l'adolescence, les régurgitations étaient plus fréquentes ($p < 0,001$) mais ils présentaient moins de vomissements ($p < 0,001$) et de saut de repas ($p < 0,001$) par rapport aux adolescents. L'évolution était le plus souvent de moins bon pronostic plus l'âge de survenue des symptômes était tardif. Ainsi, les auteurs suggéraient l'existence d'une pathogénie et d'une histoire naturelle différentes selon l'âge d'apparition du syndrome de rumination.

Dans un autre article, une mise au point sur la prise en charge non pharmacologique du syndrome de rumination a été faite. En effet, le syndrome de rumination a des conséquences médicales et psychologiques avec un retentissement sur la qualité de vie. Sa prise en charge est complexe. Chez l'adulte, des méthodes non pharmacologiques ont montré un intérêt, notamment la respiration diaphragmatique. En effet, en contrôlant sa respiration le patient est amené à mettre en œuvre un comportement antagoniste à la rumination. Cette méthode peut être associée à une électromyographie des muscles abdominaux et intercostaux pour augmenter leurs effets. La consommation de chewing-gum et l'hypnose ont également été testées. Peu de données existent chez l'enfant. Sartori *et al.* ont fait une mise au point en analysant sept études sur 791 initialement recensées [5]. La respiration diaphragmatique est la plus utilisée chez l'enfant, elle est dans la majorité des cas combinée avec une autre approche : *biofeedback*, thérapie cognitivo-comportementale, relaxation, stratégies de distraction, modification de la prise des repas avec allongement de leur durée et

une alimentation en petites portions. Selon les études, les réponses aux traitements étaient très hétérogènes avec une rémission de 0 à 100 %, une amélioration de 8,33 à 87,5 % et une non-réponse dans 4,2 à 16,6 % des cas. La respiration diaphragmatique associée à une thérapie cognitivo-comportementale ou à de la relaxation seraient les méthodes les plus efficaces mais il n'y a pas d'évidence de haute qualité pour définir une stratégie particulière. Une prise en charge rapprochée avec des spécialistes entraînés semble surtout nécessaire.

Stimulation nerveuse et troubles fonctionnels intestinaux, un traitement à essayer quand on a tout tenté ?

Il y a quelques années, la stimulation auriculaire avait montré une certaine efficacité dans les douleurs abdominales fonctionnelles et le syndrome de l'intestin irritable des enfants et adolescents [6]. Cette année, cette méthode consistant à placer une électrode sur le lobe auriculaire et à envoyer des stimulations nerveuses qui vont stimuler des régions cérébrales *via* les voies afférentes du nerf vague a fait l'objet de plusieurs études dans les troubles fonctionnels intestinaux.

Stimulation électrique nerveuse percutanée et syndrome des vomissements cycliques : le syndrome des vomissements cycliques est un trouble fonctionnel intestinal défini par les critères de ROME IV (*tableau II*). Il se manifeste

par des nausées et/ou vomissements récurrents avec des crises d'une durée de quelques heures à quelques jours. Il est responsable d'un absentéisme scolaire important et d'une altération de la qualité de vie. L'utilisation de médicament est empirique, dominée par les antidépresseurs tricycliques dont les effets secondaires ne sont pas négligeables. Karrento *et al.* ont étudié cette année l'effet d'une stimulation auriculaire sur les symptômes et la sévérité des crises des patients avec un syndrome des vomissements cycliques réfractaires aux médicaments [7]. Dans une étude prospective, trente enfants de 8 à 18 ans avec un échec des traitements médicamenteux prophylactiques et de la crise ont porté le dispositif auriculaire 5 jours sur 7 (nuits comprises) pendant 6 semaines (*fig. 1*). Au suivi médian de 4 mois, 73 % avaient une diminution de la fréquence des épisodes et 70 % de la durée de ceux-ci par rapport à l'inclusion.

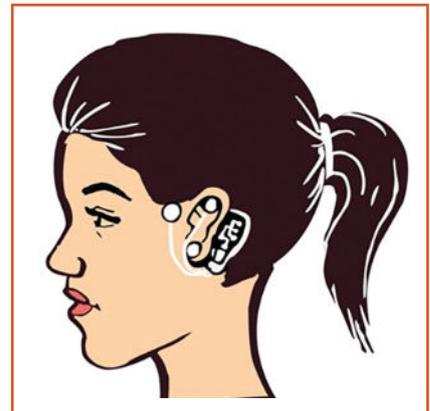


Fig. 1 : Dispositif percutané de stimulation nerveuse, de [7].

Tous les critères nécessaires :

- Au moins deux périodes en 6 mois de vomissements paroxystiques incoercibles avec ou sans nausées, durant de quelques heures à plusieurs jours
- Épisodes stéréotypés pour chaque patient
- Aucun symptôme entre les épisodes
- Pas d'autre cause expliquant les symptômes

Tableau II : Critères diagnostiques du syndrome des vomissements cycliques (ROME IV), de Benninga *et al.* (2016).

L'année pédiatrique

Au dernier suivi, 80 % décrivaient au moins une amélioration de 50 % de la fréquence et de la durée des attaques et 46,7 % diminuaient la prise de médicaments au moment de la crise par rapport à avant l'inclusion. Les enfants étaient satisfaits du dispositif, aucun effet secondaire n'était noté en dehors d'une irritation du lobe auriculaire dans 23,3 % des cas. Ainsi, les résultats de cette étude pilote sont encourageants, cette méthode semble être une alternative intéressante dans la prise en charge des patients avec un syndrome des vomissements cycliques réfractaire. Des essais randomisés plus larges sont nécessaires pour confirmer ces données.

La stimulation électrique a également été testée dans les douleurs abdominales fonctionnelles, notamment la dyspepsie fonctionnelle rentrant dans le groupe des troubles intestin-cerveau. Ces douleurs sont fréquentes, responsables d'une altération de la qualité de vie, d'un absentéisme scolaire, avec souvent une évolution vers la persistance des troubles à l'âge adulte. La prise en charge est compliquée, les antidépresseurs tricycliques sont souvent le traitement de choix dans les formes sévères. Chogle *et al.*, dans un travail prospectif multicentrique, ont testé une stimulation électrique de 4 semaines (5 jours sur 7) en plaçant quatre électrodes dans l'aire auriculaire (trois frontales, une dorsale) chez 292 enfants d'âge médian de 16,3 ans (14,0-17,7), dont 74 % étaient des filles, avec des douleurs abdominales fonctionnelles [8]. Parmi eux, 68 % avaient une dyspepsie fonctionnelle selon les critères de ROME IV avec un échec de plus de quatre traitements médicamenteux dans 61 % des cas. Les parents et les adolescents devaient remplir des questionnaires d'index de douleurs abdominales (API), d'échelle de sévérité des nausées (NSS) et de handicap fonctionnel (FDI).

Par rapport à l'inclusion, le score API diminuait de 2,68 (1,84-3,58) à 1,99 (1,13 à 3,27) après 3 semaines de stimulations ($p < 0,001$) et à 1,81 (0,85 à 3,20) à 3 mois

d'évolution ($p < 0,001$). Le score NSS s'améliorait par rapport à l'inclusion à 3 et 6 mois ($p < 0,001$). En revanche, le score FDI s'améliorait à 3 mois mais pas à 6 mois. Les parents rapportaient des résultats similaires. De la même façon que l'étude précédemment décrite, les stimulations électriques nerveuses peuvent être une aide utile chez certains patients avec échec des traitements médicamenteux.

Coliques du nourrisson : pas d'intérêt d'une supplémentation en lactase

Les coliques du nourrisson sont définies par les critères de ROME IV. Plusieurs facteurs étiologiques ont été suggérés, comme une altération du microbiote intestinal, des facteurs psychosociaux ou encore un déficit en lactase. Même si celles-ci sont considérées comme bénignes, elles entraînent une angoisse parentale importante. De façon récente, il a été montré que les coliques du nourrisson favoriseraient la survenue ultérieure d'autres troubles fonctionnels intestinaux, de migraines, de troubles du comportement. Ceci confirme l'importance de leur soulagement. En dépit de la fréquence du trouble, la prise en charge reste très limitée. En 2018, une revue *Cochrane* reprenant les études ayant testé les modifications diététiques dans la prise en charge des coliques n'avait pas pu conclure à une efficacité de la supplémentation en lactase. Cette année, une nouvelle revue systématique a étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi de la lactase chez les nourrissons présentant des coliques [9]. Cinq essais randomisés contrôlés ont été retenus. Dans trois d'entre eux, incluant 214 nourrissons, une diminution des pleurs quotidiens était observée dans le groupe lactase par rapport au placebo, cependant les méthodes de mesures des pleurs étaient différentes (temps notés par les parents, questionnaires) et la durée d'administration de la lactase variable. Dans une méta-analyse

reprenant deux essais randomisés, il n'y avait pas de différence significative sur la durée moyenne des pleurs évaluée sur 1 semaine entre le groupe lactase et le groupe placebo soit une différence moyenne de 17,66 minutes (IC95 % : -60,83 à 25,51). Aucune étude n'a retrouvé de différence de satisfaction parentale entre les groupes. En termes d'effets secondaires, dans un essai randomisé, le nombre de régurgitations était plus faible dans le groupe lactase par rapport au placebo (RR : 0,27 ; IC95 % : 0,08 à 0,92). Ainsi, les auteurs rapportaient une impossibilité à conclure sur l'efficacité de la lactase dans le traitement des coliques du nourrisson, car même si quelques essais individuels ont montré des résultats favorables, la qualité et la cohérence des évidences manquent.

État psychique des patients avec une maladie inflammatoire du tube digestif

Les MICI sont des maladies chroniques dont l'évolution est imprévisible. À l'âge pédiatrique, leur prévalence a augmenté ces dernières décennies, elles touchent essentiellement les adolescents. Chez l'adulte, plusieurs études ont montré une anxiété et des dépressions plus sévères par rapport à des témoins non malades. En pédiatrie, les résultats sont contradictoires. Cette année, une étude observationnelle réalisée en Finlande a comparé le profil psychologique de patients pédiatriques par rapport à des témoins non malades [10].

Les enfants et adolescents atteints de MICI étaient moins stressés que les témoins (OR : 0,27 ; IC95 % : 0,08-0,98). En revanche, sur l'ensemble des patients, il n'y avait pas de différence en termes de dépression et de bien-être général entre les deux groupes. En analyse de sous-groupe, les adolescents avec une maladie de Crohn active avaient un profil psychologique plus précaire. Il existait également une corrélation entre la durée d'évolution de la maladie par rapport au diagnostic

et le bon état psychique ; plus la maladie était ancienne, moins les adolescents étaient anxieux ($\rho = -0,39$, $p = 0,024$).

Maladie cœliaque, quelle influence de la méthode diagnostique sur l'évolution ?

Depuis 2020, l'ESPGHAN a défini le diagnostic de maladie cœliaque sans réalisation de biopsie duodénale si les anticorps anti-transglutaminases sont supérieurs à 10 fois la limite supérieure à la normale avec des anticorps anti-endomysium positifs sur un second prélèvement [11]. Une équipe suisse a cherché à connaître dans une étude rétrospective l'impact du mode de diagnostic, avec ou sans biopsie, sur l'observance du régime sans gluten et le temps de normalisation des ATG [12]. Tous les enfants avaient initialement des taux d'ATG supérieurs à 10 fois la normale. Ils ont été répartis en deux groupes : un groupe de 192 patients dont le diagnostic avait été fait avec des biopsies et un autre groupe de 90 patients avec un diagnostic sans biopsie. Le temps médian de normalisation des ATG était de 16,5 mois (13-28) dans le groupe avec biopsies vs 15 mois (12-36) dans l'autre groupe, $p = 0,14$. Le taux de normalisation des ATG à 1 et 3 ans n'était pas significativement différent entre les groupes. De plus, la bonne réalisation du régime sans gluten n'était

pas influencée par la méthode diagnostique. Ainsi, le diagnostic de maladie cœliaque sans biopsie n'altère en aucun cas l'adhérence à la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMIL-DIAS J, OLIVA S, PAPADOPOULOU A *et al.* Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children : an update from the european society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:1-44.
2. THOMAS J, DEB C, BITTAR K *et al.* Monitoring pediatric eosinophilic esophagitis disease activity using an unseated blind esophageal brushing model: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:878-885.
3. PAPADOPOULOU A, AMIL-DIAS J, KARL-HEINZ M *et al.* Join ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on childhood eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:122-152.
4. YANG D M, SABELLE J, KROON VAN DIEST A *et al.* Early childhood-onset rumination syndrome is clinically distinct from adolescent-onset rumination syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:565-572.
5. SARTORI R, DELLA-TORA A, BRAMUZZO M *et al.* Nonpharmacological treatment of rumination syndrome in childhood: a systematic review of the literature. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:763-773.
6. KOVACIC K, HAINSWORTH K, SOOD M *et al.* Neurostimulation for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in adolescents: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017;2:727-737.
7. KARRENTO K, VENKATESAN T, ZHANG L *et al.* Percutaneous electrical nerve field stimulation for drug-refractory pediatric cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023;77:347-353.
8. CHOGLA A, EL-CHAMMAS K, SANTUCCI N *et al.* A multicenter registry study on percutaneous electrical nerve field stimulation for pediatric disorders of gut-brain interaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:817-826.
9. KOZLOWSKA-JALOWSKA A, STROZYK A, HORWATH A *et al.* Effect of lactase supplementation on infant colic: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:1009-1016.
10. VEKARA L, KANTANEN S, KOLHO KL *et al.* Psychological well-being of children and adolescents with inflammatory disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;78:1287-1296.
11. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABO I *et al.* European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;70:141-156.
12. KLOTI S, SCHAAD J, SPALINGER J *et al.* Outcome in pediatric celiac disease is independent of the diagnostic approach in patients with high antibody levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024;79:84-91.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en infectiologie et vaccinologie pédiatriques ?



N. OULDALI

PU-PH, 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 CITE.

Prévention des bronchiolites à VRS : une avancée majeure, de nombreux challenges

Les dernières années ont été marquées par une recrudescence massive des infections respiratoires basses à VRS, avec un hiver 2022-23 que nul pédiatre, ambulatoire ou hospitalier, n'est près d'oublier. Afflux massif de patients en cabinet, aux urgences, saturations de capacités d'hospitalisation en secteurs conventionnels ainsi qu'en soins intensifs et réanimation, nécessité de transférer des patients sur plusieurs centaines de kilomètres : il était urgent d'apporter une solution pour éviter de se retrouver à nouveau dans une telle situation. Avec un sens du timing remarquable, ce ne sont pas un mais deux produits qui ont obtenu une AMM en 2023 dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS du nourrisson de moins de 1 an : le nirsevimab, anticorps monoclonal de demi-vie prolongée, et l'Abrysvo, vaccin bivalent recombinant pour la femme enceinte [1, 2].

Ainsi, la France a été l'un des tous premiers pays au monde à implémenter à l'échelle nationale le nirsevimab l'hiver 2023-24, qui était indiqué pour tout nourrisson né après l'épidémie de VRS de l'hiver précédent [1]. Quelques mois à peine après le début de cette campagne, plusieurs études ont pu apprécier l'efficacité en vie réelle de ce produit. Une première étude ayant impliqué des services de réanimation pédiatrique a comparé le taux d'immunisation préalable par nirsevimab parmi des nourrissons

hospitalisés pour bronchiolite à VRS, comparés à des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à un autre pathogène respiratoire [3]. Alors que la proportion d'enfants immunisés par le nirsevimab était de 16 % (37/238) dans le groupe bronchiolite à VRS, elle était de 42 % dans le groupe contrôle (21/50), permettant de calculer une efficacité en vie réelle de 76 % (IC95 % : 49-89) dans la prévention des bronchiolites à VRS nécessitant des soins en réanimation [3].

De la même façon, en hospitalisation conventionnelle, une étude française multicentrique ayant inclus 1035 nourrissons a estimé une efficacité en vie réelle de 83 % (IC95 % : 73-89) dans la prévention des hospitalisations pour bronchiolites à VRS [4]. Des chiffres similaires ont été obtenus *via* des études conduites aux urgences pédiatriques (efficacité 83 %, [IC95 % : 71-90]) [5], ou même en pédiatrie ambulatoire (efficacité 80 %, [IC95 % : 68-87]) [6]. Toutes ces études, réalisées en un temps record, mettent en évidence l'efficacité remarquable de cet anticorps monoclonal pour tous les niveaux de sévérité de la bronchiolite à VRS. Une étude de modélisation a ainsi estimé que près de 5800 hospitalisations avaient été évitées en France durant l'hiver 2023-24 [7].

Fort de ce succès, la campagne de nirsevimab 2024-25 a commencé le 15 septembre dernier, et se poursuivra jusqu'à la fin de la saison épidémique. S'il est bien sûr trop tôt pour estimer son impact, deux points d'attention majeurs sont à considérer. Le premier concerne les

premiers chiffres de couverture : si cette dernière paraît satisfaisante en maternité, elle est très largement suboptimale en ambulatoire, où la majorité des nourrissons de moins de 1 an nés avant le début de la campagne restent encore non immunisés. Le nirsevimab n'étant quasiment pas disponible en PMI, seuls les pédiatres ambulatoires et médecins généralistes peuvent contribuer à optimiser cette couverture. Le deuxième point est le reste à charge conséquent pour les familles n'ayant pas de complémentaire santé, de l'ordre de 300 €. Ce reste à charge est susceptible de creuser encore d'avantage les inégalités sociales de santé en lien avec ce pathogène, dont on sait déjà qu'il touche de façon disproportionnée les familles les plus précaires. Le récent avis de la HAS, considérant que le service médical rendu du nirsevimab est "modéré", ne permettra pas un meilleur remboursement pour l'année à venir, voire pourrait mettre en péril la mise à disposition du nirsevimab en maternité [8]. Ceci n'incite pas à l'optimisme quant à la généralisation de l'administration de cet anticorps de façon équitable pour toutes les familles, y compris les plus précaires, alors même

MAINTENANT DISPONIBLE

Beyfortus[®]
(nirsévimab)

**Reprenez
la main
sur le VRS***

Beyfortus[®] est un anticorps conçu pour une protection directe et prolongée de tous les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.^{1#}

INDICATION

Beyfortus[®] est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.^{1#}

Beyfortus[®] doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.¹

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.

REMBOURSEMENT

Agréé aux collectivités. Nourrissons rentrant dans leur première saison de circulation du VRS : Remboursé à 30% par la sécurité sociale.²

Enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère au VRS au cours de leur seconde saison : Non remboursé à la date du 1 septembre 2024 (admission à l'étude).

Pour une information complète sur Beyfortus[®], consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site de la base de données publique des médicaments (également disponible en flashant ce QR Code) : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

¹. Résumé des Caractéristiques du Produit Beyfortus[®]. ². HAS. Avis de la Commission de Transparence du 19/07/2023.

*VRS : Virus Respiratoire Syncytial. # Beyfortus est également indiqué chez les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS (voir rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

L'année pédiatrique

que l'efficacité de ce produit ne fait désormais plus aucun doute.

Le second produit récemment implémenté pour lutter contre les infections à VRS du nourrisson est l'Abrysvo. À la suite des résultats d'un essai randomisé de phase III retrouvant une efficacité remarquable dans la prévention des bronchiolites à VRS de l'enfant de moins de 6 mois [9], une campagne de vaccination des femmes enceintes, entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, a débuté le 15 septembre également [2]. Les premières données de couverture paraissent également encourageantes pour un vaccin femme enceinte. Cependant, il est à noter que le démarrage tardif de la campagne limitera pour cette année l'impact de ce vaccin, les enfants nés en début d'épidémie n'ayant pas eu la possibilité d'en bénéficier. Un démarrage plus précoce de cette campagne, dès le début de l'été, permettrait probablement d'optimiser le bénéfice de cette vaccination afin de protéger les petits nourrissons dès le début de la saison de VRS à l'avenir.

Au total, ces deux nouveaux produits, s'ils sont utilisés de façon pertinente et mis à disposition de tous les nourrissons indépendamment des revenus des familles, devraient permettre de réduire de façon décisive le fardeau associé au VRS en pédiatrie.

Une mobilisation forte de la communauté pédiatrique, mais aussi de gynécologie obstétrique et de médecine générale, ainsi qu'une sensibilisation des pouvoirs publics seront nécessaires afin d'y parvenir.

Évolution du pathogène, évolution du programme vaccinal

1. Infections à pneumocoque

Le pneumocoque est un pathogène exclusivement humain, dont la niche écologique est le nasopharynx du jeune

enfant. Près d'une centaine de sérotypes ont été identifiés à ce jour. Ne bénéficiant pas de la technologie pour cibler tous ces sérotypes simultanément, plusieurs firmes ont développé des vaccins conjugués ciblant les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives. Ainsi, des vaccins à 7 puis à 13 valent ont été implémentés en France aux cours des 20 dernières années. Après une baisse majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant et l'adulte en France, une ré-ascension des cas a été observée ces dernières années, en lien avec l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin conjugué à 13 valences (VPC13) [10, 11]. Les derniers rapports du centre national de référence des pneumocoques font ainsi état de plusieurs sérotypes en nette augmentation dans les infections invasives [12]. De plus, le niveau de résistance aux antibiotiques de ces sérotypes émergents est également en augmentation [13]. Ce phénomène, dit de remplacement, est lié au fait que la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux du nasopharynx des jeunes enfants a laissé vacante une place dans cette niche écologique, qui a été progressivement occupée par ces sérotypes émergents non couverts par le VPC13 [13].

Pour lutter contre ce phénomène, deux nouveaux vaccins, à 15 et 20 valences, ont été développés. Le vaccin à 15 valences est désormais recommandé depuis 2024 en alternative au 13 valent, selon un schéma identique à trois injections (2, 4 et 12 mois) [14]. Le vaccin à 20 valences bénéficie d'une AMM européenne pour un schéma en quatre injections, et une recommandation française est attendue sous peu pour pouvoir positionner ce vaccin en pédiatrie, qui remplace notamment la combinaison PCV13 + vaccin polysaccharidique à 23 valences chez l'enfant et l'adulte à risque élevé d'infection à pneumocoque. Ces deux vaccins devraient donc permettre de réduire à nouveau l'incidence des infections invasives à pneumocoque, mais nécessiteront tout de même une

surveillance active de ce pathogène, qui a prouvé par le passé qu'il était capable d'une évolution adaptative inattendue pour échapper à une pression de sélection vaccinale ou antibiotique.

2. Infections à méningocoque

Le méningocoque est un pathogène comprenant différents sérogroupes, dont l'évolution épidémiologique est dépendante de mécanismes clonaux que nous sommes, jusqu'à ce jour, incapables de prédire. Comme pour le pneumocoque, les souches de méningocoques impliquées dans les infections invasives de l'enfant ont progressivement changé en France ces dernières années [15]. Alors que les sérogroupes B et C étaient de loin les plus fréquents, on observe récemment une ascension importante des cas d'infections invasives liées aux sérogroupes Y et W [15]. Dans ce contexte, plusieurs modifications importantes du calendrier vaccinal sont décidées. Après la recommandation d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de séro groupe B validée depuis 2022, de nouvelles recommandations HAS publiées en 2024 remplacent la vaccination méningocoque C par un vaccin tétravalent ciblant les sérogroupes A, C, Y W, avec un schéma comprenant des injections à 6 et 12 mois puis une injection entre 11 et 14 ans. Ce changement devrait être intégré dans le calendrier vaccinal 2025, et permettra de lutter efficacement pour l'augmentation de l'incidence des infections invasives en lien avec ces sérogroupes.

Une fois de plus, l'exemple du méningocoque montre que les stratégies vaccinales d'un pays doivent être régulièrement reconsidérées, et tenir compte de l'évolution épidémiologique des pathogènes ciblés, qui peut être à la fois rapide et imprévisible.

Conclusion

Au total, cette année encore a été marquée par des modifications épidémiologiques

importantes pour de nombreux pathogènes responsables d'infections pédiatriques communautaires sévères. Ces évolutions mettent en exergue la nécessité d'adapter les programmes de prévention vaccinale de façon régulière, et représentent un réel défi pour les communautés pédiatrique et de médecine générale quant à notre capacité à diffuser ces informations et à appliquer ces changements de façon rapide, afin d'optimiser l'impact de santé publique. Il est également de notre responsabilité de nous assurer que l'équité d'accès à ces différents traitements préventifs est bien garantie, afin de lutter contre des inégalités sociales de santé qui restent encore marquées dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

- Haute Autorité de Santé. Nirsévimab (Beyfortus) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023 [cited 2023 Nov 1]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons
- Haute Autorité de Santé. ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) - Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2024 Nov 25]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535401/fr/abryssvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nourrissons
- PAIREAU J, DURAND C, RAIMBAULT S *et al.* Nirsevimab effectiveness against cases of respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalised in paediatric intensive care units in France, September 2023-January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*, 2024;18:e13311.
- ASSAD Z, ROMAIN AS, AUPAIS C *et al.* Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Eng J Med*, 2024; 391:144-154.
- CARBAJAL R, BOELLE P-Y, PHAM A *et al.* Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024;8:730-739.
- LAASSOUED L, LEVY C, WERNER A *et al.* Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in pediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Regional Health - Europe*, 2024;44:101007.
- BRAULT A, PONTAIS I, ENOUF V *et al.* Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024;8:721-729.
- BEYFORTUS (nirsevimab) - Virus respiratoire syncytial [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial
- KAMPMANN B, MADHI SA, MUNJAL I *et al.* Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*, 2023;388: 1451-1464.
- 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.
- OULDALI N, VARON E, LEVY C *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:137-147.
- VARON E. Rapports/Publications. Centre national de référence des pneumocoques. [Internet]. Centre National de Référence des Pneumocoques. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: <https://cnr-pneumo.com/rapports-publis>
- RYBAK A, LEVY C, OULDALI N *et al.* Dynamics of antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae in france: a pediatric prospective nasopharyngeal carriage study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)*, 2023;12:1020.
- 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 [cited 2024 Apr 8]; 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
- Rapports d'activité du CNR des Méningocoques et haemophilus influenzae [Internet]. Institut Pasteur. 2024 [cited 2024 Nov 25]; Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/rapports-d-activite>

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



J. PAUTRAT
Pneumopédiatre, PARIS.

■ Efficacité du nirsévimab

Des pédiatres français ont publié dans le *New England Journal of Medicine* [1] une étude prospective multicentrique sur l'efficacité de l'anticorps monoclonal nirsévimab contre les hospitalisations, lors de sa 1^{re} saison de commercialisation en France en septembre 2023. Cette étude a inclus 1 035 nourrissons âgés de moins de 1 an, entre octobre et décembre 2023 : 690 avaient été hospitalisés pour bronchiolite à VRS, et 345 patients contrôles avaient été hospitalisés pour une infection autre que liée au VRS. Au total, 8 % des nourrissons VRS+ avaient reçu le nirsévimab, vs 28 % des patients contrôles non VRS. Ils concluent que l'efficacité estimée du nirsévimab contre l'hospitalisation due au VRS est de 83 %.

Une autre étude française [2] a aussi étudié l'efficacité du nirsévimab, mais cette fois-ci en ambulatoire, grâce à un réseau national de 107 pédiatres libéraux. Elle a inclus 833 nourrissons âgés de moins de 1 an vus pour bronchiolite : 453 patients avaient un test antigénique rapide positif au VRS, et 430 patients contrôles ayant un test antigénique rapide négatif pour le VRS. Au total, 13 % des patients atteints avaient été immunisés par le nirsévimab, vs 41 % des patients contrôles. L'efficacité estimée en ambulatoire du nirsévimab contre la bronchiolite à VRS est identique à celle en hospitalisation, soit d'environ 80 %.

Une autre étude, menée par les chercheurs de l'Institut Pasteur et épidémiologistes de Santé Publique France [3], a

effectué une modélisation évaluant l'impact en termes d'hospitalisations évitées. Il est estimé à 5 800 hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences évitées entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a aussi publié en septembre 2024 le 1^{er} rapport de suivi des effets indésirables rapportés avec nirsévimab [4]. Entre le 11 septembre 2023 et le 30 avril 2024, 244 495 doses ont été délivrées en maternité et en ville ; 198 cas de pharmacovigilance ont été déclarés. La grande majorité de ces cas déclarés (74,7 %) faisaient état d'une inefficacité du nirsévimab, avec survenue d'une bronchiolite à VRS. Les autres cas étaient des troubles respiratoires, des syndromes grippaux et un cas d'AVC dont le lien de causalité n'a pas été établi ; trois morts subites du nourrisson ont été déclarées, la pharmacovigilance se poursuit.

Un début qui semble donc globalement prometteur pour le nirsévimab, dont l'indication cette saison a été élargie aux enfants jusqu'à l'âge de 2 ans, pour ceux ayant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, et ceux ayant un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire dans les 6 derniers mois. Espérons que cette indication sera encore élargie l'année prochaine pour les patients asthmatiques de moins de 2 ans.

Rappelons que la HAS recommande aussi, depuis juin 2024, la vaccination des femmes enceintes avec le vaccin du VRS

bivalent recombinant, dans leur 8^e mois de grossesse, lorsqu'il se situe entre les mois de septembre et janvier. Les anticorps anti VRS sont donc transmis au bébé, qui sera immunisé de sa naissance à ses 6 mois.

Ce vaccin et nirsévimab sont deux stratégies alternatives qui ne doivent pas être combinées (sauf si l'enfant naît moins de 14 jours après l'injection maternelle du vaccin).

■ Pneumopathies interstitielles de l'enfant PID : des maladies très rares

Le *European Respiratory Review* a publié en 2023 [5] une revue faite par la *European Respiratory Society Clinical Research Collaboration for chILD* (ERS CRC chILD-EU) à propos des pneumopathies interstitielles de l'enfant PID, afin de résumer le rôle des pédiatres et pneumopédiatres, dans le diagnostic difficile de cette maladie rare. Ils rappellent que le diagnostic se fait sur la présence d'au moins trois des critères suivants :

- symptômes respiratoires ;
- signes cliniques d'insuffisance respiratoire ;
- hypoxémie ou désaturation ;
- images d'atteinte pulmonaire diffuse à la radio ou au scanner pulmonaire.



Pourquoi réinventer
ce qui fonctionne bien ?



SPÉCIALITÉ REMBOURSÉE À 15%
MÉDICAMENT NON SOUMIS
À PRESCRIPTION MÉDICALE

Hélicidine®

Hélicidine 10% - Sirop édulcoré à la saccharine
sodique et au maltitol liquide

SANS SUCRE

Une référence, depuis plus de 50 ans*,
dans la prise en charge de la toux sèche.

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.¹

Il convient de rechercher les causes de la toux et de les traiter avant de délivrer un traitement antitussif. Le traitement doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux. Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter le RCP sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. et l'Avis de la HAS complet sur www.has-sante.fr.

*Date de l'AMM : HELICIDINE, 125 ml : 22 février 1957. 1. RCP Hélicidine <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Therabel 

L'année pédiatrique

Un arbre diagnostique est donné (fig. 1). Il est rapporté que 6 à 12 % de ces enfants ont une PID dite inexpliquée. Puisque la recherche avance, les auteurs insistent sur la nécessité de refaire le point sur le diagnostic lorsque la cause n'est pas identifiée.

Pneumopathie d'hypersensibilité : la cause la plus fréquente de PID de l'enfant

Une équipe italienne a publié récemment dans l'*Italian Journal of Pediatrics* une mise au point sur la pneumopathie d'hypersensibilité [6], qui est l'une des plus fréquentes PID de l'enfant : elle représenterait 50 % des PID de l'enfant. L'âge au diagnostic est en moyenne de

10 ans. C'est une réaction immunologique causée par une exposition récurrente à des agents environnementaux, comme les antigènes d'oiseaux, fréquemment retrouvés dans les cas pédiatriques. Le lavage broncho-alvéolaire BAL n'est pas indispensable. Le pronostic est favorable grâce à l'éviction du facteur déclenchant, et une corticothérapie orale ou systémique selon les cas.

Phénotyper l'asthme et les biothérapies

On estimait en 2019 à 262 millions le nombre de personnes asthmatiques, dont 5 à 10 % considérées comme asthmatiques sévères, c'est à dire non contrôlées par leur traitement maximal de corticoïdes inhalés associé à un

traitement adjuvant. Les biothérapies sont donc un espoir pour des millions de personnes.

La HAS a publié en février 2024 un guide de bonne pratique des cinq biothérapies actuellement disponibles dans le traitement de l'asthme [7], dont quatre sont disponibles chez l'enfant.

À partir de 6 ans : le dupilumab (anti-IL4R-IL13), le mepolizumab (anti-IL5), et l'omalizumab (anti-IgE). Le tézépélumab (anti-TSLP) est autorisé à partir de 12 ans.

Le *Journal of Allergy and Immunology JACI* [8] a publié une revue qui résume bien le phénotypage de l'asthme à l'ère de ces biothérapies, ainsi que leurs indications chez l'adulte et l'enfant.

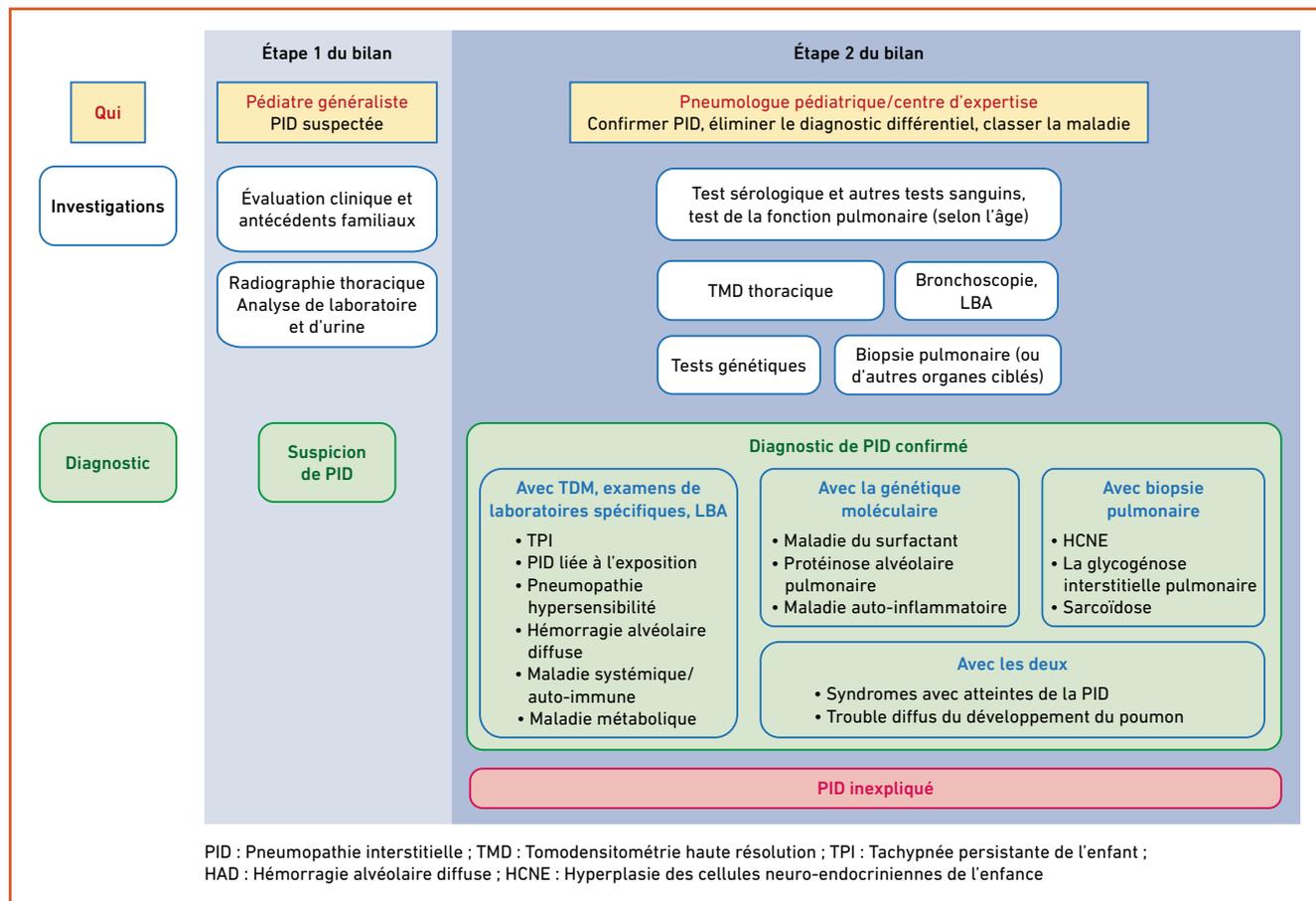


Fig. 1 : Arbre diagnostique pour la prise en charge des PID de l'enfant.

Elle rappelle la nécessité de rechercher un profil T2 allergique éosinophilique chez les asthmatiques sévères, grâce à leur éosinophilie sanguine (> ou = 150 cellules/L), et/ou au taux de FeNO (> ou = 20 ppb). La prise en compte du taux d'IgE totale (> 30 UI/mL) est discutée, mais semble surtout utile pour choisir la dose optimale d'omalizumab (anti-IgE). L'approche phénotypique et thérapeutique de ces patients sévères est résumée dans la **figure 2**.

La SP2A a publié récemment de nouvelles recommandations sur la prise

en charge de l'asthme de l'enfant de 6 à 12 ans [9] : la **figure 3** montre les critères de choix des traitements de l'asthme sévère pour cette tranche d'âge.

Utilisation des scores de sévérité de l'asthme

Le suivi d'un patient asthmatique comprend l'évaluation du contrôle de son asthme et de sa sévérité. Les recommandations du GINA identifient "facilement" les patients sévères, qui pourront bénéficier d'une biothérapie, car ils sont

traités par de fortes doses de corticostéroïdes inhalés. En revanche, en suivant cette classification, certains patients considérés comme asthmatiques modérés (car ne nécessitant pas de dose forte de corticostéroïdes inhalés), sont quand même à risque d'exacerbations sévères.

Pour mieux identifier ces patients, Grychtol *et al.* [10] s'est intéressé au score ASSESS (*Asthma Severity Scoring System*) chez les enfants asthmatiques de 6 à 11 ans, dans leur cohorte allemande ALLIANCE (*All Age Asthma Cohorte*, du siffleur préscolaire à l'asthmatique

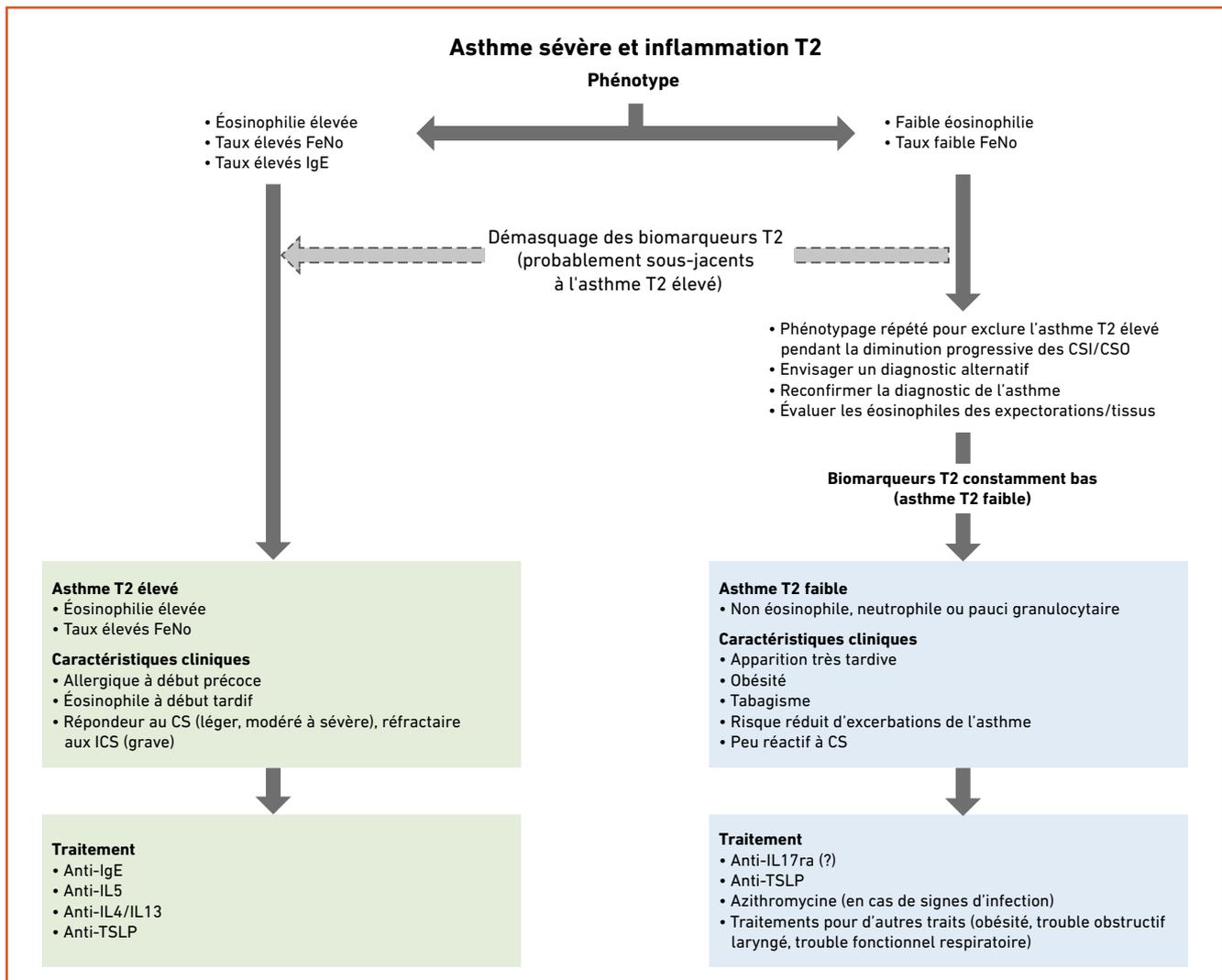


Fig. 2 : Approche phénotypique et thérapeutique de la prise en charge des patients asthmatiques T2 ou non T2. BEC Blood eosinophil count; CS: corticosteriod; FeNO: fractional exhaled nitric oxide; ICS: inhaled corticosteroid; OCS: oral corticosteroid; T2 type 2; TSLP: thymic stromal lymphopoiétin.

L'année pédiatrique

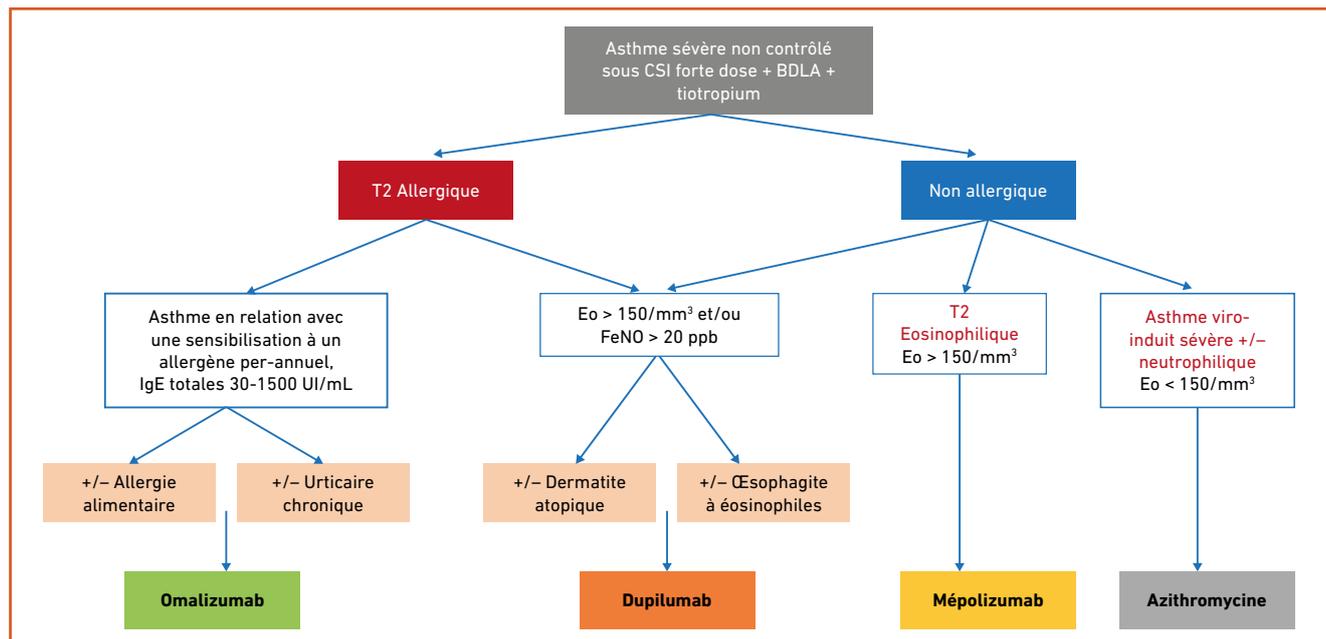


Fig. 3 : Prise en charge thérapeutique des enfants de 6 à 12 ans asthmatiques sévères.

Critères	Pondération	Score ASSESS
ACT score	23-25 points (in children aged 6-11 y: 24-27 points ¹)	0 point
	20-22 points (in children aged 6-11 y: 20-23 points ¹)	1 point
	17-19 points	2 points
	14-16 points	3 points
	11-13 points	4 points
	8-10 points	5 points
	5-7 points	6 points
Lung function (FEV ₁ % predicted)	≥80% predicted	0 point
	70%-80% predicted	1 point
	60%-70% predicted	2 points
	<60% predicted	3 points
Asthma treatment [†] (current medication)	No treatment	0 point
	Albuterol only	1 point
	Low-dose [‡] ICS only or LTRA only	2 points
	Low-dose ICS and at least 1 controllers [§] or medium-dose [‡] ICS only or high-dose [‡] ICS only	3 points
	Medium-dose ICS and at least 1 controller or high-dose ICS and at least 1 controller	4 points
	High-dose ICS and at least 2 controllers	5 points
	Systemic corticosteroids	1 point
	Current biological	1 point
Exacerbations	Prednisone burst	2 points
	Prednisone burst + hospitalization	4 points

The table lists the 4 components of the ASSESS score and their weighting. The final score is calculated by summing up the points from each component to a maximum score of 20, with higher scores indicating increased asthma severity.

ICS, Inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist.

¹In children aged 6 to 11 years, the Childhood ACT was used.

[†]In ALLIANCE, "recent" medication use (ie, use in the past 4 wk) was documented for each study visit.

[‡]Low-, middle, and high-dose ICSs were defined according to the GINA guidelines using age-dependent and substance-specific cutoffs.

[§]Controllers are LTRA, LABA, LAMA, and theophylline (for step 5, also low-dose oral corticosteroids). Pediatric patients received only LABA and LRTA.

^{||}Prednisone bursts and hospitalizations refer to the past 12 mo.

Tableau 1: Calcul du score ASSESS.

adulte). Ce score prend en compte le contrôle des symptômes en utilisant, en plus du score ACT, la fonction respiratoire, le traitement, et le nombre d'exacerbations. Le calcul du score est montré dans le **tableau I**, le score maximal étant de 20. Peut-être un peu long à faire en consultation, mais intéressant pour les patients ayant des exacerbations de fréquence aléatoire, afin de pointer les plus potentiellement sévères.

Le “siffleur” d’âge préscolaire deviendra-t-il asthmatique ?

Le score PARS (*Pediatric Asthma Risk Score*) a été créé à partir d’une cohorte de Cincinnati pour prédire l’apparition d’un asthme chez les moins de 3 ans. Biagini *et al.* [11], équipe américaine dans l’Ohio, a développé ce score PARS dans différentes populations, pour s’assurer qu’il peut être utilisé dans toutes les populations pédiatriques quels que soient le sexe, l’origine ethnique, les terrains atopique personnel et familial. Les scores vont de 0 à 14 points (**tableau II**): risque fort de développer de l’asthme pour un score de 9 à 14, risque modéré pour 5 à 8 points, et risque faible de 0 à 4 points. Les auteurs l’ont comparé au test de référence plus ancien, l’API (*Asthma Predictive Index*), avec lequel les résultats de prédiction sont comparables; en revanche, le test PARS semble plus adapté pour identifier les enfants à risque modéré de développer un asthme. Voilà, pourquoi pas, un outil utile pour répondre, grâce à des pourcentages, aux parents inquiets.

Lung Tracker: un outil numérique pour suivre la trajectoire de la fonction respiratoire

L’équipe européenne CADSET (*Chronic Airway Diseases Early Stratification*) de l’ERS, qui s’intéresse au continuum entre l’asthme et la BPCO, a publié dans le *Lancet* une revue sur la trajectoire de la fonction respiratoire [12]. En effet,

une trajectoire en dessous de la normale est associée à des comorbidités respiratoires telles que l’apparition d’une BPCO à l’âge adulte, mais aussi à des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques, de santé mentale, ainsi que de mort prématurée. Un outil gratuit en ligne est disponible, le *Lung Function Tracker*, dans lequel on remplit l’âge, le sexe, la taille, le VEMS et la CVF en litres. En pratique, cet outil peut nous

donner des arguments pour convaincre, par exemple, un adolescent à améliorer l’observance de son traitement si sa trajectoire est basse; ou bien, au contraire, l’encourager si sa trajectoire est bonne, sur ses chances de vieillir en bonne santé. La revue rappelle la plasticité de cette fonction respiratoire tout au long de la vie (**fig. 4**), dans le bon comme dans le mauvais sens, en lien avec l’environnement et la génétique: pendant l’enfance

Score du risque d’asthme pédiatrique			
	Scores possibles		Score de l’enfant
	Non	Oui	
1. Asthme parental	0	2	
2. Eczéma avant l’âge de 3 ans	0	2	
3. Respiration sifflante en dehors du rhume	0	3	
4. Respiration sifflante avant l’âge de 3 ans	0	3	
5. Origine afro-américaine	0	2	
6. SPT positif à ≥2 allergènes aériens et/ou alimentaires	0	2	
PARS de l’enfant (ajouter les lignes 1 à 6 ci-dessus):			

Interprétation du score du patient		
Score	Risque d’asthme à l’âge de 7 ans	Interprétation
0	3 %	RISQUE FAIBLE Les enfants avec ces scores ont 1 chance sur 33 [score à 0] à 1 chance sur 9 [score de 4] risques de développer de l’asthme à 7 ans
2	6 %	
3	8 %	
4	11 %	
5	15 %	RISQUE MODÉRÉ Les enfants avec ces scores ont 1 chance sur 7 [score de 5] à 1 chance sur 3 [score de 8] risques de développer de l’asthme à 7 ans
6	19 %	
7	25 %	
8	32 %	RISQUE ÉLEVÉ Les enfants avec ces scores ont 2 chances sur 5 [score de 9] à 4 chance sur 5 [score de 14] risques de développer de l’asthme à 7 ans
9	40 %	
10	49 %	
11	58 %	
12	66 %	
14	79 %	

Tableau II: Calcul du score PARS.

L'année pédiatrique

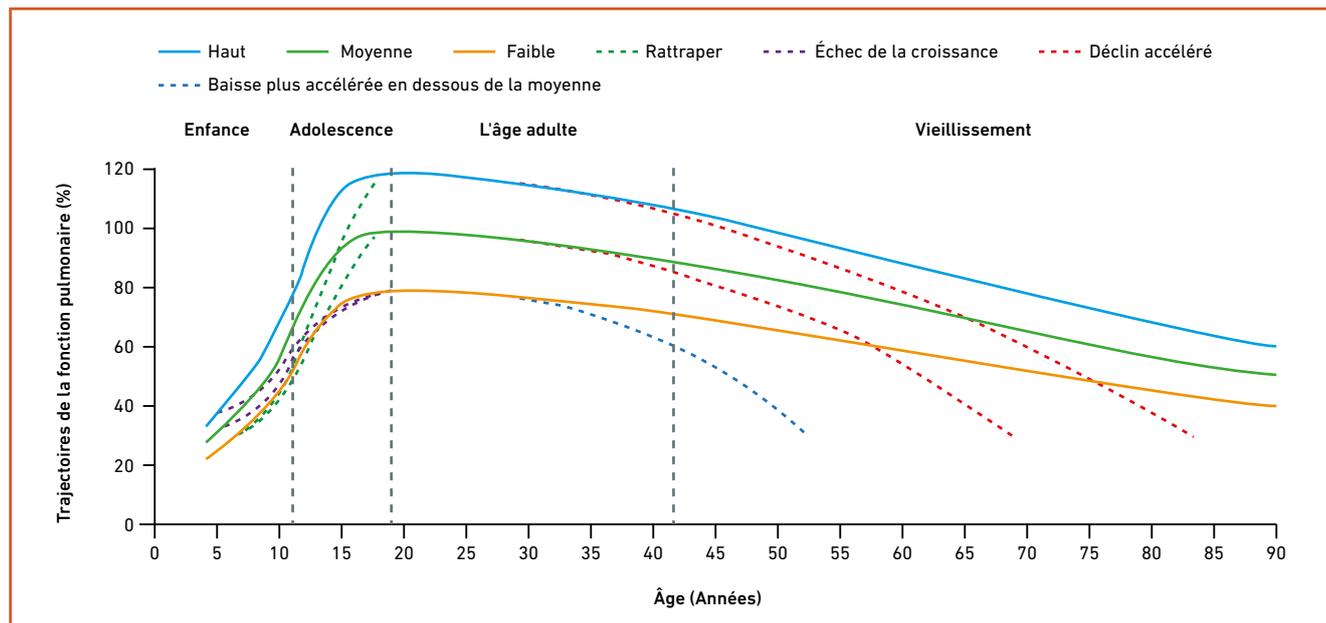


Fig. 4 : Les trajectoires de la fonction respiratoire de l'enfance à l'âge adulte.

et l'adolescence, un rattrapage ou un défaut de croissance peuvent survenir, alors qu'à l'âge adulte on observe plutôt des schémas de déclin accélérés. Enfin, ils suggèrent que, telle la courbe de croissance de l'enfant, celle de la fonction respiratoire devrait aussi faire partie du suivi classique pédiatrique.

Alerte coqueluche

Pour rappel, la coqueluche est très contagieuse : une personne malade peut contaminer en moyenne 15 personnes de son entourage, par les gouttelettes provenant du nez ou de la bouche, ou par les postillons à la parole. La contagiosité débute dès la rhinite, et dure 3 semaines, et seulement 5 jours après le début de l'antibiotique (azithromycine ou clarythromycine recommandés). La HAS a donc rappelé en juillet 2024 l'importance de la vaccination des femmes enceintes, nouveau-nés et des personnes fragiles. L'immunité contre la coqueluche n'étant pas définitive, on peut la contracter plusieurs fois dans sa vie : un rappel vaccinal est donc recommandé chez les adolescents et adultes (à 11 ans, puis 25, 45 et 65 ans).

Le Centre national de référence (CNR) de la coqueluche a alerté en juin 2024 sur une forte augmentation du nombre de cas de coqueluche à *Bordetella pertussis* depuis début 2024 (fig. 5). Cette résurgence est observée dans plusieurs pays européens. L'épidémiologie de la coqueluche étant cyclique tous les 3 à 5 ans, cette recrudescence était attendue car les derniers pics dataient de 2012-2013 et 2017-2019. En revanche, elle est particulièrement intense. Le CNR reste vigilant car deux souches résistantes aux macrolides ont été identifiées en 2024 (contre une seule en 2011 jusqu'ici en France), sachant que l'Asie, et particulièrement la Chine, rencontrent de grandes difficultés avec une résistance de *Bordetella Pertussis* aux macrolides très élevée.

Pneumopathies aiguës communautaires (PAC) de l'enfant

Cette récente résurgence de la coqueluche et les craintes face à l'apparition de souches résistantes aux macrolides nous rappelle la nécessité de mieux prescrire les antibiotiques. Nombreuses sont les

publications qui nous incitent à réduire la durée du traitement antibiotique, notamment pour les pneumopathies de l'enfant. Le *European Journal of Pediatrics* a récemment publié une mini revue [13] sur l'antibiothérapie dans les PAC de l'enfant. En effet, les vaccins contre le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae* type B ont modifié l'épidémiologie des PAC de l'enfant qui sont maintenant majoritairement virales ou à *Mycoplasma pneumoniae*, ou liées à des souches de pneumocoques non comprises dans les vaccins. Il n'existe pas encore de critère fiable biologique ou radiologique afin de déterminer son origine virale ou bactérienne. Les nouvelles recommandations pour les PAC typiques non sévères sont l'amoxicilline de 80 à 100 mg/kg/j en deux prises pendant 5 jours, et pour les PAC atypiques, par clarythromycine à 15 mg/kg/j en deux prises pendant 5 jours.

Corticostéroïdes inhalés (CSI) et risque de pneumonie

Les CSI sont le traitement indispensable de l'asthme. Toutefois, des études

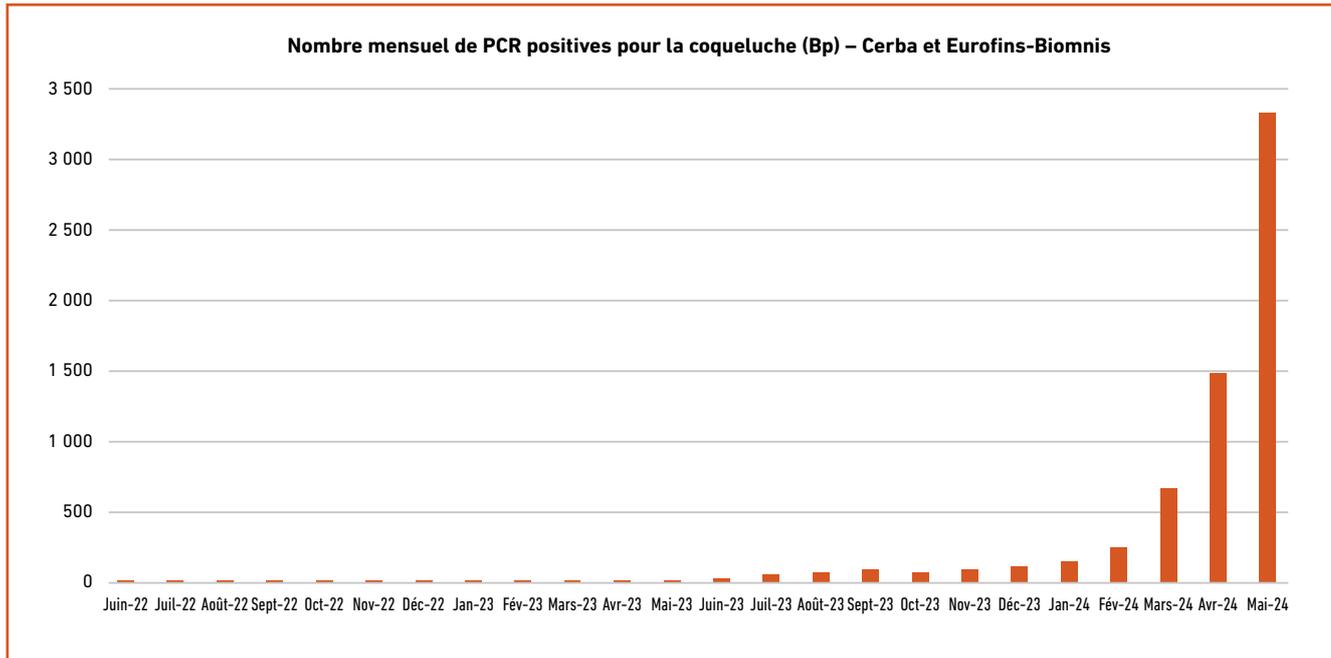


Fig. 5: Nombre de qPCR positives pour les agents de la coqueluche de juin 2022 à mai 2024, (données communiquées au CNR par les laboratoires Cerba et Eurofins-Biomnis).

suggèrent chez l'adulte qu'ils augmenteraient le risque de pneumonie chez le patient BPCO. Sachant qu'effectivement les corticoïdes diminuent l'immunité, qu'en est-il chez l'enfant asthmatique ? Une équipe suédoise, dans *Thorax* [14], s'est intéressée à ce sujet : elle a suivi de 2007 à 2021, 425 965 enfants asthmatiques âgés de 2 à 17 ans. Elle a comparé le pourcentage d'hospitalisations pour pneumonie chez les enfants asthmatiques traités par CSI et chez ceux n'étant pas sous CSI au moment de l'hospitalisation. Cette étude n'a pas trouvé d'association entre le risque d'hospitalisation pour pneumonie et la prise de CSI chez les enfants asthmatiques vs chez ceux non traités par CSI récemment.

Penser à l'EVALI chez l'adolescent

Le Journal officiel de la société de pneumologie pédiatrique italienne a publié récemment une revue [15] sur les pathologies respiratoires de l'enfant liées au vapotage. Les cigarettes électroniques

ont été mises sur le marché il y a environ 15 ans, comme une alternative inoffensive à la traditionnelle cigarette. Depuis, on estime le nombre d'utilisateurs à 80 millions dans le monde ; les adolescents en font partie, d'autant plus qu'ils sont la cible marketing privilégiée de l'industrie de la cigarette électronique. Mais les vapeurs produites par l'e-cigarette sont constituées, entre autres, de substances cancérigènes, néoformées, cannabinoïdes, particules fines, qui peuvent entraîner au niveau des voies aériennes une inflammation, bronchoconstriction, et une moins bonne réponse aux infections. Une épidémie de cas d'EVALI (E-cigarette ou *Vaping use Associated Lung Injury*) a été rapportée en 2019 aux États-Unis, liée à une substance huileuse (acétate de vitamine E) que l'on retrouve dans les produits de vapotage illicite contenant du tétrahydrocannabinol THC, entre autres. La cigarette électronique a donc un potentiel effet aigu toxique. Et au long terme ? Le risque de cancer est moindre en cas de vapotage comparé au tabagisme, mais non nul. Il existe peu de données à ce sujet. Il faut donc penser à

l'EVALI devant des symptômes respiratoires aigus inexpliqués de l'adolescent, en diagnostic d'exclusion, devant une toux ou dyspnée, des signes digestifs, des opacités bilatérales au scanner, et une histoire de vapotage dans les 30 jours. Il est ainsi important de sensibiliser les parents et leurs enfants en consultation sur les dangers du vapotage. Sur le **tableau III**, un glossaire pour mieux communiquer avec les ados en connaissant, par exemple, les termes *puff* ou *dabbing*.

Quand l'intelligence artificielle s'occupe de notre sommeil : TROS et nouvelles technologies

Avec l'arrivée dans nos vies des objets connectés, le monde du sommeil remet en question les méthodes diagnostiques des troubles respiratoires obstructifs du sommeil TROS [16]. On sait que les TROS de l'enfant ont des conséquences métaboliques, CV et neurologiques ; mais ils sont sous-diagnostiqués car la polysomnographie n'est pas toujours accessible. Par ailleurs, de par

L'année pédiatrique

Chasseur de nuages	Technique de vapotage visant à créer différents types de panaches d'aérosols, souvent pratiquée comme une compétition chez les adolescents.
"Dabbing"	Ce terme fait référence au vapotage de marijuana, qui consiste à chauffer de l'huile de cannabis concentrée ("dabs").
"Dripping"	Technique de vapotage dans laquelle une vapeur dense est générée en versant des e-liquides directement sur les résistances chauffantes de l'appareil.
Double utilisateur	Personne consommant à la fois des cigarettes électroniques et des cigarettes traditionnelles.
E-Cigarette	Les cigarettes électroniques sont des appareils portables alimentés par batterie, simulant l'acte de fumer une cigarette traditionnelle en produisant un aérosol inhalable sans combustion de tabac.
SEDN	Les "systèmes électroniques d'administration de nicotine" (SEDN) désignent tous les appareils électroniques utilisés pour délivrer de la nicotine par inhalation sans brûler de tabac. Ils incluent les cigarettes électroniques, pipes électroniques, cigares électroniques, narguilés électroniques, stylos à vapotage, vaporisateurs personnels, et autres dispositifs similaires.
EVALI	Introduit en 2019, l'acronyme EVALI (" <i>E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury</i> ") décrit une lésion pulmonaire associée à l'usage de cigarettes électroniques ou de dispositifs de vapotage. Ce diagnostic d'exclusion est établi chez les patients présentant une détresse respiratoire, des antécédents récents de vapotage, un scanner thoracique anormal, et l'absence d'autres causes plausibles comme une infection pulmonaire. Certains auteurs proposent également le terme EVALD (" <i>E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Disease</i> ") pour inclure toutes les maladies pulmonaires liées au vapotage, pas uniquement les lésions aiguës.
Appareils sans combustion/Produits du tabac chauffés	Appareils électroniques générant des aérosols en chauffant le tabac sans le brûler.
Pod-mods	Les SEDN miniaturisés, souvent conçus pour ressembler à une clé USB, délivrent une forte concentration de nicotine grâce à l'utilisation de sels de nicotine, qui réduisent l'irritation des voies respiratoires lors de l'inhalation.
"Puff"	Le terme désigne des cigarettes électroniques jetables, bon marché, discrètes et ressemblant à des "pod-mods", très populaires parmi les adolescents.
Vapotage furtif	Acte de vapoter de manière discrète en utilisant de faibles quantités de vape ou des dispositifs particulièrement petits. Des ENDS sont également disponibles sous forme d'appareils ressemblant à des objets du quotidien, comme des clés de voiture, des théières, des porte-cartes de crédit ou même des inhalateurs pour l'asthme. Ces produits sont facilement accessibles sur Internet.
Fumeur	Personne consommant des cigarettes combustibles.
Vapoter	L'aérosol produit par les ENDS est généralement plus dense que celui des cigarettes traditionnelles. L'acte d'inhaler et d'expirer la vapeur produite par les ENDS est appelé "vapotage".
Vapoteur	Personne utilisant une cigarette électronique.

Tableau III : Glossaire du vapotage.

l'hétérogénéité des symptômes de l'enfant, le fameux index d'apnée hypopnée n'est peut-être plus suffisant. L'équipe de Grenoble a publié une revue sur les alternatives digitales pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome d'apnée du sommeil [17]. L'objectif est de permettre un accès rapide aux soins, intégrant des méthodes diagnostiques plus simples et utilisables à domicile. Parmi ces nouvelles technologies, il existe un capteur de mouvement mandibulaire. Les mouvements mandibulaires (MM) reflètent les variations de l'effort respiratoire (ER), variations qui se produisent lors des événements

respiratoires anormaux : c'est un facteur important pour identifier des événements obstructifs ou centraux. Une étude chez 140 enfants, âgés en moyenne de 8 ans, publiée en 2022 dans *Pediatric pulmonology* [18], a validé ces capteurs mandibulaires comparés à une polysomnographie.

Une autre mesure étudiée est l'index de chute d'amplitude de l'onde de pouls (*pulse wave amplitude drops PWAD*) [19] qui est mesurée grâce aux capteurs au doigt d'oxymétrie. Cet index est considéré comme un biomarqueur permettant d'identifier les patients SAOS les plus à

risque de morbidité CV, ce que l'index d'apnée hypopnée ne permet pas.

Son amplitude est corrélée au volume sanguin contenu dans la pulpe du doigt. Au décours de chaque événement apnéique, une activation du système sympathique induit une vasoconstriction périphérique et donc une diminution de l'amplitude de l'onde de pouls. Le nombre de diminution de plus de 30 % de l'onde de pouls par heure peut ainsi être calculé.

Des matelas avec capteurs de pression [20] sont aussi étudiés, des

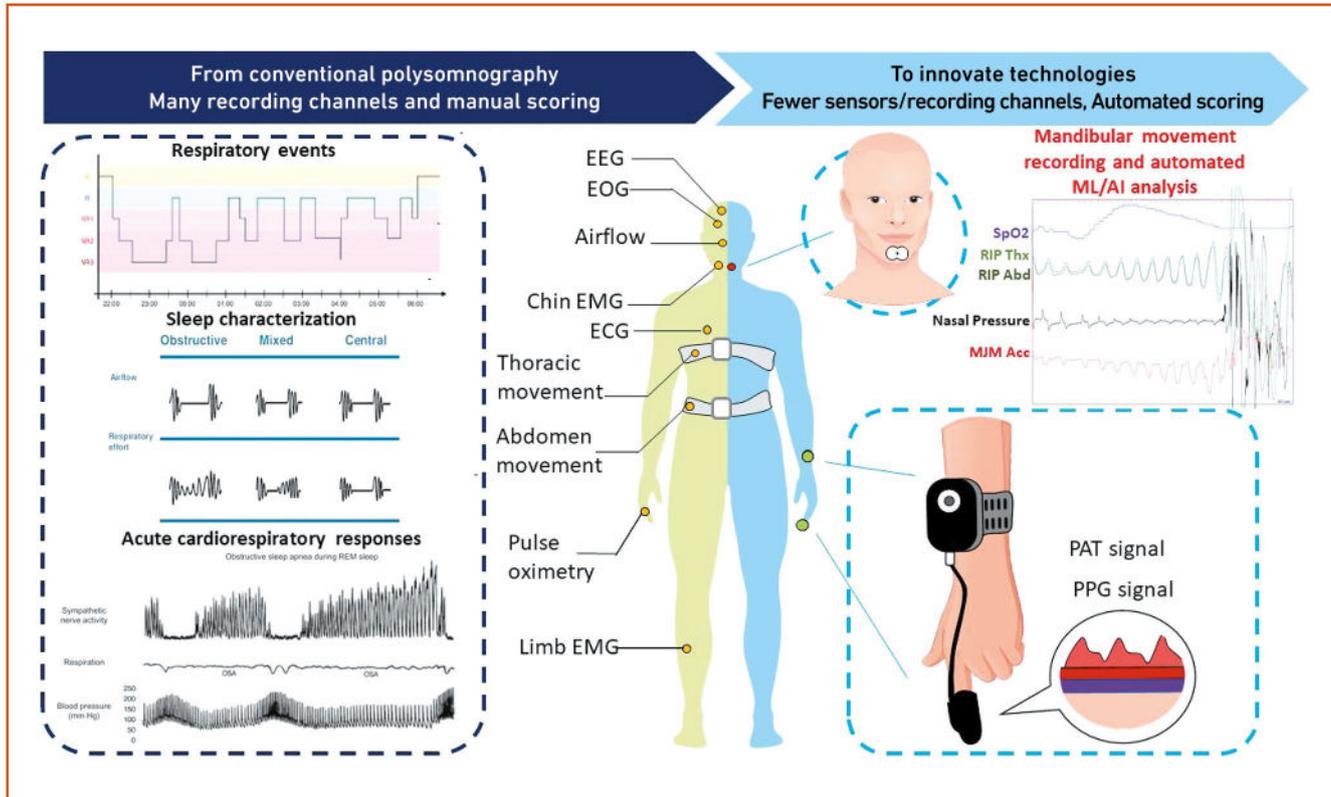


Fig. 6 : Le diagnostic conventionnel du SAOS vs le diagnostic innovant connecté du SAOS.

montres connectées et applications multiples de santé se développent pour simplifier le diagnostic de TROS.

La **figure 6** nous montre le futur proche de l'enregistrement du sommeil : de la polysomnographie réalisée sur une seule nuit dans un laboratoire du sommeil vers un test réalisable au domicile sur plusieurs nuits, basé sur de nouveaux capteurs innovants et des solutions numériques.

BIBLIOGRAPHIE

- ASSAD Z, OULDALI N, ROMAIN AS *et al.* Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 2024;391:144-154.
- LASSOUED Y, OULDALI N, LEVY C *et al.* Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2024;44:101007.
- BRAULT A, PONTAIS I, ENOUF V *et al.* Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for RSV bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024;8:721-729.
- Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus). 30/09/2024.
- NATHAN N, GRIESE M, MICHEL K *et al.* Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur respir rev*, 2023;32:220188.
- MASTROILLI C, PECORARO L, ARASI S *et al.* Pediatric hypersensitivity pneumonitis: Open Access literature update and proposal of a diagnostic algorithm. *Ital J Pediatr*, 2022;48:51.
- Dupixent® (dupilumab), Fasentra® (benralizumab), Nucala® (mépôlizumab), Tezspire® (tézépélumab) et Xolair® (omalizumab) dans le traitement de l'asthme sévère. Haute Autorité de santé. fev 2024, Fiche Recommander les Bonnes Pratiques.
- BOURDIN A, BRUSSELLE G, COUILLARD S *et al.* Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:809-823.
- Recommandation de la SP2A prise en charge l'asthme de l'enfant de 6 à 12 ans. SP2A Société pédiatrique de pneumologie et allergologie. 2024, Revue des Maladies Respiratoires.
- GRYCHTOL R *et al.* Validation of the Asthma Severity Scoring System (ASSESS) in the ALLIANCE Cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;151:1525-1535.
- BIAGINI MYERS JM, SCHAUBERGER E *et al.* A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1803-1810.
- MELÉN E, FANER R, ALLINSON JP *et al.* Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet*, 2024;403:1494-1503.
- MEYER SAUTEUR PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*, 2024;183:1129-1136.
- SIELINOUS KAMGANG KH, RHEDIN SA, ALMQVIST C *et al.* Use of inhaled corti-

■ L'année pédiatrique

- costeroids and the risk of hospitalisation for pneumonia in children with asthma: a nationwide cohort study. *Thorax*, 2024;79:395-402.
15. DI CICCO M, BENI A, RAGAZZO V *et al.* Peroni New threats for pediatric respiratory health: beware of vaping. *Ped Resp J*, 2023.
16. SOLANO-PÉREZ E, COSO C, CASTILLO-GARCÍA M *et al.* Diagnosis and treatment of sleep apnea in children: a future perspective is needed. *Biomedicines*, 2023;11:1708.
17. BEN MESSAOUDA R, BAILLIEUL S, TAMISIER R *et al.* Clinique digitale du sommeil: Une alternative pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome d'apnées du sommeil. *Médecine du Sommeil*, 2024.
18. MARTINOT JB, CUTHBERT V, LE-DONG NN *et al.* Clinical validation of a mandibular movement signal based system for the diagnosis of pediatric sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*, 2022;57:1904-1913.
19. SOLEHAC G, SANCHEZ-DE-LA-TORRE M, BLANCHARD M *et al.* Pulse Wave Amplitude Drops Index: A Biomarker of Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023;207:1620-1632.
20. EDOUARD P, CAMPO D, BARTET P *et al.* Validation of the withings sleep analyzer, an under-the-mattress device for the detection of moderate-severe sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*, 2024;17:1217-1227.

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

■ L'année pédiatrique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

■ Dermatite atopique (DA) : nouveaux traitements systémiques

Les traitements actuellement disponibles dans la DA de l'enfant sont le dupixent à partir de 6 mois (les données de l'étude de phase III ont été publiées précédemment [1], les données de l'accès précoce en France seront présentées prochainement), et l'upadacitinib à partir de 12 ans.

Les alternatives thérapeutiques sont donc moins nombreuses que chez l'adulte et les besoins tout aussi importants !

Les données de l'étude de phase III Breeze-AD Peds sur le traitement de la DA de l'enfant par baricitinib en association aux dermocorticoïdes ont été publiées. Les patients (âgés de 2 à < 18 ans) ont été randomisés (1:1:1:1) pour recevoir 1 x/j une faible dose de baricitinib (équivalent à 1 mg = 0,5 mg pour les 2-10 ans et 1 mg pour les > 10 ans), une dose moyenne (équivalent à 2 mg = 1 mg pour les 2-10 ans et 2 mg pour les > 10 ans), une forte dose (équivalent à 4 mg = 2 mg pour les 2-10 ans et 4 mg pour les > 10 ans) ou un placebo pendant 16 semaines. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un score *Investigator Global Assessment* (vIGA-AD) de 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16. Au total, 483 patients ont été randomisés (âge moyen de 12 ans). L'équivalent de 4 mg de baricitinib a permis une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'état de santé des patients sur tous les critères d'évalua-

tion à 16 semaines (vIGA 0/1 avec amélioration ≥ 2 points, EASI-75, EASI-90, SCORAD 75, changement moyen du score EASI et diminution du prurit) (**fig. 1**). Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement dans cette population pédiatrique ayant reçu une dose équivalente à 4 mg de baricitinib étaient les suivants : douleurs abdominales, acné, maux de tête, diarrhée, rhinopharyngite et infection des voies respiratoires supérieures [2]. Ainsi, le baricitinib, pourrait être disponible chez l'enfant, son remboursement en France est en attente.

Le **tralokinumab** devrait également être bientôt disponible pour le traitement de la DA de l'adolescent à partir de 12 ans avec les résultats de cette étude de phase III : ECZTRA 6 [3]. 301 patients étaient randomisés, 289 analysés. Un plus grand nombre de patients recevant 150 mg de tralokinumab ($n = 98$) et tralokinumab 300 mg ($n = 97$), ont atteint un score IGA de 0 ou 1 sans traitement local de secours à la semaine 16 (critère de jugement principal) (21 [21,4 %] et 17 [17,5 %], respectivement) par rapport au placebo ($n = 94$; 4 [4,3 %]) ($p < 0,001$). Un plus grand nombre de patients recevant le tralokinumab, 150 mg (28 [28,6 %]) et le tralokinumab, 300 mg, (27 [27,8 %]) par rapport au placebo (6 [6,4 %]) ont atteint l'EASI 75 sans traitement de secours à la semaine 16 ($p < 0,001$). Le taux de conjonctivite était de 3,1 % et 4,1 % dans les bras traitements et 2,1 % dans le bras placebo. Le tralokinumab, en attente de remboursement chez l'adolescent en France, a une AMM à la



H. AUBERT
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

posologie de 300 mg/2 semaines à partir de 12 ans (meilleurs résultats sur les critères de jugement secondaires avec ce dosage).

Le **nemolizumab** est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine 31. Son efficacité sur le prurit dans la DA et le prurigo, a été démontrée chez l'adulte et les adolescents âgés de ≥ 13 ans. Cette étude évalue l'efficacité du nemolizumab chez les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sur la réduction du prurit. Il s'agit d'une étude de phase III portant sur 98 enfants japonais. Les auteurs ont observé une amélioration plus importante du prurit avec le nemolizumab (dès le jour 2 après la première administration du traitement) par rapport au placebo. Le profil de tolérance global était similaire à celui précédemment rapporté chez les patients âgés de ≥ 13 ans et le nemolizumab a également amélioré la qualité de vie [4].

■ Étude TREAT

De nouvelles données sont également disponibles concernant les traitements systémiques, dit conventionnels : la ciclosporine et le méthotrexate, qui n'ont pas d'AMM pédiatriques. Une étude

L'année pédiatrique

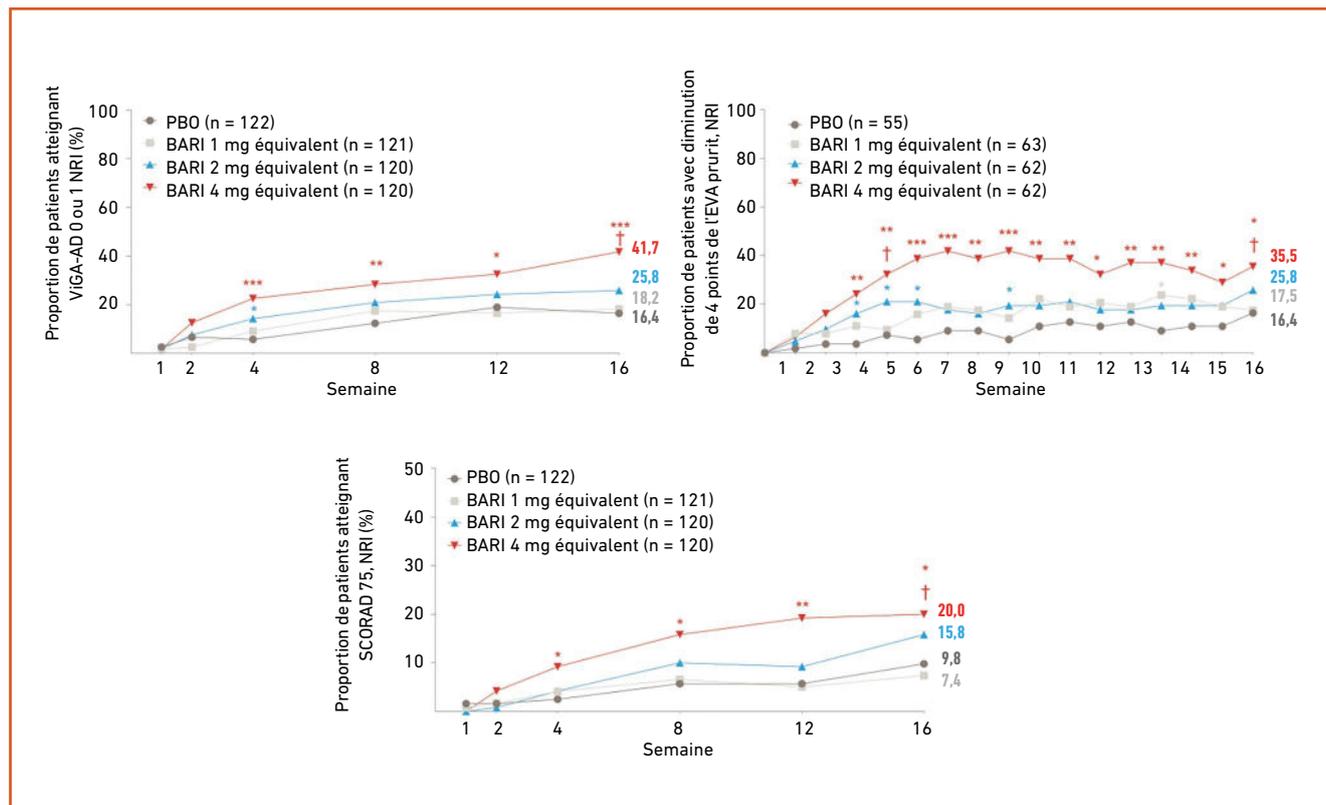


Fig. 1 : Efficacité du baricitinib chez l'enfant.

randomisée contrôlée visant à comparer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate et la ciclosporine chez les enfants de 2 à 16 ans atteints de DA a été réalisée dans 13 centres en Irlande et au Royaume-Uni. 103 enfants en échec de traitement local ont été inclus. Ils recevaient soit la ciclosporine 4 mg/kg/j (n = 52) soit le méthotrexate 0,4 mg/kg/j (n = 51) pendant 36 semaines, puis le traitement était arrêté avec une période de surveillance de 24 semaines. Le critère de jugement principal était le score SCORAD objectif. Une amélioration significativement plus rapide avec la ciclosporine vs MTX a été observée à la semaine 12, mais l'efficacité était plus importante avec le MTX à la semaine 36 et pendant toute la phase de surveillance (fig. 2). Plus de patients du bras ciclosporine ont rapporté une poussée à l'arrêt du traitement (48 % bras ciclo vs 35 % bras MTX). Le nombre d'effets secondaires était comparable dans les deux bras [5].

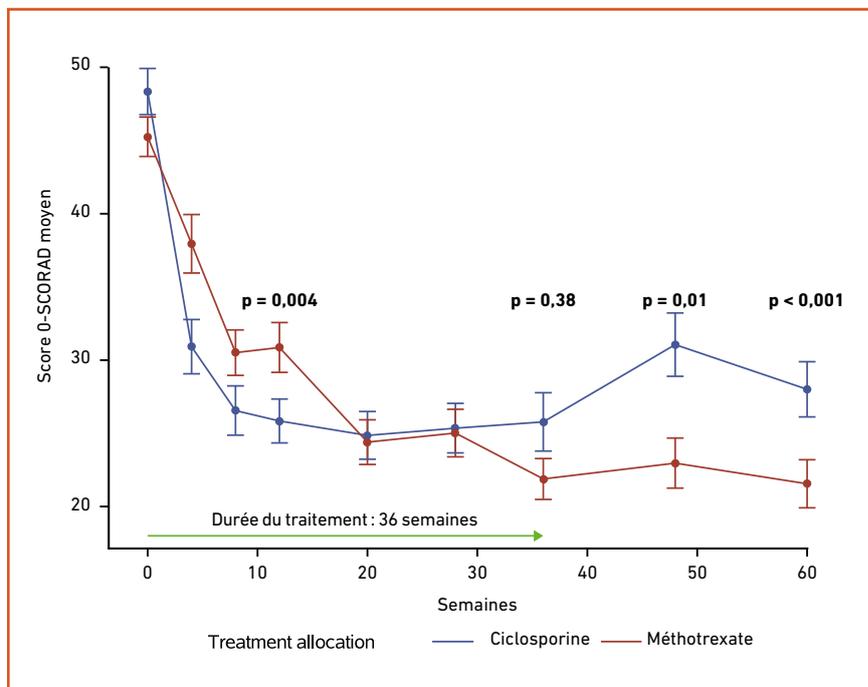


Fig. 2 : Résultats de l'étude TREAT ciclosporine vs méthotrexate chez l'enfant.

Dermatite atopique et comorbidités

La DA et l'allergie alimentaire (AA) ont en commun une inflammation de type 2 et coexistent fréquemment, mais la proportion précise de patients atteints de DA et de AA ainsi que l'effet de la sévérité de la maladie sur la force de cette association restent incertains. L'objectif de cette revue systématique avec méta-analyse était de déterminer la prévalence et les associations bidirectionnelles entre la DA avec la sensibilité alimentaire (SA), l'AA et l'allergie alimentaire prouvée par un test de provocation (AATP). Les prévalences globales du SA, de l'AA et de l'AATP chez les personnes atteintes de la DA étaient de 48,4 % (IC95 % : 43,7-53,2), 32,7 % (28,8-36,6) et 40,7 % (34,1-47,5) respectivement. Ces prévalences étaient plus importantes chez les

adultes que chez les enfants. De plus, les prévalences de SA et de l'AA augmentent avec la sévérité de la DA. Le SA, l'AA et l'AATP sont des comorbidités courantes de la DA et sont étroitement liées. Les médecins doivent être attentifs à cette relation afin d'optimiser la prise en charge et les stratégies de traitement des patients [6].

Dermatite atopique et prévention primaire

L'efficacité de la stratégie de prévention primaire de la DA par application d'émollients chez les nourrissons reste controversée. Une étude britannique de grande envergure a analysé cet effet (application quotidienne d'émollient chez les nourrissons à risque pendant la première année de vie) : étude BEEP

(*Barrier Enhancement for Eczema Prevention trial*) et présente dans cette publication les résultats à 5 ans. 1 394 nourrissons nés à terme et ayant des antécédents familiaux de maladie atopique ont été randomisés (1:1) pour recevoir un émollient quotidien en plus des soins cutanés habituels (693 groupes émollissants) ou des soins cutanés habituels seuls (701 témoins). Un suivi *via* questionnaire administré aux parents était réalisé à 3, 4 et 5 ans. Le critère de jugement était la notification d'un diagnostic clinique par les parents de DA et d'AA. Un diagnostic clinique de DA entre 12 et 60 mois était rapporté chez 188/608 (31 %) dans le groupe émollient et 178/631 (28 %) dans le groupe témoin (risque relatif ajusté de 1,10; IC95 % : 0,93-1,30 donc non significatif). Bien qu'un plus grand nombre de parents du groupe émollient aient

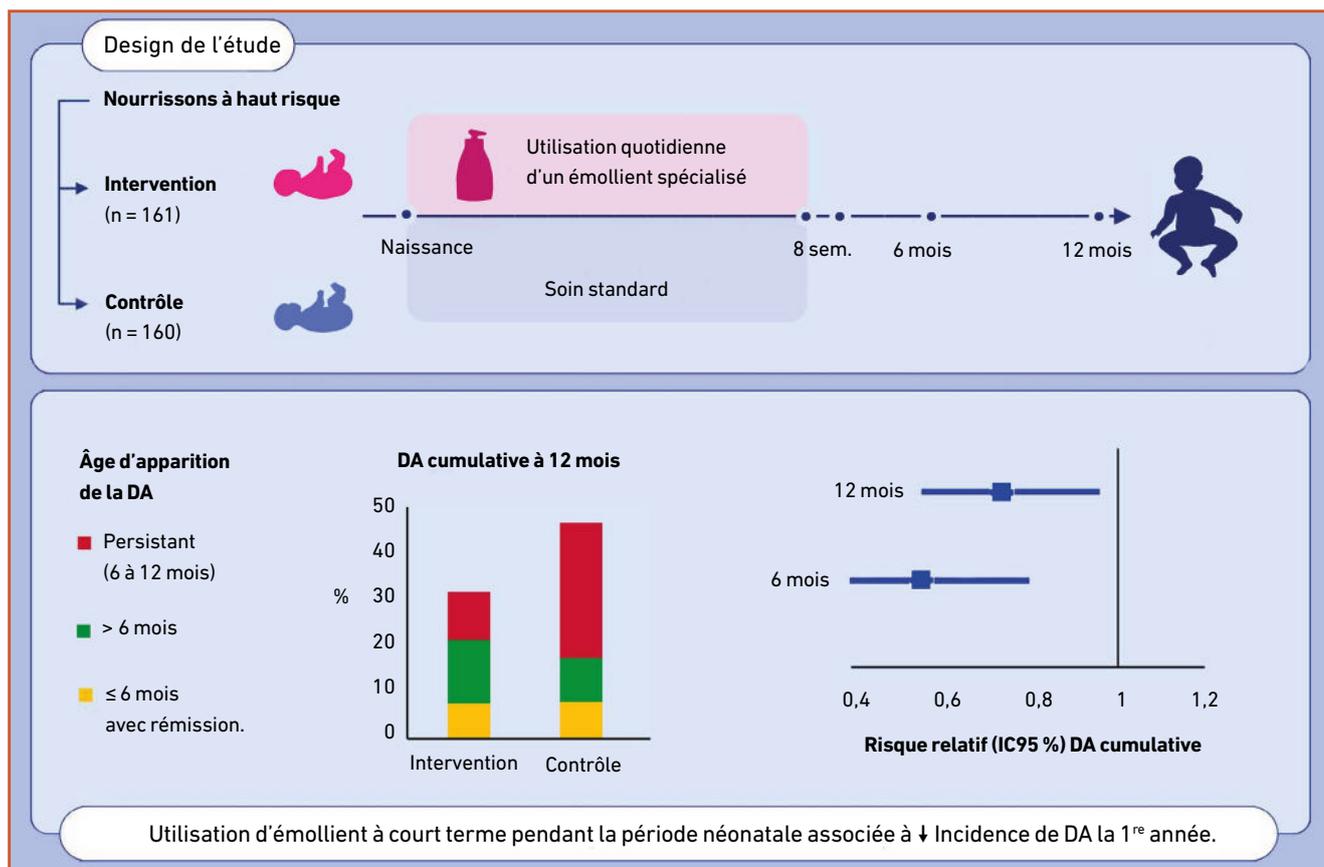


Fig. 3: Intérêt de l'application 2 x/j d'un émollient riche en céramides durant les 2 premiers mois de vie chez les nourrissons à risque de DA.

L'année pédiatrique

signalé des réactions alimentaires au cours de l'année précédente à 3 et 4 ans, l'incidence cumulative de l'allergie alimentaire diagnostiquée par le médecin à 5 ans était similaire entre les groupes (92/609 [15 %] pour les émoullients et 87/632 [14 %] pour les témoins. Les résultats étaient similaires pour l'asthme et la rhinite allergique. Ainsi, cette étude montre avec un bon niveau de preuve que l'application quotidienne d'émoullient au cours de la première année de vie ne prévient pas la DA, l'asthme et la rhinite allergique [7].

Une revue récente de la littérature avec méta-analyse qui inclut deux essais de grande envergure sur le sujet (dont l'étude BEEP mais aussi l'étude *PreventADALL*) conclut à l'absence de bénéfice d'une application quotidienne d'émoullient chez les enfants à risque [8].

Des chercheurs de l'université de Cork ont mené une étude pour savoir si une intervention plus ciblée pouvait être utile. En effet, ils ont analysé la perte en eau transépidermique qui est critique de la naissance à 2 mois, puis se stabilise ensuite. C'est pourquoi ils ont cherché à savoir si l'application d'émoullient de la naissance à 2 mois (période nettement plus courte) chez des nouveau-nés très à risque (un des deux parents atteints de DA, AA rhinite allergique ou asthme) pouvait réduire l'incidence de la DA à 1 an. Il s'agissait d'une étude monocentrique. Les nourrissons nés à terme et identifiés comme présentant un risque élevé de DA ont été recrutés dans les 4 jours qui ont suivi leur naissance et ont été randomisés 1:1 pour une application biquotidienne soit d'émoullient 2 x/j pendant les 8 premières semaines de vie (groupe d'intervention), en utilisant un émoullient spécifiquement formulé pour les peaux très sèches, soit à des soins de routine standards (groupe témoin). 321 enfants ont été inclus (161 bras expérimental et 160 bras contrôle), avec 61 sorties d'essai (41 pour l'intervention, 20 pour le contrôle). L'incidence cumulative de la DA à 12 mois était de

32,8 % dans le groupe d'intervention contre 46,4 % dans le groupe contrôle, $p = 0,036$ [risque relatif (IC95 % : 0,707 (0,516-0,965)]. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des infections cutanées entre le groupe contrôle (5 % contre 5,7 %, $p > 0,05$). Cette stratégie paraît donc potentiellement intéressante (**fig. 3**) [9].

Dermatite atopique et troubles de l'apprentissage

Les enfants atteints de DA souffrent de prurit, qui peut être grave, et affecter la qualité du sommeil et la vie quotidienne. Ils peuvent également être victimes de brimades, avoir une mauvaise estime d'eux-mêmes, être isolés socialement, s'absenter de l'école et voir leur qualité de vie diminuer. La DA a été associée à des troubles comportementaux et à une diminution des performances neurocognitives. Cette étude danoise compare les performances scolaires des enfants atteints de DA pris en charge à l'hôpital à ceux sans DA ainsi que la moyenne d'obtention du diplôme dans l'enseignement secondaire inférieur et supérieur, le besoin d'une assistance éducative spéciale et le QI au moment de l'évaluation pour le service militaire. Au total, 770 611 (12 137 avec DA), 394 193 (6 261 avec DA) et 366 182 (4 539 avec DA) enfants et adolescents ont été inclus dans les populations 1 (diplôme d'études secondaires inférieures), 2 (diplôme d'études secondaires supérieures) et 3 (conscription : service militaire) respectivement. Dans le premier cycle de l'enseignement secondaire, les enfants atteints de la forme sévère de DA avaient des moyennes globales, écrites et orales significativement inférieures à celles des enfants atteints d'une forme légère de DA. Dans l'enseignement secondaire supérieur, les adolescents atteints de DA ont obtenu des résultats similaires à ceux de leurs pairs sans DA. Lors de l'examen de conscription, les jeunes hommes atteints de DA ont obtenu des moyennes de test de QI significativement infé-

rieures à celles des conscrits masculins non atteints de DA. Cette étude suggère que la DA, en particulier lorsqu'elle est sévère, est associée à une baisse des résultats scolaires dans l'enfance et du QI chez les jeunes hommes. Il pourrait être nécessaire d'optimiser le traitement des enfants atteints de DA et d'apporter un soutien éducatif spécifique aux enfants atteints de DA sévère [10].

Consensus sur les modalités d'utilisation du méthotrexate chez l'enfant pour la prise en charge des DA

Aux États-Unis comme en France, le méthotrexate (MTX) n'a pas d'AMM pour la prise en charge des dermatoses inflammatoires de l'enfant mais n'en est pas moins utilisé. Cette publication est un consensus d'experts américains relatifs aux modalités d'utilisation du MTX en dermatologie pédiatrique. Les experts sont d'accord pour retenir une indication à l'utilisation du MTX pour le traitement : de la sclérodémie cutanée, du psoriasis, de la dermatomyosite, de la DA, du lupus, de la sarcoïdose, de la pelade et pour prévenir l'immunisation vis-à-vis des biothérapies. La posologie peut être adaptée au poids ou à la surface corporelle. La dose maximale à ne pas dépasser est 1 mg/kg et pas plus de 25 mg/sem, la forme sous-cutanée peut être utile pour améliorer l'efficacité, une dose test n'est pas nécessaire. Concernant les vaccinations : un rappel ROR et VZV peut être réalisé sous traitement mais il n'y a pas assez de données pour autoriser une primovaccination avec les vaccins vivants. Les autres recommandations sont très similaires à celles de l'adulte [11].

Psoriasis paradoxal sous anti-TNF chez l'enfant

L'éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF α (TNF) est bien reconnue chez l'adulte, mais peu rap-

portée chez l'enfant. L'objectif de cette étude est de préciser les caractéristiques cliniques et l'évolution de ces éruptions chez l'enfant. Il s'agit d'une étude rétrospective américaine qui a inclus 103 enfants de moins de 18 ans traités par anti-TNF (âge médian, 13,8 ans [IQR, 11,7-16,4 ans]; 52 filles [50 %]; 57 patients caucasiens [55 %]), avec 67 patients (65 %) traités par infliximab, 35 (34 %) par adalimumab et 1 (1 %) par certolizumab pégol. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents personnels (101 [98 %]) ou familiaux de psoriasis (60 patients [58 %]). Les maladies inflammatoires de l'intestin étaient l'indication la plus courante du traitement par anti-TNF (94 patients [91 %]). La principale maladie extra-cutanée était contrôlée chez 95 patients (92 %) ayant développé l'éruption. La plupart des patients (n = 85 [83 %]) ont développé des éruptions psoriasiformes sur plusieurs sites anatomiques, avec atteinte du cuir chevelu étant la plus fréquente (65 patients [63 %]). L'effet secondaire cutané apparaissait en moyenne à 14,5 mois (IQR, 9-24 mois) après l'initiation des anti-TNF. Pour traiter l'éruption psoriasiforme, des traitements topiques et des dermocorticoïdes ont été prescrits à tous les patients. Un traitement systémique a été ajouté, associé au maintien de l'anti-TNF initial pour 15 patients : méthotrexate pour 12 patients, corticoïdes oraux pour un patient, photothérapie (n = 1), photothérapie + acitrétine (n = 1). Pour 26 patients (25 %), une efficacité insuffisante des traitements topiques seuls a incité à l'arrêt de l'anti-TNF initial et passage à un anti-TNF de deuxième intention avec amélioration cutanée chez 23 patients (88 %) en une durée médiane de 3 mois (IQR, 2-4 mois), un traitement systémique a été ajouté dans certains cas (MTX n = 5, photothérapie + MTX n = 1, photothérapie + CT n = 1, CT n = 2). Huit patients (31 %) ayant commencé un inhibiteur du TNF de deuxième intention ont développé une éruption psoriasiforme ultérieure, en un délai médian de 6 mois (IQR, 4-8 mois). 12 patients ont arrêté

l'anti-TNF et ont débuté un autre traitement : DC seuls (n = 2), MTX (n = 2), azathioprine (n = 1), ustekinumab (n = 2). Au total, avec l'utilisation de traitements topiques, 85 patients (83 %) ont pu poursuivre leur traitement initial ou un anti-TNF de deuxième intention. Ainsi, la plupart des patients qui développent une éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF peuvent poursuivre le traitement avec un traitement local associé [12].

■ Nævus congénital

Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les nævus congénitaux concernent des mutations NRAS/BRAF en mosaïques. Cependant, parmi les enfants atteints de multiples nævus mélanocytaires congénitaux, 25 % n'ont aucune cause génétique établie, dont beaucoup développent un phénotype hyperprolifératif et très prurigineux. Les fusions de gènes ont été rapportées dans des cas individuels de nævus mélanocytaires congénitaux. Les auteurs ont étudié 169 patients atteints de nævus mélanocytaires, dont 38 n'avaient pas de mutation identifiée pour les variants pathogènes NRAS/BRAF. Parmi ces 38 patients, un séquençage de l'ARN a pu être réalisé pour 19 patients, qui a révélé des fusions mosaïques de BRAF chez 11 patients et des fusions mosaïque RAF1 chez un patient. De manière récurrente, les fusions impliquaient la perte de la zone régulatrice 5. Ces fusions ont été retrouvées dans deux nævus distincts chez cinq patients sur douze, confirmant la clonalité. L'absence de fusion retrouvée dans le sang chez huit patients sur douze confirme le mosaïcisme. Le traitement de deux patients par tramétinib a permis une amélioration rapide de l'épaississement tissulaire, améliorant les mouvements corporels et réduisant l'inflammation et le prurit sévère. Ces résultats permettent un diagnostic génétique à un groupe supplémentaire de patients avec phénotype sévère, et le tramétinib comme option thérapeutique [13].

■ Pelade

Le baricitinib, inhibiteur de JAK 1 et 2, a actuellement l'AMM pour la prise en charge de la pelade de l'adulte, avec un remboursement qui devrait arriver prochainement. Les études de phase III sont en cours chez l'enfant en France. Les données d'une cohorte rétrospective à propos de 19 enfants atteints de pelade sévère ou très sévère (SALT score > 50 %) et traités par baricitinib sont rapportées dans cette étude. L'âge moyen était de 10,8 ans (intervalle de 8 à 12). L'âge moyen d'apparition de la pelade était de 6 ans. Le score SALT médian de base était 94 %. Treize patients (59 %) avaient une pelade totale. Des comorbidités atopiques étaient présentes chez 14 enfants (63 %). Après un traitement avec une dose quotidienne moyenne de baricitinib de 4 mg, la réduction moyenne du score SALT était de 68 %. Cinq enfants (23 %) ont obtenu une repousse complète (SALT 0 %) et 10 des enfants (45 %) ont obtenu un score SALT < 20 %. Six enfants ont eu une rechute de la pelade sous traitement par baricitinib ; une infection COVID-19 ou grippe a été identifiée chez quatre enfants, ayant peut-être favorisé la rechute. Les deux autres enfants ont rechuté après avoir atteint un score SALT de 0 %, lors de la réduction de la dose de traitement de moitié après 3 mois sans rechute. Seuls trois enfants ont eu des effets secondaires liés au baricitinib : deux acnés légères et une récurrence herpétique spontanément résolutive. Les anomalies biochimiques ont montré un taux de cholestérol élevé (5,5-6,5 mmol/L) chez quatre, hypertriglycéridémie chez un et neutropénie légère (> 1 × 10⁹ cellules/L) dans trois cas [14].

Le ritlecitinib est un inhibiteur de JAK3/TEC dont les études de phase IIb/III (ALLEGRO) ont montré une efficacité dans la pelade à partir de 12 ans. Cette étude est une analyse des cas adolescents de l'étude (12-17 ans). Dans cette étude, 105 adolescents étaient randomisés. À la semaine 24, 17 à 28 %, des adolescents ont obtenu un score SALT

L'année pédiatrique

≤ 20 dans les groupes de traitement ritlécitinib 30 mg et plus contre 0 % pour le placebo. À la semaine 48, 25 à 50 % des patients présentaient un score SALT ≤ 20 pendant le traitement par le ritlécitinib (bras traitement 30 mg et plus). Les événements indésirables rapportés chez les adolescents étaient des céphalées, de l'acné et une rhinopharyngite. Aucun décès, événements cardiovasculaires indésirables majeurs, tumeurs malignes, embolies pulmonaires, infections opportunistes ou infections HSV/VZV n'a été signalé [15].

Anomalies vasculaires

Cette étude de l'Ouest de la France a cherché à analyser les facteurs associés à une rechute dans les 3 mois après l'arrêt du traitement des hémangiomes traités par propranolol pendant 6 mois. Les patients de quatre centres hospitaliers universitaires (Nantes, Rennes, Brest et Tours) ont été inclus : 225 enfants dont 36 ont rechuté dans les 3 mois après l'arrêt du traitement, comparés à 144 témoins appariés par âge et par centre. Le taux de rechute était de 16 %. Sur les 36 patients qui ont rechuté, un seul n'a pas reçu de deuxième traitement (en raison du refus des parents). L'âge médian à la rechute était de 16 mois. Il y avait 15 (48 %) HI profonds et 10 (32 %) HI mixtes. 9 des 17 enfants atteints d'IH parotidien ont rechuté. En analyse univariée, la décroissance avant l'arrêt (réalisée chez la moitié des patients) n'est pas associée à une diminution du risque de rechute. En analyse multivariée, la composante profonde de l'HI était un facteur de risque majeur de rechute précoce de l'HI après un premier traitement oral par propranolol. De manière inattendue, une dose de propranolol < 3 mg/kg/jour était associée à un risque plus faible de rechute précoce [16].

1. Suivi à long terme des patients atteints de syndrome PHACE

Peu de données sont disponibles concernant le suivi à long terme des patients

atteints de syndrome PHACE. Cette étude a inclus 104 enfants âgés de plus de 10 ans atteints de syndrome PHACE. L'âge médian était de 14 ans (10-77 ans). 94,1 % avaient un hémangiome résiduel. Sur le plan neurologique, 72,1 % des patients rapportaient des céphalées/migraines, 45,1 % présentaient des difficultés d'apprentissage et 39,4 % avaient besoin de plans d'éducation individualisés. L'artériopathie vasculaire cérébrale était présente dans 91,3 % des cas, avec une progression identifiée dans 20/68 (29,4 %) de ceux disposant de rapports d'imagerie de suivi disponibles. Parmi eux, 6/68 (8,8 %) ont développé une vasculopathie de Moyamoya ou une occlusion progressive. Malgré la prévalence de l'artériopathie vasculaire cérébrale, la proportion de personnes ayant subi un AVC ischémique était faible (2/104 ; 1,9 %). Ainsi, le syndrome PHACE est associé à des complications légères à graves à long terme y compris des HI résiduels, des maux de tête, des difficultés d'apprentissage et une artériopathie progressive [17].

2. Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC)

Le CMTC est une malformation capillaire congénitale caractérisée par une couleur bleu foncé/violacée congénitale, réticulée et bien délimitée, avec un patron livedoïde fixe, le plus souvent associée à des zones contiguës d'atrophie cutanée et/ou d'ulcération. Le CMTC est généralement localisé mais peut parfois être diffus, pouvant alors s'intégrer à un Syndrome d'Adams-Oliver (AOS). Il persiste actuellement une certaine confusion nosologique autour du terme CMTC et le risque d'anomalie associée reste incertain. Les auteurs présentent une revue ; de la littérature associée à la description de cas de CMTC pour préciser les contours de cette entité. 78 patients ont été inclus. La majorité des patients avait un CMTC localisé. Les anomalies associées à un CMTC localisé étaient majoritairement dermatologiques, avec atrophie, ulcération ou érosion

dans 71 % des cas. Des signes extracutanés étaient présents chez 34,4 % des patients et consistaient principalement en une asymétrie des extrémités (24,5 %) qui s'est améliorée avec le temps. Parmi les 17 patients avec un CMTC diffus, 15 avaient un syndrome d'Adams Oliver.

Les auteurs suggèrent de ne réaliser un examen ophtalmologique qu'en cas de CMTC diffus ou, dans le cas de CMTC localisé, qu'en cas d'atteinte du visage.

Les diagnostics différentiels du CMTC sont résumés dans le **tableau I** [18].

3. Anomalies du métabolisme calcique associées aux mosaïques GNAQ/GNA11

Les mutations mosaïques des gènes GNAQ ou GNA11 conduisent à un large éventail de maladies, dont le syndrome de Sturge-Weber (SWS), la phacomatose pigmentovasculaire avec mélanocytose dermique. Le constat de la présence de calcification cérébrale, associée à une détérioration neurologique postnatale, a conduit les chercheurs à s'intéresser au métabolisme du calcium dans une cohorte de 42 enfants. 74 % des enfants présentaient au moins une mesure anormale du métabolisme du calcium, la plus courante étant un taux de calcium ionisé sérique modérément faible (41 %) ou un taux élevé d'hormone parathyroïdienne (17 %). Des niveaux plus bas de calcium ionisé, même dans les valeurs normales, étaient associés de manière significative aux convulsions et à un traitement antiépileptique malgré des taux normaux de vitamine D. Des mesures successives ont montré des variations intra-individuelles au cours du temps et les ostéodensitométries étaient normales chez les patients avec des taux faibles de calcium. Les analyses anatomopathologiques de cinq prélèvements neurologiques issus de la chirurgie de l'épilepsie chez cinq patients ont révélé, non seulement des effets intravasculaires, mais aussi péri-vasculaires et des dépôts minéraux intraparenchymateux, associés à une maladie

Diagnostic clinique	Caractéristiques cliniques	Syndromes associés	Gènes causals décrits
CMTC	Macules ou plaques congénitales, réticulées, bien délimitées, bleu foncé, rouge-violet ou violacées, avec un motif de livedo fixe grossier. Presque toujours avec quelques zones contiguës d'atrophie ou d'ulcération cutanée.	AOS dans les cas généralisés	ARHGAP31 DLL4 NOTCH1 RBPJ DOCK6 EOGT
MC réticulé	Plus rosé, bleu-violet, moins réticulé, limites floues, pas/peu de zones atrophiques.	DCMO M-CM PROS	PIK3CA GNA11
MC géographique	Bordures bien définies, non réticulées.	CLOVES Klippel-Trenaunay PROS	PIK3CA GNA11
Malformation capillaire type angiome plan	Macule homogène non réticulée.	SWS	GNAQ GNA11
Hémangiome infantile avec croissance minimale ou arrêtée	Plus érythémateuse et télangiectasie que violacée. Au moins une certaine prolifération après la naissance. Peut avoir des papules érythémateuses situées en périphérie.	PHACE LUMBAR	-
Lupus érythémateux néonatal	Aspect marbré rouge-violet avec atrophie. Généralement la tête et le cou.	Aucun	-
<i>Cutis marmorata</i> physiologique	Érythème moins intense, réponse vasculaire normale au froid se résorbe donc avec le réchauffement.	Aucun	-
<i>Cutis marmorata</i> non physiologique	Érythème moins intense, ne se résorbant pas avec le réchauffement.	Down (trisomie 21), Edward (trisomie 18), Cornelia de Lange.	-

Tableau I : Diagnostics différentiels du CMTC et anomalies génétiques associées (MC = malformation capillaire).

microvasculaire intraparenchymateuse. Les examens neuroradiologiques ont clairement démontré des dépôts progressifs de calcium chez les individus au cours du temps. Ces résultats suggèrent que les dépôts de calcium dans le cerveau des patients présentant un mosaïcisme *GNAQ/GNA11* peuvent ne pas être un signe non spécifique comme on le pensait auparavant, mais pourrait plutôt refléter le processus pathologique postnatal central dans ce spectre de maladies [19].

4. Syndrome de Sturge Weber (SWS) : recommandations d'un groupe d'experts espagnols

Le SWS est une maladie neurocutanée congénitale, sporadique et rare, caractérisée par la présence d'une malformation capillaire faciale, d'un glaucome et de manifestations neurologiques, notamment un angiome leptoméningé et une épilepsie. Elle est causée par une mutation postzygotique, somatique,

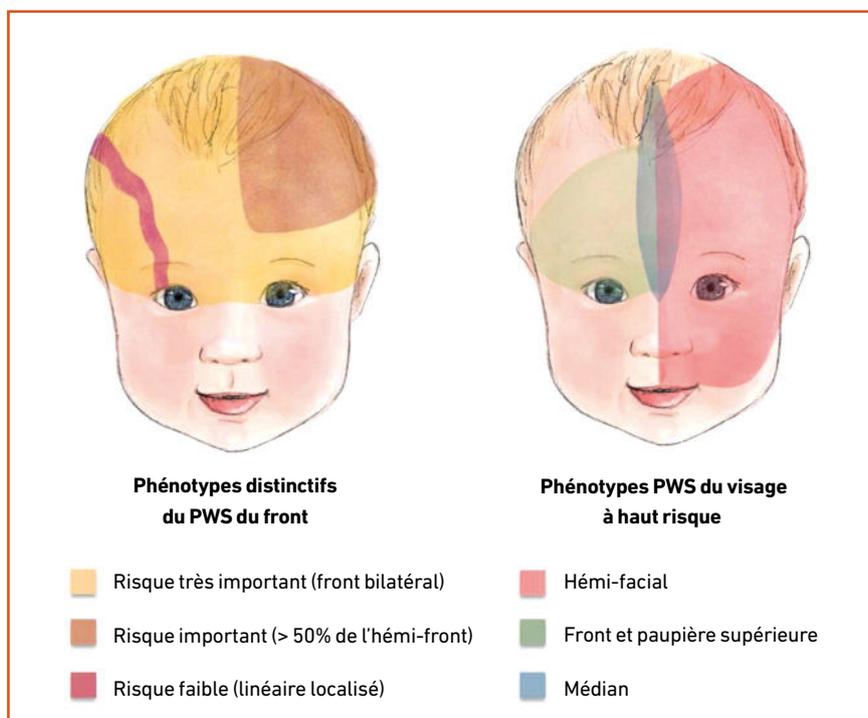


Fig. 4 : Phénotype à risque d'atteinte neurologique.

L'année pédiatrique

gain de fonction du gène *GNAQ* et, plus récemment mise en évidence par le gène *GNA11*. L'IRM cérébrale peut aider à identifier et à stratifier les patients à risque de complications importantes et permettre un suivi plus étroit; bien qu'aucun traitement présymptomatique n'ait démontré son efficacité à ce jour, ces patients pourraient bénéficier d'un traitement précoce anti épileptique. La mesure de l'épaisseur du plexus choroïde en IRM a une sensibilité et une spécificité élevée pour les modifications précoces du SWS. Les enfants atteints de SWS doivent être évalués sur les plans dermatologique, neurologique et ophtalmologique, selon un algorithme suggéré par les auteurs (**fig. 4 et 5**) mais aussi sur les plans dentaire (en cas d'atteinte intrabuccale), orthopédique (en cas d'atteinte d'un membre) et endocrinologique (association à un hypopituitarisme et une hypothyroïdie). En cas d'IRM cérébrale précoce normale, une deuxième IRM peut être proposée à 1 ou 2 ans selon les

équipes, pour les enfants avec un phénotype à risque [20].

Génodermatose

1. Morphée pansclérotique et mutation gain de fonction STAT4

L'étude du génome de quatre enfants atteints de morphée pansclérotique a permis d'identifier une mutation gain de fonction dans le gène *STAT4*. La morphée pansclérotique est une maladie inflammatoire systémique rare, caractérisée par un retard de cicatrisation des plaies, une fibrose cutanée, des cytopénies, une hypogammaglobulinémie, et le risque de carcinomes épidermoïdes. La cause était inconnue et la mortalité élevée. Quatre patients issus de trois familles non apparentées, présentant un mode de transmission autosomique dominant de morphée pansclérotique, ont été analysés par séquençage génomique. Ce qui

a permis d'identifier indépendamment trois variants hétérozygotes dans une région spécifique du gène codant pour le transducteur de signal et activateur de la transcription 4 (*STAT4*). *In vitro*, l'analyse des fibroblastes a montré une sécrétion accrue d'interleukine-6, avec une altération de la cicatrisation, de la contraction de la matrice de collagène. Un traitement par JAK inhibiteur ruxolitinib a permis d'améliorer le phénotype hyperinflammatoire des fibroblastes *in vitro* mais également *in vivo* avec l'amélioration des symptômes cliniques chez les patients traités [21].

2. JAK inhibiteurs et syndrome d'Aicardi-Goutières

Les JAK inhibiteurs sont utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires de l'enfant, en particulier celles impliquant la voie de l'interféron et notamment le syndrome d'Aicardi-Goutières qui est une interféronopathie de type 1 avec

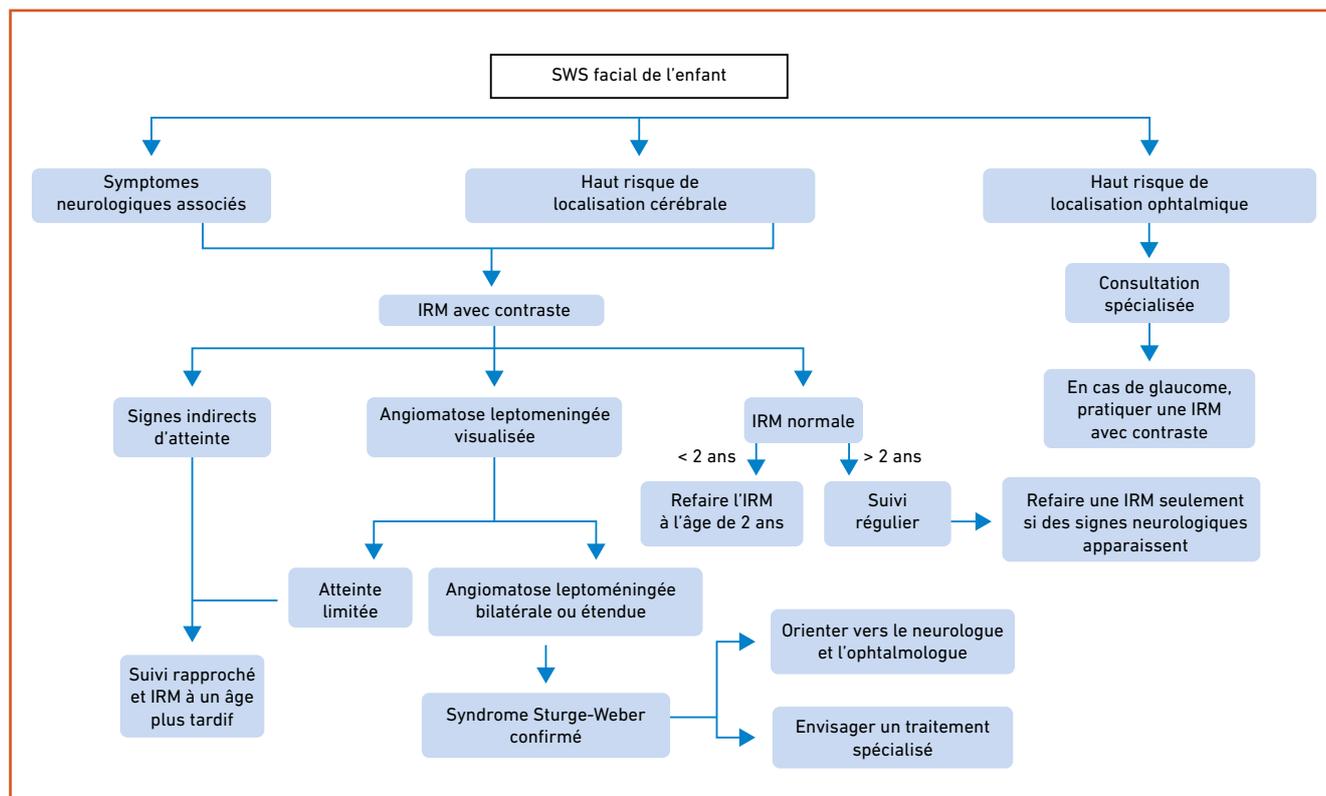


Fig. 5: Algorithme de prise en charge. Adapté de [20].

manifestations cutanées systémiques et neurologiques graves. Dans les publications antérieures, il semble que les JAK inhibiteurs anti-JAK 1 et 2 aient une bonne efficacité sur les plans cutané et systémique mais pas sur le plan neurologique. Les auteurs rapportent ici l'expérience de traitement par inhibiteur de JAK 1/2 à propos de 11 patients. Au cours d'un suivi médian de 17 mois, un bénéfice clair de l'inhibition de JAK 1/2 sur certaines caractéristiques systémiques du syndrome d'Aicardi-Goutières a été observé. En revanche, il n'y a pas eu d'efficacité neurologique. Des infections bactériennes graves sont survenues chez quatre des onze patients. Dans l'ensemble, nos données nous amènent à conclure qu'il est urgent d'adopter d'autres approches thérapeutiques pour les caractéristiques neurologiques du syndrome d'Aicardi-Goutières, car les JAK inhibiteurs ont un passage faible de la barrière hémato-encéphalique (concentrations dans le LCR correspondant à environ 10 % des concentrations sériques) [22].

3. Syndrome PROS et risque de tumeur

Les syndromes PROS (*PIK3CA related overgrowth spectrum*) englobent diverses affections causées par des mutations activatrices en mosaïques de *PIK3CA*. Les variants somatiques de *PIK3CA* sont également impliqués dans divers types de cancer. Par ailleurs, certains syndromes avec hypertrophie comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith sont associés à un risque accru de tumeur de Wilms (WT). Dans le cadre du PROS, la surveillance par échographie abdominale a été préconisée pour détecter la tumeur de Wilms par analogie avec les autres syndromes avec hypertrophie. Les auteurs ont cherché à déterminer le risque de tumeurs embryonnaires et d'autres types de tumeurs chez les patients atteints de PROS afin d'évaluer la pertinence de la surveillance. Une cohorte de 267 patients avec mutation *PIK3CA* a été analysée, associée à une revue de la littérature.

Parmi les 267 patients, six ont développé un cancer (2,2 %), avec une probabilité estimée de survenue d'un cancer à l'âge de 45 ans de 5,6 % (IC95 % : 1,35 %-21,8 %). La présence de la variante *PIK3CA* n'a été confirmée que dans deux des quatre échantillons tumoraux. Dans la littérature et dans la cohorte, six cas de tumeur de Wilms ont été recensés (0,12 %) et quatre cas d'autres cancers ont été rapportés sur les 483 patients *PIK3CA* rapportés, en particulier le variant p, (His1047Leu/Arg). Ainsi, cette étude montre que ce risque de WT dans les PROS étant < 5 %, les preuves sont insuffisantes pour recommander une imagerie abdominale de routine [23].

4. Traitements par inhibiteurs de MEK des neurofibromes plexiformes associés à la NF1

Le sélumétinib (inhibiteur de MEK 1/2) a maintenant l'AMM pour les neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables, dus à une neurofibromatose de type 1 [24, 25]. D'autres anti-MEK sont en développement dans cette indication (binimétinib, mirdamétinib, cabozantiinib et le tramétinib) [26].

Dans une étude rétrospective à partir de 98 enfants traités par inhibiteurs de MEK pour un gliome (n = 41), un neurofibrome plexiforme (n = 38), une anomalie vasculaire (n = 13) ou pour une autre indication (n = 6), les auteurs mettent en évidence dans la population pédiatrique la fréquence des effets secondaires du traitement par anti MEK (sélumétinib mais aussi bénimétinib, tramétinib, dabrafénib/tramétinib). L'âge moyen des enfants était de 10 ans. Le premier effet indésirable cutané a été signalé dans un délai médian de 15 jours après le début du traitement, et 25,5 % des cas ont nécessité une visite chez le dermatologue. Au total, 85,7 % des patients ont présenté un effet secondaire cutané, et les réactions les plus fréquentes étaient l'éruption acnéiforme (45,9 %) une éruption cutanée non précisée (30,6 %),

une paronychie (25,5 %) et la xérose (20,4 %). Bien que rares (< 3 %), d'autres effets secondaires cutanés ont été observés, notamment l'alopécie, l'éclaircissement des cheveux, la panniculite, la photosensibilité et l'urticaire [27].

5. Innovation thérapeutique dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR)

Le Vijuvek, *beremagene geperpavec* (B-VEC), est le premier traitement utilisant une thérapie génique permettant la synthèse de collagène 7, approuvée par la FDA dans l'EBDR.

L'épidermolyse bulleuse dystrophique est une maladie génétique rare, liée à une mutation de *COL7A1*, qui code pour le collagène de type VII. B-VEC est une thérapie génique topique expérimentale basée sur le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), conçue pour restaurer la protéine collagène 7 en délivrant *COL7A1*. Dans un essai de phase III, en double aveugle, randomisé intra-patient, contrôlé par placebo, auprès de patients âgés de 6 mois ou plus, les plaies ont été appariées par paire en fonction de leur taille, de leur région et de leur apparence. Les plaies de chaque paire ont été randomisées au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir une application hebdomadaire de B-VEC ou de placebo pendant 26 semaines. Le critère d'évaluation principal était la cicatrisation complète des plaies traitées, par rapport aux plaies non traitées à 6 mois. 31 patients ont été inclus. Au bout de 6 mois, une cicatrisation complète de la plaie a été observée chez 67 % des patients, contre 22 % de celles exposées au placebo (IC95 % : 24 à 68 ; p = 0,002). Il y avait également significativement moins de douleurs dans le bras traitement vs placebo. Les effets indésirables observés avec le B-VEC comprenaient le prurit et des effets systémiques modérés, comme des frissons [28]. Actuellement, ce traitement n'est pas encore disponible en France.

L'année pédiatrique

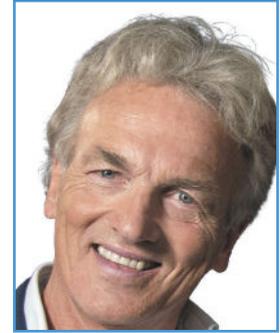
BIBLIOGRAPHIE

- PALLER AS, SIMPSON EL, SIEGFRIED EC *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2022;400:908-919.
- TORRELO A, REWERSKA B, GALIMBERTI M *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*, 2023;189:23-32.
- PALLER AS, FLOHR C, CORK M *et al.* Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2023;159:596-605.
- IGARASHI A, KATSUNUMA T, MATSUMURA T *et al.* Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol*, 2023;190:20-28.
- FLOHR C, ROSALA-HALLAS A, JONES AP *et al.* Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2023;189:674-684.
- CHRISTENSEN MO, BARAKJI YA, LOFT N *et al.* Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:984-1003.
- BRADSHAW LE, WYATT LA, BROWN SJ *et al.* Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. *Allergy*, 2023;78:995-1006.
- KELLEHER MM, PHILLIPS R, BROWN SJ *et al.* Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;11:CD013534.
- NI CHAOIMH C, LAD D, NICO C *et al.* Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*, 2023;78:984-994.
- VITTRUP I, ANDERSEN YMF, SKOV L *et al.* The association between atopic dermatitis, cognitive function and school performance in children and young adults. *Br J Dermatol*, 2023;188:341-349.
- SIEGFRIED EC, ARKIN LM, CHIU YE *et al.* Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:789-808.
- EICKSTAEDT J, PALLER AS, LUND E *et al.* Paradoxical Psoriasiform Eruptions in Children Receiving Tumor Necrosis Factor α Inhibitors. *JAMA Dermatol*, 2023;159:637-642.
- MARTIN SB, POLUBOTHU S, BRUZOS AL *et al.* Mosaic BRAF Fusions Are a Recurrent Cause of Congenital Melanocytic Nevi Targetable by MAPK Pathway Inhibition. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02568-X.
- ASFOUR L, BOKHARI L, BHOYRUL B *et al.* Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in pre-adolescent children with baricitinib. *Br J Dermatol*, 2023;189:248-250.
- HORDINSKY M, HEBERT AA, GOODERHAM M *et al.* Efficacy and safety of ritlicitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:1003-1009.
- MAUGUEN C, MARUANI A, BARBAROT S *et al.* Factors associated with early relapse of infantile haemangioma in children treated for at least six months with oral propranolol: A case-control study using the 2014-2021 French Ouest DataHub. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:189-194.
- BRAUN M, FRIEDEN IJ, SIEGEL DH *et al.* Multicenter Study of Long-term Outcomes and Quality of Life in PHACE Syndrome after Age 10. *J Pediatr*, 2024;113907.
- DOWNNEY C, METRY D, GARZON MC *et al.* Cutis marmorata telangiectatica congenita: Incidence of extracutaneous manifestations and a proposed clinical definition. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:820-828.
- KNÖPFEL N, ZECCHIN D, RICHARDSON H *et al.* GNAQ/GNA11 Mosaicism Is Associated with Abnormal Serum Calcium Indices and Microvascular Neurocalcification. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02604-0.
- SÁNCHEZ-ESPINO LF, IVARS M, ANTONANZAS J *et al.* Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approaches. *Appl Clin Genet*, 2023;16:63-81.
- BAGHDASSARIAN H, BLACKSTONE SA, CLAY OS *et al.* Variant STAT4 and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med*, 2023;388:2241-2252.
- FRÉMOND ML, HULLY M, FOURNIER B *et al.* JAK Inhibition in Aicardi-Goutières Syndrome: a Monocentric Multidisciplinary Real-World Approach Study. *J Clin Immunol*, 2023;43:1436-1447.
- FAIVRE L, CRÉPIN JC, RÉDA M *et al.* Low risk of embryonic and other cancers in PIK3CA-related overgrowth spectrum: Impact on screening recommendations. *Clin Genet*, 2023;104:554-563.
- DOMBI E, BALDWIN A, MARCUS LJ *et al.* Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2016;375:2550-2560.
- GROSS AM, WOLTERS PL, DOMBI E *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2020;382:1430-1442.
- ARMSTRONG AE, BELZBERG AJ, CRAWFORD JR *et al.* Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*, 2023;23:553.
- AHMED F, FISHER MJ, SNYDER KM *et al.* Adverse cutaneous reactions associated with MEK inhibitor therapy in a pediatric population. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1066-1068.
- GUIDE SV, GONZALEZ ME, BAĞCI IS *et al.* Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*, 2022;387:2211-2219.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en pédopsychiatrie ? La génération Alpha, le grand (re)commencement



O. REVOL¹, O. SIXT²

¹ Service de Psychopathologie de l'enfant, HFME, CHU de LYON.

² Master 2, Communication en Santé, LYON 2.

La tendance actuelle est de se demander quelle planète nous allons laisser à nos enfants. Mais si on se demandait également, quels enfants allons-nous laisser à notre planète ?

De nombreux articles ont été consacrés aux millénials, ces enfants nés après 1980, qui ont grandi avec l'apparition d'internet. En revanche, peu d'écrits concernent les enfants nés après 2010. En les appelant "Alpha", et en délaissant ainsi l'alphabet latin utilisé pour identifier les générations X, Y et Z, les sociologues ont sans doute souhaité insister sur les caractéristiques novatrices d'un groupe social résolument différent.

Alors préparons-nous à plonger dans le monde étonnant d'une génération pas tout à fait comme les autres. Nés avec la technologie dans une main et la créativité dans l'autre, les petits Alphas semblent prêts à redéfinir les

normes et à façonner l'avenir avec une curiosité insatiable et une perspective sans limite. Il importe avant tout de bien comprendre l'impact de cette immersion technologique précoce sur leur développement cognitif, émotionnel et social, afin de proposer des interventions éducatives et parentales adaptées [1].

Mais avant de les accueillir et de leur souhaiter la bienvenue, revenons un instant sur leur préhistoire, en revisitant les codes et les valeurs des générations précédentes.

Les héritiers d'une succession de générations aux codes bien définis (fig. 1)

Depuis 1945, quatre générations se sont nourries de valeurs générées par les contextes éducatifs, géopolitiques et socio-économiques très différents [2].

>>> **Les baby-boomers** sont nés entre 1945 et 1960, et seront bientôt tous retraités ! Ils sont considérés comme une génération privilégiée avec une vie rendue facile grâce aux quatre fées qui se sont penchées sur leur berceau, les 4 P : Progrès, Plein emploi, Prospérité et Paix [3] ! Plutôt idéalistes, confiants en l'avenir, assez fidèles en couple et stables dans leur emploi, ils ont bénéficié d'un bon niveau de vie. Pendant leur enfance, il leur était difficile de vérifier ce que les adultes leur imposaient en termes d'éducation et d'enseignement. La légitimité de leurs parents, enseignants et médecins était innée. Dans un monde après-guerre productif et apaisé ("les Trente Glorieuses"), ils sont décrits

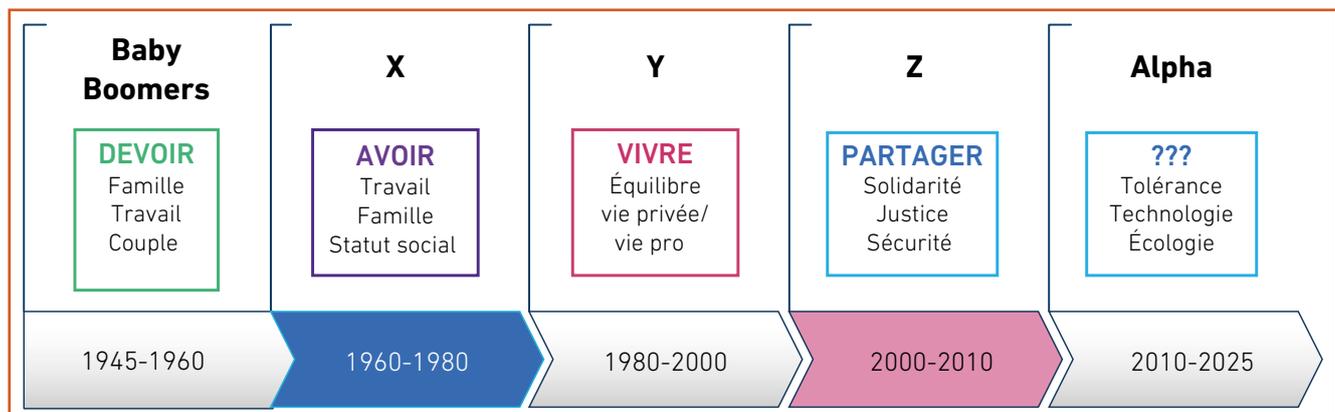


Fig. 1 : Les différentes générations.

L'année pédiatrique

comme optimistes, pacifistes, addicts au travail, et logiquement guidés par la même valeur : **DEVOIR**.

>>> **La génération X** (1960 à 1980) n'a pas connu le même destin. Douglas Coupland l'a nommée ainsi en référence aux défis rencontrés par ce groupe fortement impacté par les deux chocs pétroliers, la flambée des divorces, l'émergence du SIDA et la crainte du chômage. Forcée de s'arc-bouter sur un statut instable, tant sur les plans social, professionnel que conjugal, la génération X a été obligée de se battre pour conserver ses acquis, au moment où la vie a cessé d'être un long fleuve tranquille. Génération "d'enfants à clef", (beaucoup d'entre eux rentraient seuls le soir car leurs deux parents devaient travailler), ils ont dû s'accrocher pour conserver leur niveau de vie et celui de leurs enfants. La génération X s'est réfugiée dans la valeur **AVOIR**.

>>> **La génération Y**, née entre 1980 et 2000, a grandi avec l'irruption puis l'expansion d'internet et l'avènement des réseaux sociaux, ce qui a profondément

influencé sa manière de voir le monde et de communiquer. Leurs parents ont été rapidement débordés par les nouvelles technologies numériques, et ont, de fait, perdu une part de légitimité éducative à force de demander à leurs enfants comment formater leurs ordinateurs et leurs smartphones.

Les Y revendiquent un parfait équilibre entre leur vie privée et leur vie professionnelle. Fortement préoccupés par les événements mondiaux, ils se sont auto-proclamés Yolo ("You Only Live Once") tant ils vivent dans l'instant et paraissent peu enclins à se projeter dans l'avenir et à anticiper leur carrière. Logiquement, leur code est **VIVRE**.

>>> **Quant à la génération Z**, née entre les années 2000 et 2010, elle a été la première à naître puis grandir à l'ère numérique. Elle a vu l'ascension des smartphones et des réseaux sociaux comme Instagram et TikTok. Elle est souvent associée à une mentalité plus tournée vers le monde, une acceptation de la diversité, une préoccupation pour les questions sociales

et environnementales et la recherche de sécurité. Nos patients de la génération Z sont particulièrement sensibles aux questions de violences, racisme, environnement, avec un certain idéalisme qui les rapproche des baby-boomers, conscience écologique en plus. Mais emprunter des codes aux "boomers" ne les empêchent pas d'être très critiques à l'égard de cette génération trop gâtée qui a ouvert le bal de la surconsommation effrénée dont la planète et eux-mêmes payent le prix fort. Enfin, ils ont été dès la naissance confrontés aux difficultés financières de leurs parents, et ont dû apprendre très tôt à se débrouiller. De fait, leur code est **PARTAGER**. C'est dans ce sens qu'ils se sont positionnés comme les véritables précurseurs de la génération Alpha, que nous allons tenter de mieux cerner avant d'en définir le code.

Caractéristiques de la génération Alpha (fig. 2)

Difficile de dresser un tableau objectif d'une nouvelle génération dont la

- Nés dans la technologie**
2010: année de naissance de l'ipad et Instagram
- Multiculturels**
Origines ethniques variées
Exposés à différentes cultures dès leur plus jeune âge
- Connectés +++**
45% utilisent les réseaux sociaux
- Autonomes**
Encouragés très tôt à se débrouiller seuls
Ont accès à des ressources éducatives en ligne
- Créatifs**
65% feront des métiers qui n'existent pas encore
- Éco-anxieux**
Conscients des problèmes environnementaux
Encouragés à adopter des comportements durables





Fig. 2 : Caractéristiques de la génération Alpha.

moyenne d'âge est de 6 ans, et dont certains membres ne sont pas encore nés ! Les études anglosaxonnes évoquent pourtant quelques lignes directrices qui méritent toute notre attention. L'enjeu est de mieux comprendre nos jeunes patients et surtout le regard qu'ils portent et porteront sur leurs parents, leurs enseignants, leur médecin et sur leur avenir...

Alors, avec toutes les précautions et les nuances indispensables lorsque l'on évoque un nouveau groupe social, forcément différent selon les cultures et les milieux socio-économiques, arrêtons-nous quelques instants sur cette nouvelle cohorte d'enfants dont certaines caractéristiques semblent pourtant déjà bien établies.

1. Une nouvelle donne

Nés entre 2010 et 2025, les membres de la génération Alpha sont les enfants de parents de la génération Y et/ou de la génération Z. Bien qu'imprégnés de technologie numérique depuis leur naissance, ils auront moins de choses à apprendre à leurs parents, à la différence de la génération antérieure qui a passé son enfance à aider les papas et les mamans à gérer les nouvelles technologies. Les enfants de la génération Alpha seront 2 milliards en 2025. Certains d'entre eux connaîtront le 22^e siècle, lorsque la population mondiale approchera les 11 milliards de personnes, avec forcément de nouveaux challenges à affronter !

À l'origine du néologisme "Alpha", on découvre Mark McCrindle, chercheur en sciences sociales en Australie. Selon lui, "*la génération Alpha sera la plus instruite, la plus connectée et globalement la plus riche de tous les temps*". Une vraie bonne nouvelle au regard de la morosité des générations précédentes, régulièrement mise en avant dans les médias. Il faudra sans doute nuancer ces propos résolument optimistes. Comme pour les générations précédentes, l'impact du continent et du

milieu socio-économique dans lequel ils vont évoluer ainsi que l'éducation qu'ils vont recevoir vont influencer sur leurs particularités. Néanmoins, de nombreux points communs commencent à être bien décrits, quelle que soit leur origine, même si la majorité des Alphas n'est pas encore entrée au collège !

Et la première impression est plutôt positive et vraiment rafraîchissante, surtout après des années de constats un peu moroses quant à l'évolution de notre jeunesse. Cette bonne nouvelle est étayée par l'observation des caractéristiques d'un groupe original qui impose un mélange de technologie et de créativité, dans un environnement résolument multiculturel, hyperconnecté, particulièrement autonome et éco-anxieux.

2. Nés dans la technologie

La génération Alpha est la première à avoir été exposée au numérique dès sa naissance, alors que la génération Z a connu une adoption progressive de la technologie au cours de son enfance.

Être "formés sur le tas" et modélés par la technologie influence leur façon de voir le monde. On les décrit comme des "natifs du numérique" ("*digital natives*"), ce qui souligne à la fois leur familiarité naturelle avec les interfaces numériques mais aussi le fait qu'ils partent peut-être déjà avec un "handicap" par rapport à ceux qui ont grandi sans technologie. Nous sommes par exemple en droit de nous inquiéter sur leur réticence vis-à-vis de la lecture. N'oublions pas que de nombreux Alphas sont nés avant la pandémie, et que beaucoup d'entre eux ont appris à lire à la maison, avec des cours en ligne !

Grandir dans un environnement où les interactions avec la technologie font partie intégrante de leur mode de vie offre des avantages considérables en matière d'éducation et de connectivité. Mais cela expose également à de nombreux défis. On peut ainsi évoquer le temps d'attention réduit

et des difficultés à développer des interactions sociales de qualité. Sans négliger l'impact sur le plan affectif...

3. Surexposés à l'anxiété : *screenagers* ou *screamagers*¹ ? [4]

L'environnement numérique expose les Alphas dès leur plus jeune âge aux écrans, aux réseaux sociaux et à une quantité d'informations sans précédent. Nous sommes tous sidérés devant nos (très) jeunes patients qui manipulent Ipad et téléphone pendant les consultations, sous le regard bienveillant, voire complice, de leurs parents ! Cette stimulation inadéquate peut vite devenir anxiogène, en particulier à la préadolescence, lorsqu'elle surexpose de jeunes enfants aux images d'une actualité sans cesse plus violente, lorsqu'elle amplifie la pression sociale et impose la comparaison avec les autres. Aucune des préoccupations sociétales ne peut plus leur échapper. Voir et entendre en boucle des informations concernant le dérèglement climatique, les crises économiques et les tensions géopolitiques impactent logiquement le développement émotionnel. Beaucoup d'enfants et d'adolescents souffrent d'éco-anxiété, véritable stress prétraumatique, qui se manifeste par une préoccupation obsédante pour les questions environnementales.

Surtout que les enfants de la génération Alpha sont élevés par des parents de la génération Y et Z, qui eux-mêmes expriment leurs inquiétudes face au contexte sociétal et au bien-être mental. Ce climat familial insécure influence sans doute la façon dont les enfants perçoivent et gèrent leurs propres émotions. Car la cellule familiale a, elle aussi, subi des mutations importantes...

4. Des dynamiques familiales particulières

Les jeunes Alphas vont grandir dans des structures familiales souvent fort

¹ Ados connectés ou ados angoissés.

L'année pédiatrique

différentes de celles des générations précédentes. L'augmentation des familles monoparentales ou recomposées et des modèles familiaux non traditionnels redistribue les cartes et oblige à revisiter les concepts éducatifs du siècle dernier.

Nous recevons de plus en plus souvent des enfants amenés par deux mamans ou deux papas. Et cette diversité ne s'arrête pas au mode de filiation. Elle concerne également le mode d'interaction parents/enfants.

La génération Alpha va sans doute rechercher et entretenir des relations plus étroites avec ses parents, en raison de l'évolution des attentes en matière de parentalité. Les parents de la génération Alpha ont tendance à adopter des approches éducatives axées sur l'écoute, l'implication personnelle et le soutien émotionnel. Ils encouragent une communication nettement plus simple et ouverte qu'au siècle dernier. Ils cherchent à établir des relations fondées sur la confiance et le respect mutuels. En outre, l'utilisation accrue de la technologie dans les foyers peut également façonner les interactions familiales, offrant de nouvelles opportunités pour le partage d'expériences et d'apprentissage. En revanche, cet accès au numérique va poser plus que jamais de nombreux défis en termes de gestion du temps d'écran et de la vie privée.

En somme, la génération Alpha est susceptible de cultiver des relations plus proches avec ses parents, caractérisées par des formes non conventionnelles d'engagement et d'interaction, influencées par une inquiétude parentale vis-à-vis de l'avenir dans un contexte digital omniprésent et étouffant. Sans négliger quelques malentendus, lorsque les enfants imposent à leurs parents leur exigence face à l'acceptation des différences...

5. La diversité comme étendard

En raison des changements démographiques et sociaux, la génération Alpha

croît dans un environnement plus diversifié et multiculturel que la génération Z, avec une grande sensibilisation à l'inclusion.

Cette notion, novatrice et rassurante, est attribuée à plusieurs facteurs, comme l'exposition précoce aux différences culturelles et linguistiques, à l'évolution du discours des adultes ressources (enseignants, parents, éducateurs...), à l'influence des médias et à la recherche d'authenticité. De nombreux parents de la génération Alpha sont eux-mêmes issus de génération qui ont commencé à valoriser la diversité et l'inclusion. En mettant l'accent sur ces valeurs, ils ont appris à leurs enfants à apprécier la richesse qu'elles apportent à la société.

De la même façon, de plus en plus conscients des enjeux sociaux et environnementaux, les jeunes Alphas ont tendance à soutenir des initiatives et des marques qui mettent en avant la diversité, l'équité et la justice sociale. Cela fait partie de leur identité et de leur engagement pour un avenir meilleur.

Pour résumer, leur connexion avec un monde globalisé, où la diversité est perçue comme une force, enrichit leur vie et leur paraît sans doute essentiel pour construire un avenir inclusif et équitable.

Ils vont donc, bien logiquement, revendiquer une évolution de leur système scolaire...

À la recherche d'un enseignement différent

La génération Alpha va instaurer de nouveaux rapports avec l'école. Reflets de l'influence croissante de la technologie, les élèves du 21^e siècle vont demander, voire imposer, une diversité de méthodes d'apprentissage et une sensibilité accrue aux enjeux sociaux et environnementaux. Leur avenir scolaire devrait s'orienter sur un mélange d'apprentissage en ligne et en présentiel, sur des programmes plus

axés sur les compétences numériques et l'innovation, ainsi qu'une plus grande sensibilisation à la durabilité environnementale et à la diversité culturelle.

Ces éléments permettront de façonner une approche plus flexible et adaptative de l'éducation, en mettant l'accent sur l'autonomie, la créativité, la collaboration et la résolution de problèmes. En outre, la génération Alpha va nous interpeller sur les questions de bien-être mental et émotionnel à l'école, et revendiquer logiquement des approches centrées sur le soutien socio-émotionnel et le développement holistique des élèves. Une étude nord-américaine a posé les mêmes questions à plus de 3 021 enfants, adolescents et jeunes adultes (1 001 Alphas âgés de 7 à 9 ans, 1 004 millenials âgés de 24 à 42 ans et 1 016 boomers âgés de 55 à 73 ans). La mise en perspective des résultats est intéressante et confirme que le bien-être à l'école est leur principale priorité. À la question : "Qu'attendez-vous de l'avenir ? ", 97 % souhaitent assurer la sécurité des enfants à l'école (vs 54 % chez les boomers), 96 % traiter tout le monde équitablement, peu importe l'apparence et 95 % préserver l'environnement... [5].

Les caractéristiques et les besoins de la génération Alpha devraient s'ouvrir sur une transformation significative du paysage éducatif. Il faut se souvenir qu'ils ont été des utilisateurs de tablettes et de smartphones dès leur plus jeune âge. Un des défis rencontrés par les éducateurs sera de capter l'attention de ces élèves résolument technophiles ! [6]. Par ailleurs, leur aisance à dialoguer avec les adultes depuis la naissance impose de personnaliser l'éducation et de privilégier des approches pédagogiques qui favorisent l'interaction et l'engagement actif [7].

On retient également la nécessité de privilégier l'utilisation des médias et des nouvelles technologies d'apprentissage, avec des méthodes d'enseignement innovantes (IA, réalité virtuelle...)

qui utilisent et exploitent leur familiarité avec les outils numériques [8].

Surtout que leur parcours scolaire et professionnel risque de subir quelques mutations...

■ Des métiers à inventer

Il est difficile de prédire avec certitude quels métiers la génération Alpha exercera, étant donné que le paysage professionnel évolue constamment en réponse aux progrès technologiques, aux changements économiques et aux tendances sociétales. Cependant, il est raisonnable de spéculer que de nombreux membres de la génération Alpha pourraient être attirés par des métiers liés à la technologie, tels que le développement de logiciels, l'intelligence artificielle, la robotique, la cybersécurité et l'analyse de données, en raison de leur familiarité précoce avec la technologie numérique. Parallèlement, les métiers axés sur la durabilité environnementale, la gestion des ressources, les sciences de la santé, l'éducation et les métiers créatifs pourraient également offrir des opportunités d'emploi attractives pour la génération Alpha, compte tenu de l'accent croissant mis sur le bien-être personnel, la durabilité et l'innovation.

Toutes ces évolutions vont forcément impacter le déroulé et le contenu de nos consultations avec cette nouvelle population pédiatrique...

■ Et la posture médicale ?

La génération Alpha, immergée dès la naissance dans un univers technologique où la santé est une priorité nous incite à redéfinir notre approche médicale. En balayant l'horizon de l'avenir, il est essentiel de comprendre qu'ils ne sont pas seulement des patients en devenir, mais des individus éclairés, conscients des enjeux de leur santé physique et mentale. Cette génération, véritable pionnière générationnelle, exige

une médecine personnalisée et engageante, qui non seulement répond à leurs besoins individuels, mais les incite également à devenir acteurs de leur propre santé et de celle de leurs pairs.

En intégrant leur technologie, l'éducation et la prévention, nous avons l'opportunité d'accompagner nos petits patients dans un parcours de santé qui valorise leurs voix et leurs expériences, forgeant ainsi une nouvelle ère de relations entre médecin et patient. Les Alphas trouveront parfaitement leur compte dans les concepts aussi modernes qu'indispensables d'une médecine 4 P : Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative. Ce mélange d'actions de prévention, d'individualisation et d'implication ("pair-aidance") devrait progressivement remplacer notre ancienne médecine "curative", inadaptée en termes de moyens humains et financiers pour faire face aux besoins d'une société vieillissante.

Et d'autres challenges les attendent...

■ Plusieurs chantiers en cours [9]

La génération Alpha va devoir relever de nombreux défis.

Outre la **protection de la planète** dont ils se sont appropriés la mission (en multipliant leurs efforts pour contribuer à sa durabilité, tout en faisant face aux conséquences des crises écologiques), d'autres épreuves devront être surmontées...

La cybersécurité sera une obligation pour préserver leur vie privée et leur libre arbitre.

La gestion des nouvelles techniques d'information et de communication passera par l'apprentissage indispensable de la différence entre information fiable et désinformation.

La préservation de leur santé mentale, malmenée par l'exposition constante aux réseaux sociaux et à la pression du

monde numérique, est déjà une priorité, bien repérée par les pédopsychiatres.

La lutte contre les inégalités persistantes dans la société, qu'elles soient économiques, raciales ou de genre, les engage dès maintenant à promouvoir l'égalité et l'inclusion.

La place des relations interpersonnelles est rendue complexe dans un monde de plus en plus numérique. Les jeunes Alphas devront apprendre à naviguer vers un juste équilibre entre les connexions à travers les écrans et des relations authentiques en face à face. Le rôle des parents dans cette éducation numérique sera fondamental [10].

Mais la question qui nous préoccupe tous nous conduit à la frontière de la réalité et de la science-fiction. Comment les enfants de la génération Alpha vont-ils se comporter face aux espaces virtuels collectifs et partagés, comme le métavers² par exemple, et surtout, à quel moment devront-ils défier l'intelligence artificielle [11] ?

■ Conclusion

Observateurs critiques et attentifs de l'évolution de leurs parents et leurs grands-parents, les jeunes Alphas pourraient s'imposer comme un doux mélange des (bonnes) caractéristiques des générations précédentes. Leur challenge sera de compiler les points forts de leurs aînés : la rigueur et l'optimisme des boomers, le besoin d'indépendance et le sens de l'effort de la génération X, la dynamique de plaisir et l'esprit d'entreprise de la génération Y et surtout les préoccupations écologiques, éthiques et sociales de la génération Z.

À l'issue de notre réflexion, le code de la génération Alpha pourrait être **CRÉER**,

² Contraction de "Méta" et "Univers", pour évoquer un univers parallèle qui mélange expériences réelles et virtuelles.

L'année pédiatrique

terme qui reflète l'esprit de créativité, d'adaptabilité et d'engagement actif d'une génération qui semble là pour redéfinir l'avenir. Mais sommes-nous réellement prêts à assister à l'émergence de ces pionniers du 21^e siècle?

En attendant, souhaitons la bienvenue à cette prochaine vague d'innovateurs !

BIBLIOGRAPHIE

- JHA AK. Understanding Generation Alpha: Psychological and technological dynamics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2020;61.
- REVOL O. "J'ai un ado mais je me soigne". JC Lattes, 2010, 180 p.
- SIRINELLI JF. (2021). *Ce monde que nous avons perdu. Une histoire du vivre-ensemble*, Paris, Tallandier.
- DRUGAS M. Screenagers or 'Screamagers'? Current perspectives on Generation Alpha. *Journal of Digital Media & Policy*, 2020;11.
- Hotwire (2019). s. *Rapport Hotwire et Wired Consulting*. www.hotwireglobal.com
- TAFONAO T *et al.* Learning media and technology: Generation Z and Alpha. *Indonesian Journal of Instructional Media and Model*, 2020;2.
- BOZAK A. Instructional reverse mentoring: A proposal for teachers' understanding the Z and Alpha Generations' learning perspective. *Journal of Modern Education Review*, 2020;10.
- CARVALHO RN. Challenges for university teacher education in Brazil posed by the Alpha Generation. *Journal of Educational Research and Practice*, 2020;10.
- KAMAL Z. (2023) "Marques et Metavers: comment séduire la génération Alpha?" IAE Paris Sorbonne. W3AC Conference, Paris Panthéon Assas.
- SPASOVA D. (2022). Generation Alpha and the education. *International Scientific Journal "Science. Business. Society."*
- DOS REIS TA. Study on The Alpha Generation and the reflections of its behavior in the organizational environment. *International Journal of Behavioral Development*, 2020;44.

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

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 :

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en ORL pédiatrique ?

Nouvelle thérapie mucoviscidose : une efficacité aussi en ORL

Les modulateurs de CFTR représentent une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose en ciblant la cause sous-jacente de la maladie. La protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) joue en effet un rôle important dans la régulation du transport des ions à travers les membranes cellulaires et les mutations du gène *CFTR* entraînent une dysfonction de cette protéine, provoquant l'accumulation d'un mucus épais et collant. Les modulateurs de CFTR, disponibles sur le marché depuis 5 ans environ, sont des médicaments qui corrigent ou améliorent le fonctionnement de cette protéine défectueuse.

Parmi les modulateurs les plus récents et les plus efficaces, on trouve des médicaments comme l'ivacaftor, et des combinaisons de ce dernier avec le lumacaftor et le tezacaftor. L'ivacaftor est un potentialisateur qui améliore la fonction de la protéine CFTR à la surface des cellules. Lumacaftor et tezacaftor sont des correcteurs qui aident à plier correctement la protéine cible pour qu'elle puisse atteindre la surface cellulaire. Ces traitements sont spécifiques à certaines mutations du gène *CFTR*, ce qui nécessite un dépistage génétique pour déterminer le traitement le plus approprié pour chaque patient.

Le traitement le plus avancé et prometteur à ce jour est le combiné triple

elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor qui s'adresse aux patients ayant au moins une copie de la mutation F508del, la plus commune. Il a permis des améliorations significatives de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie et de la réduction des exacerbations pulmonaires. Ces modulateurs de CFTR ont transformé la prise en charge de la mucoviscidose, permettant à de nombreux patients de mener une vie plus normale et plus active. Mais qu'en est-il sur le plan ORL ? L'amélioration est-elle, chez ces patients, tout aussi spectaculaire ?

Nous n'avons pas encore tous les éléments de réponse, mais il semble que oui. Plusieurs publications récentes rapportent en effet l'impact de la trithérapie sur les symptômes rhinologiques et sur la charge en soin, requise par les patients. Il s'agit surtout d'études chez l'adulte, mais certaines commencent à intégrer des enfants également. Ainsi, si Shan *et al.* [1] ne mettent pas en évidence une amélioration significative de l'olfaction sous traitement, après une sélection rigoureuse des articles analysés (seuls neuf seront retenus sur les 268 examinés), Han et Di Gioia [2, 3] rapportent non seulement une diminution du besoin en soins et en consultations d'ORL chez les patients traités, mais aussi pour Di Gioia et dans une série notablement pédiatrique, également une diminution des recours aux interventions de chirurgie endonasale (turbinoplasties, méatotomies, ethmoïdectomies et polypectomies).

Nous sommes donc en droit d'attendre dans les années qui viennent, et c'est



N. LEBOULANGER
Service d'ORL et de
Chirurgie cervico-faciale pédiatrique,
Hôpital Necker Enfants Malades, PARIS.

tant mieux, une diminution notable du nombre de patients atteints de mucoviscidose nécessitant une consultation d'ORL. Avec le développement de nouvelles molécules, l'évaluation des traitements et l'affinement des indications, il est presque certains que les bénéfices constatés chez l'adulte se confirmeront également chez l'enfant.

Rappel : conformation d'oreille

Nous l'avons évoqué donc ce rappel sera bref. Depuis 4 ans environ, les techniques de conformation permettent de corriger dans les premières semaines de vie des anomalies morphologiques des pavillons chez les nouveau-nés. Les cartilages sont en effet particulièrement malléables



Fig. 1 : Nouveau-né de quelques jours ; malformation de la partie supérieure de l'antélix droit.

L'année pédiatrique



Fig. 2 : Môme enfant avec la conformation en place.



Fig. 3 : Môme enfant, résultat à J20. Normalisation des reliefs.

à ce moment de la vie, et il est possible d'éviter qu'une chirurgie correctrice soit nécessaire secondairement. La conformation est totalement indolore, et aux risques très limités, quand réalisée par des professionnels correctement formés (fig. 1, 2 et 3). Le résultat est en général obtenu au bout de 2 à 3 semaines de conformation, puis stable dans le temps.

Une vidéo démonstrative, des plaquettes d'information, un annuaire et du tutoriel sont disponibles au bout de ce lien : <https://www.tete-cou.fr/actualites/une-video-sur-les-conformateurs-d-oreille>

N'hésitez surtout pas à adresser vos nouveau-nés aux centres experts pour un avis et éventuellement une prise en charge [4]!

Aérateurs trans-tympaniques : autorisez les baignades !

L'association américaine d'ORL et de chirurgie cervico-faciale a récemment mis à jour ses recommandations relatives aux indications et suivi des aérateurs trans-tympaniques chez l'enfant (fig. 4). Ce texte a été émis grâce à la synthèse de six recommandations pour la pratique clinique, 18 revues de la littérature et 27 études randomisées et contrôlées ; il est donc très solide [5, 6].

Voici le résumé des recommandations dont le niveau de preuve est élevé et hors considérations chirurgicales (dont beaucoup étaient déjà appliquées en France) : il n'est pas indiqué de poser des aérateurs devant une otite séreuse (OSM) datant de moins de 3 mois ; une évaluation de l'audition est indispensable si l'OSM date de plus de 3 mois ; une pose d'aérateurs n'est pas indiquée en cas d'otites aiguës à répétition mais sans OSM sous-jacente.

Le point complémentaire le plus important : aucune protection des oreilles n'est nécessaire lors des douches, baignades et toutes activités nautiques après la pose des aérateurs. Finis donc les bouchons, bonnets, dispenses de sport et attente sur les bancs de la piscine ! Cette attitude, enfin confirmée, est parfaitement logique.



Fig. 4 : Tympan droit, vue endoscopique opératoire. Aérateur de type Shepard en place dans la partie antérieure du tympan.

Quels seraient, en réalité, les risques ? **L'infection**, d'abord. En cas d'intrusion d'eau souillée dans l'oreille moyenne (l'eau peut être propre mais emporte un peu de la flore commensale du conduit), une otite moyenne aiguë exogène peut se développer. Elle peut cependant se traiter simplement et si les épisodes ne sont pas légions, ils sont sans danger pour l'oreille et l'audition.

La douleur, ensuite. En effet, la muqueuse de l'oreille moyenne est sensible et de l'eau fraîche ou froide faisant irruption dans la cavité peut générer une douleur ou un inconfort.

Des vertiges, enfin, car en cas d'entrée d'une grande quantité d'eau froide dans l'oreille moyenne, des phénomènes de convection peuvent avoir lieu dans les canaux semi-circulaires générant de désagréables vertiges.

Néanmoins, ces événements n'arrivent pour ainsi dire jamais quand l'enfant a des aérateurs trans-tympaniques. Pourquoi ? D'abord parce naturellement, l'eau n'atteint pas forcément le fond du conduit auditif externe lors de la baignade (et encore moins lors d'une douche !). Ensuite, – et surtout – car la résistance à l'écoulement de l'eau dans un conduit est proportionnelle à l'inverse de la puissance quatrième du rayon de ce conduit : divisez le rayon par 2, augmentez les résistances par 16. Un aérateur, quel que soit son modèle, possède une lumière étroite, et la théorie comme les travaux expérimentaux montrent bien qu'il faut appliquer de très fortes pressions, bien supérieures à celles rencontrées lors d'une simple baignade même avec plongeurs, pour que de l'eau pénètre à l'intérieur. Le risque d'une entrée d'eau dans l'oreille moyenne, déjà un risque bénin, est donc très faible.

Il n'est donc plus indiqué de prescrire une quelconque protection des oreilles ou éviction de sports nautiques aux enfants porteurs d'aérateurs

trans-tympaniques. On ne verra plus de grands enfants ou d'adolescents ne sachant pas ou à peine nager, ayant été privés de piscine toute leur enfance à cause d'aérateurs trans-tympaniques.

Attention, ce peut être un peu différent en cas de perforation tympanique sans aérateur en place, surtout si cette dernière est large, car le risque d'intrusion de l'eau dans l'oreille moyenne est un peu plus grand. Néanmoins, les risques demeurent modérés et, dans beaucoup de cas, il est possible d'autoriser quand même les baignades sans protection puis de ne protéger l'oreille secondairement que si des complications apparaissent.

Chat GPT : un nouvel outil pour tous ?

Deux travaux très récents rapportent les performances d'un agent conversationnel utilisant l'intelligence artificielle générative (ChatGPT) en ORL pédiatrique [7, 8]. Plus précisément, des collègues d'une équipe québécoise ont posé à ChatGPT des questions relatives à des recommandations médicales récentes (dont deux suscitées) afin de savoir si cette intelligence artificielle pouvait répondre de manière claire, compréhensible par des non-médicaux. La réponse est, dans les conditions du travail, clairement oui. Concernant les

recommandations relatives aux aérateurs trans-tympaniques, par exemple, ChatGPT a donné 98 % de réponses correctes sur les 23 questions qui lui avaient été posées.

Chat GPT se nourrissant des données en ligne, il peut être, sous conditions, un outil efficace d'interprétation et de vulgarisation des données médicales, permettant à certains parents de s'informer d'une manière supplémentaire sur les pathologies et les thérapeutiques proposées à leur enfant.

Ceci suggère deux remarques : toujours mettre en garde les parents et familles que les informations obtenues par ces moyens peuvent être erronées et doivent donc être interprétées avec prudence ainsi que discutées avec les professionnels de santé ; enfin, que toutes les données médicales sont accessibles en ligne et qu'il est évidemment indispensable de se former en continu tout au long de la vie et d'appliquer les recommandations les plus récentes, car elles n'échapperont plus aux moteurs de recherche et aux intelligences artificielles !

BIBLIOGRAPHIE

1. SHAN HD, VILARELLO BJ, JACOBSON PT *et al.* Surgical and medical management of chronic rhinosinusitis in pediatric cystic fibrosis patients: Impact

on olfactory symptoms. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2024;179:111898.

2. HAN EJ, BESWICK DM, ESHAGHIAN PH *et al.* Decreases in rhinology care utilization by people with cystic fibrosis on highly effective modulator therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2024;133:340-344.
3. DI GIOIA S, LUCCA F, VENDITTO L *et al.* Efficacy of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor on chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Am J Otolaryngol*, 2024;45:104236.
4. ROBY BB, WOODS T, CHINNADURAI S. Update on congenital ear molding. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023;31:215-218.
5. ROSENFELD RM, TUNKEL DE, SCHWARTZ SR *et al.* Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022;166:S1-S55.
6. ROSENFELD RM, TUNKEL DE, SCHWARTZ SR *et al.* Executive summary of clinical practice guideline on tympanostomy tubes in children (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022;166:189-206.
7. MOISE A, CENTOMO-BOZZO A, ORISHCHAK O *et al.* Can ChatGPT guide parents on tympanostomy tube insertion? *Children (Basel)*, 2023;10:1634.
8. MOISE A, CENTOMO-BOZZO A, ORISHCHAK O *et al.* Can ChatGPT replace an otolaryngologist in guiding parents on tonsillectomy? *Ear Nose Throat J*, 2024;1455613241230841.

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

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en rhumatologie pédiatrique ?



P. QUARTIER

Centre de référence national maladies rares pour les rhumatismes inflammatoires, les interféronopathies et les maladies auto-immunes systémiques de l'enfant (RAISE), filière maladies rares FAI2R, Université Paris-Cité, Institut IMAGINE et unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP PARIS.

Nouvelles recommandations françaises dans les arthrites juvéniles idiopathiques et internationales dans la maladie de Still de l'adulte et de l'enfant

Annoncée comme imminente fin 2023, une seconde mise à jour du Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) a été mise en ligne en février 2024 sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) [1].

Après un premier PNDS en 2009 et une première mise à jour en 2017, cette nouvelle mise à jour concerne toutes les formes d'AJI, y compris les AJI associées au psoriasis ; elle donne plus de place aux indications des examens d'imagerie ; elle intègre les données les plus récentes de la littérature et des avis d'experts, avec une volonté de privilégier une approche *treat-to-target* [2], visant donc à définir des objectifs avec un timing précis en étant prêt grâce à un suivi rapproché des patients (le "*tight control*" des anglosaxons) à réajuster le traitement assez rapidement lorsque la réponse n'est pas satisfaisante. L'introduction précoce d'une biothérapie visant à obtenir rapidement une maladie inactive est privilégiée dès lors que le pronostic fonctionnel du patient peut être mis en jeu, même dans des arthrites limitées à une ou moins de cinq articulations (formes mono ou oligo-articulaires), si le risque d'un retentissement fonctionnel notable est présent. Il est souhaitable cependant de prendre, dans les situations un tant soit peu complexes, l'avis d'une équipe

experte des centres de référence maladie rare (CRMR) ; les coordonnées des CRMR, centres de compétence et centres experts sur toute la France, métropolitaine et anciens DOM/TOM, ont été mises à jour récemment sur le site de la filière maladies rares FAI2R (www.fai2r.org), suite à la dernière campagne de labellisation.

Par ailleurs, l'année 2024 a vu la finalisation et la publication d'un vaste effort collaboratif de la *Pediatric Rheumatology European Society (PReS)* et le *European League of Associations against Rheumatism (EULAR)* pour des recommandations d'experts, communes dans la maladie de Still de l'adulte et la forme systémique d'AJI [3].

Parmi les points essentiels de ces recommandations, l'une porte sur la claire reconnaissance qu'il s'agit d'une même entité chez l'adulte et chez l'enfant, qu'il est souhaitable de nommer de manière homogène "maladie de Still". Cela valide de fait que la présence d'une arthrite, qui n'est pas exigée pour le diagnostic de maladie de Still de l'adulte avec un diagnostic qui peut être porté sur l'association d'arthralgies aux signes systémiques en l'absence de diagnostic différentiel [4], n'est pas indispensable chez l'enfant pour évoquer le diagnostic. Même si les critères diagnostiques actuels, mais déjà un peu datés de la forme systémique d'AJI, donc de la maladie de Still à début pédiatrique, exigent la présence d'une arthrite et une évolution sur au moins 6 semaines [5].

Ces recommandations insistent également sur l'intérêt d'initier un traitement biologique précoce, idéalement dans les 3 premiers mois de la maladie, et de se fixer des objectifs clairs dans le contexte d'une approche *treat-to-target*, en reprenant des recommandations allemandes [6], avec l'objectif chez ces patients dont la présentation initiale de la maladie est très inflammatoire, d'obtenir :

- en 7 jours une apyrexie et une diminution d'au moins 50 % de la CRP ;
- en 4 semaines une amélioration d'au moins 50 % des arthrites et où un score bas d'évaluation d'activité de la maladie (le score JADAS pour *Juvenile Assessment Disease Activity Score*) ;
- en 3 à 6 mois une maladie inactive sans corticostéroïdes.

Cependant, la "maladie de Still" regroupe en réalité des entités cliniques et physiopathologiques différentes [7]. En particulier, comme déjà évoqué les toutes dernières années, car l'incidence de ces formes a beaucoup augmenté depuis 5-6 ans, certains très jeunes patients développent une forme hyper-inflammatoire de la maladie avec, en général, peu d'arthrite mais un risque élevé d'emballlement du système

immunitaire sous forme d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Ce SAM est favorisé par deux protéines principalement, l'interféron gamma et, plus encore dans ces formes particulières du jeune enfant, l'interleukine (IL18). Il y a dans 80 % des cas un haplotype particulier du complexe majeur d'histocompatibilité chez ces enfants, le HLA DRB1*15, qui est cependant non rare dans la population générale et chez des patients avec des maladies de Still plus classiques; ces patients peuvent développer une atteinte pulmonaire rapidement progressive mettant en jeu le pronostic vital, qu'il s'agisse d'une protéinose alvéolaire ou d'un syndrome interstitiel avec parfois hypertension artérielle pulmonaire [8-10].

Conscients que ces formes particulières de maladie de Still, hyper-inflammatoire avec IL18 élevée et risque de SAM, sont associées à un risque non négligeable de non-réponse, voire de réactions de nature allergique aux biothérapies ciblées anti-IL1 (anakinra, rilonacept, canakinumab) ou anti-IL6 (tocilizumab), les experts ont indiqué que ces biothérapies, tellement efficaces chez la plupart des patients avec maladie de Still, pouvaient être testées même dans ces formes particulières à IL18 très élevée. Cependant, il est indiqué que la prise en charge de ces patients est très complexe et peut justifier le recours à des molécules d'introduction récente, comme les inhibiteurs de janus kinases (JAKi), tels que le ruxolitinib ou le baricitinib auxquels quelques patients ont répondu [11-12] (et peut-être que d'autres JAKi ont été testés, comme le tofacitinib qui dispose déjà, comme le baricitinib, d'une AMM dans les AJI avec atteinte polyarticulaire). Les experts indiquent même la possibilité chez certains de ces patients d'avoir recours à des associations de plusieurs molécules immunomodulatrices d'action différente.

Par ailleurs, sont indiqués l'intérêt potentiel chez certains patients avec maladie de Still et SAM du traitement par

l'anticorps monoclonal anti-interféron gamma emapalumab, actif cependant sur le SAM mais nécessitant d'être associé à des traitements de la maladie systémique elle-même [13] et peut-être, à l'avenir, de l'anticorps biclonal anti-IL1/anti-IL18 MAS 825 [14].

Nous avons insisté sur ces formes car l'augmentation de leur incidence ces dernières années est majeure et leur prise en charge très complexe, certains de ces patients justifiant même d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [15-18].

Essais thérapeutiques dans les uvéites des AJI

Nous avons relaté le succès des essais multicentriques anglais et français testant l'anticorps monoclonal *anti-tumor necrosis factor* (TNF) adalimumab randomisé en double insu contre placebo chez des enfants avec uvéite chronique associée à l'AJI ou idiopathique en échec d'une corticothérapie locale bien conduite et du méthotrexate [19-20]. Il y a ensuite eu l'échec d'un essai avec l'anticorps anti-récepteur de l'IL6 tocilizumab dans des formes réfractaires, même aux anti-TNF. La notion d'échec est à pondérer par le fait que quelques patients étaient bons répondeurs et ce traitement semblait particulièrement intéressant sur l'œdème maculaire [21]. D'autres approches thérapeutiques ont été initiées ou sont sur le point de l'être.

Comme pour l'essai conduit avec le tocilizumab, ces essais ont recours à une approche bayésienne propre aux essais à petits effectifs.

Un essai multicentrique international récent n'a pas permis de démontrer l'efficacité de l'inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) baricitinib oral dans ces uvéites chroniques idiopathiques ou associées à l'AJI, s'agissant de formes très réfractaires à plusieurs lignes de traitement, dont des anticorps anti-TNF [22].

Des essais similaires sont prévus avec d'autres biothérapies.

Autres pathologies

Le lupus est souvent associé à une atteinte neuropsychiatrique difficile à reconnaître et qui pourrait être mieux diagnostiquée grâce à de nouveaux examens d'imagerie, dont la PET IRM cérébrale [23]. Il faut aussi rappeler qu'un lupus de début pédiatrique doit faire rechercher une maladie monogénique dont une **interféronopathie monogénique**, souvent marquée par la présence de calcifications cérébrales au scanner et qui couvre un groupe de maladies pour lesquelles les avancées génétiques et thérapeutiques sont majeures.

Sur le plan thérapeutique, ces maladies ont bénéficié de traitements par JAKi [24] et également, chez quelques patients y compris pédiatriques, d'une approche thérapeutique qui semble très prometteuse par un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interféron alpha, l'anifrolumab [25].

Dans la dermatomyosite juvénile, se poursuivent avec succès les inclusions dans un essai français multicentrique en cours, testant le baricitinib en traitement de première ligne. Une nouvelle approche thérapeutique dans les dermatomyosites sévères de l'adulte et de l'enfant par un anticorps monoclonal anti-interféron bêta, le dazikubart, semble très efficace dans des premières publications de congrès et dans notre expérience préliminaire à Necker chez deux patients.

Même dans ces pathologies orphelines, les experts travaillent à des recommandations avec un PNDS qui vient d'être soumis à la HAS pour les interféronopathies monogéniques, fruit d'une collaboration fructueuse complétée par des réunions de concertation multidisciplinaires régulières entre pédiatres rhumatologues, neurologues, dermatologues et spécialistes de médecine physique et rééducation.

L'année pédiatrique

BIBLIOGRAPHIE

- Haute Autorité de Santé. Arthrites Juvéniles Idiopathiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/plug-ins/ModuleHAS2019/jsp/modal/generateRISFile.jsp?id=p_3493132
- RAVELLI A, CONSOLARO A, HORNEFF G *et al.* Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2018; 77:819-828.
- FAUTREL B, MITROVIC S, DE MATTEIS A *et al.* EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2024;ard-2024-225851.
- YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992;19:424-430.
- PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P *et al.* International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004;31:390-392.
- HINZE CH, HOLZINGER D, LAINKA E *et al.* Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:7.
- QUARTIER P. Systemic juvenile idiopathic arthritis/pediatric still's disease, a syndrome but several clinical forms: recent therapeutic approaches. *J Clin Med*, 2022;11:1357.
- SCHULERT GS, YASIN S, CAREY B *et al.* Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol*, 2019;71: 1943-1954.
- SAPER VE, CHEN G, DEUTSCH GH *et al.* Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1722-1731.
- SAPER VE, OMBRELLO MJ, TREMOULET AH *et al.* Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:406-415.
- BADER-MEUNIER B, HADCHOUEL A, BERTELOOT L *et al.* Effectiveness and safety of Ruxolitinib for the treatment of refractory systemic idiopathic juvenile arthritis like associated with interstitial lung disease: a case report. *Ann Rheum Dis*, 2022;81:e20.
- ZEKRE F, DUNCAN A, LAURENT A *et al.* Rescue of PAP-MAS in systemic JIA using Janus kinase inhibitors case report and systematic review. *J Clin Med*, 2023;12:2702.
- DE BENEDETTI F, GROM AA, BROGAN PA *et al.* Efficacy and safety of Emapalumab in macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2023;82:857-865.
- ROOD JE, REZK A, POGORILER J *et al.* Improvement of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease with single-agent blockade of IL-1 β and IL-18. *J Clin Immunol*, 2023;43:101-108.
- M F SILVA J, LADOMENOU F, CARPENTER B *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*, 2018;2:777-786.
- MORELLE G, CASTELLE M, PINTO G *et al.* Sustained remission after haploidentical bone marrow transplantation in a child with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021;19:27.
- DAVIDSON N, RANGARAJAN HG, DRIEST K *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplant for systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Case Rep Rheumatol*, 2021;2021:9323141.
- GROM AA, CANNA SW, ABU-ARJA RF *et al.* Part 5: Allogeneic HSCT in refractory SJIA with lung disease; recent cases from centers in North America & Europe. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2024;21:86.
- RAMANAN AV, DICK AD, JONES AP *et al.* Adalimumab for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*, 2017;376:1637-1646.
- QUARTIER P, BAPTISTE A, DESPERT V *et al.* ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*, 2018;77: 1003-1011.
- The APTITUDE Trial Management Group, RAMANAN AV, DICK AD *et al.* A phase II trial protocol of tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*, 2018;2:4.
- RAMANAN AV, GULY C, SIMONINI G *et al.* OP0101 effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis or chronic anterior uveitis in children. *Ann Rheumatic Dis*, 2024;83:225-226.
- RODRIGO S, COSTI S, ELLUL P *et al.* Brain 18 F-FDG PET reveals cortico-subcortical hypermetabolic dysfunction in juvenile neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *EJNMMI Res*, 2024;14:34.
- FRÉMOND ML, HULLY M, FOURNIER B *et al.* JAK inhibition in icardi-goutières syndrome: a monocentric multidisciplinary real-world approach study. *J Clin Immunol*, 2023;43:1436-1447.
- KRETZSCHMAR G, PÁEZ LP, TAN Z *et al.* Normalized interferon signatures and clinical improvements by IFNAR1 blocking antibody (anifrolumab) in patients with type I interferonopathies. *J Clin Immunol*, 2024;45:31.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: expertises pour les laboratoires Abbvie, Amgen, Chugai-Roche, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Swedish Orphan Biovitrum et participer à un comité de surveillance d'un essai thérapeutique pour Sanofi.

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue, pneumologue, pédiatre.

Les actualités en allergologie, toujours aussi nombreuses d'une année à l'autre, concernent les allergènes et les allergies ainsi que les modalités de survenue de ces dernières. Ces allergies sont étroitement dépendantes de l'environnement, du réchauffement climatique et des comorbidités du patient. Pour plus de commodité de lecture, nous les avons classées sous la forme d'un abécédaire. Les anaphylaxies et les allergies alimentaires restent au premier plan des préoccupations des allergologues. Il est indispensable que les médecins de première ligne, pédiatres et médecins généralistes, soient davantage impliqués dans la détection des signes et symptômes des allergies, en particulier

de l'anaphylaxie, et dans le suivi du parcours de soins des patients allergiques.

Augmentation des allergies : l'hypothèse hygiéniste

En 2005, l'Académie de Médecine avait publié un texte de référence d'où il ressortait que l'asthme, après que sa fréquence a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années (au moins), avait atteint sa prévalence maximale en Europe, touchant 10 % des adultes et 35 % des enfants [1]. L'hypothèse hygiéniste conceptualisée pour la première fois par David Strachan en 1989 [2, 3] est devenue quasiment une réalité avec les travaux d'Erika Von Mutius basés sur l'étude des variations de prévalence de l'asthme avant la réunification des deux Allemagnes (le 3 octobre 1990), puis après la chute du "rideau de fer" (le 19 août 1989) [4-6].

En substance, l'hypothèse hygiéniste repose sur le fait qu'un environnement plus propre associé à la modernisation du mode de vie diminue l'exposition du système immunitaire aux agents infectieux et s'accompagne d'une déviation de l'équilibre entre les sous-types de lymphocytes auxiliaires : Th1 (associés à la défense anti-infectieuse) et Th2 (associés à la production d'IgE et d'éosinophiles).

Ultérieurement, de nombreux auteurs [7, 8] s'approprièrent la théorie hygiéniste de Strachan validée par les nombreuses études de von Mutius, d'autant

qu'après la réunification des deux Allemagnes, les prévalences de l'asthme et des diverses formes d'atopie devinrent identiques, les Allemands de l'Est adoptant le même mode de vie que ceux de l'Ouest.

En France, Tunon de Lara a intitulé un article "*Th1/Th2 : La fin d'un dogme ?*" [9], suggérant, surtout *in vivo*, que les deux types de lymphocytes axillaires contribuaient au développement de l'asthme et de l'inflammation bronchique.

Apparition de nouveaux facteurs environnementaux

Il est admis que le réchauffement climatique et les épisodes atmosphériques brutaux qu'il génère (tempêtes, tornades, orages) sont de nouvelles causes expliquant une augmentation des AAO constatée dans plusieurs villes du monde telles que Birmingham (1983), Melbourne (1987 et 1989), Londres (1994), plusieurs villes d'Australie (entre 1995 et 1998), et puis après 2000.

Sans prétendre à une exhaustivité impossible, nous avons minutieusement étudié les publications concernant ces orages et précisé les faits suivants :

Glossaire

AA :	allergie alimentaire
AAG :	asthme aigu grave
AAO :	asthme associé aux orages
ABPA :	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
AR :	<i>Aspergillus fumigatus</i>
CFA :	congrès francophone d'allergologie
CO :	corticostéroïdes oraux
DA :	dermatite atopique
EFR :	exploration fonctionnelle respiratoire
IgEs :	IgE sériques spécifiques
IV :	intraveineux
kDa :	kilodaltons
LDV :	lait de vache
NHANES :	<i>national health examination survey</i>
OR :	ods ratio
PT :	prick test
PpP :	prick plus prick
SAIA :	stylo auto-injecteur d'adrénaline
TC :	test cutané
USI :	unité de soins intensifs

L'année pédiatrique

– les épisodes d'asthme font rapidement suite, en quelques heures, à un orage le plus souvent violent;

– il s'agit d'un phénomène massif, d'allure épidémique, qui touche les deux sexes selon la répartition habituelle de l'asthme (plus grande fréquence dans le sexe masculin);

– les patients atteints sont le plus souvent des adolescents et des adultes jeunes, parfois des enfants, ou même des nourrissons;

– des antécédents de RA pollinique sont rapportés par la presque totalité des patients ainsi que des asthmes estivaux; certains de ces AAG pourraient être associés à l'apparition subite de moisissures dans l'atmosphère comme *Didymella exitialis*¹ et/ou *Sporobolomyces*², en cas d'humidité importante;

– l'émission de pollens d'ivraie vivace (*Lolium perenne*, angl.: *rye grass*) est cependant la cause primordiale (**fig. 1 et 2**);

– si les antécédents de RA pollinique sont quasi-constants, par contre ces patients n'ont presque jamais d'antécédents d'asthme préalable, contrairement à certains avis. L'AAO est donc inaugural, et cela représente l'une des caractéristiques principales de son phénotype [10, 11].

Depuis cette date, D'Amato *et al.* ont beaucoup publié sur ce thème: dès le début des années 2000 [12-14] nous avons recensé au moins une douzaine de publications des auteurs italiens sur ce thème entre 1999 et 2024 [11].

Si ces asthmes aigus peuvent être souvent légers à modérés, traités par les médecins généralistes, ils sont préoccupants dans au moins 20 % des cas, parfois davantage, motivant une admission en USI. Dans l'étude d'Andrew *et al.* [15], la fréquence des admissions en USI augmentait de 17 % et la consommation de bêta2-mimétiques de courte durée

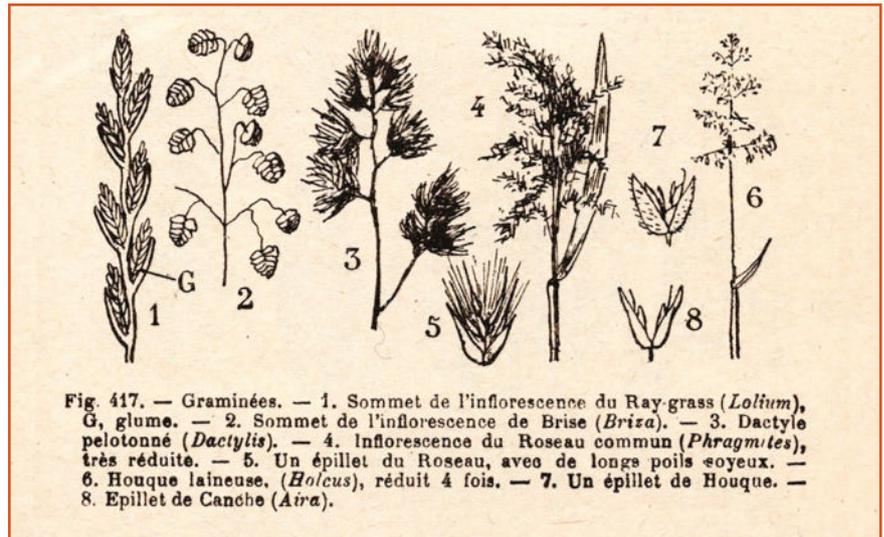


Fig. 1 : Graminées : sommet de l'inflorescence In : Lucien Plantefol, cours de botanique et de biologie végétale. Tome II (figure 417, pp. 293), Belin, Maris, 1959 (collection Guy Dutau®).



Fig. 2 : Ivraie (*Lolium perenne* ou Ray-grass anglais). ©tamu1500@shutterstock.com.

d'action augmentait après les orages. Des décès ont été signalés [15] (**encadré 1**). Les caractéristiques de l'asthme associé aux orages sont pratiquement identiques dans tous les pays du monde où de tels orages ont été enregistrés [16].

Amat et Labbé [17] ont récemment résumé la doctrine française sur le réchauffement climatique qui ne peut être nié: "ses conséquences sur la santé sont inquiétantes pour l'enfant [...] L'enfant, dont l'organisme est en pleine

¹ *D. exitialis* entraîne la "maladie du blé tendre". Les feuilles présentent de grandes nécroses brunes, ovales, ou blanches au sein desquelles sont visibles, souvent sur une seule face, de petites structures rondes et noires, le plus souvent sur la face supérieure qu'inférieure [...]. L'éclatement de ces structures au microscope révèle la présence d'asques (sacs) contenant ascospores de *Didymella* (forme sexuée d'*Ascochyta*.; https://fiches.arvalis-infos.fr/fiche_accident/fiches_accidents.php?mode=fa&type_cul=1&type_acc=4&id_acc=28 (consulté le 15 septembre 2024).

² *Sporobolomyces* est un genre de champignons de la sous-division Pucciniomycotina. Les espèces produisent à la fois des états de levure et des états d'hyphe. Ces derniers forment des téliosporés d'où émergent des basides auriculaires, portant des basidiospores. Les colonies de levures sont rose saumon à rouge. <https://en.wikipedia.org/wiki/Sporobolomyces> (consulté le 15 septembre 2024).

Introduction

Cette revue portant sur une série chronologique de 2 954 cas (1^{er} janvier 2015-31 décembre 2016) a la valeur d'une méta-analyse. L'objectif des auteurs était de décrire la demande d'assistance médicale d'urgence lors de la plus grande épidémie d'AAO signalée dans le monde, survenue le 21 novembre 2016.

Protocole

Une analyse de séries chronologiques* a été effectuée sur la charge de travail des services médicaux d'urgence entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016. La demande pendant l'événement d'asthme orageux a été comparée aux tendances historiques pour la population globale et dans des sous-groupes spécifiques portant sur une série.

Principaux critères de jugement

Nombre de cas globaux soignés par les services médicaux d'urgence et au sein des sous-groupes de patients.

Résultats

Au 21 novembre 2016, les services médicaux d'urgence ont reçu des appels pour 2 954 cas, soit 1 014 cas de plus que la moyenne de la période historique.

- Entre 18 heures et minuit, 1 326 appels ont été reçus, soit 2,5 fois plus que prévu. Au total, 332 patients ont été évalués par les ambulanciers comme souffrant de détresse respiratoire aiguë le 21 novembre, contre une moyenne quotidienne de 52 au cours de la période historique.
- Après ajustement sur les tendances temporelles, l'AAO était associé à une augmentation de 42 % (IC95 % : 40 %-44 %) du nombre total de cas traités par les services médicaux d'urgence et à une augmentation de 432 % des consultations médicales d'urgence pour des symptômes de détresse respiratoire aiguë.
- Les transports d'urgence vers l'hôpital ont augmenté de 17 % (de 16 % à 19 %) et les rappels urgents des médecins généralistes ont augmenté de 47 % (de 21 % à 80 %).
- De fortes augmentations de la demande ont été observées chez les patients ayant des antécédents d'asthme et utilisant des bronchodilatateurs.
- L'incidence des arrêts cardiaques hors de l'hôpital a augmenté de 82 % (de 67 % à 99 %) et celle des décès préhospitaliers de 41 % (de 29 % à 55 %).

Conclusion

Une épidémie sans précédent d'asthme orageux a été associée à une augmentation substantielle de la demande de services médicaux d'urgence et à un arrêt cardiaque préhospitalier. L'impact sur la santé d'événements futurs peut être minimisé grâce à l'utilisation de mesures préventives par les patients et de systèmes d'alerte précoce prédictifs.

Abréviations : AAO (Asthme Associé aux Orages), IC95 % (Intervale de confiance à 95 %)

* Une thèse de mathématiques de 53 pages est disponible sur ce sujet : Agnès Lagnoux. Séries Chronologiques. https://www.math.univ-toulouse.fr/~lagnoux/Poly_SC.pdf.

En 2023, parmi d'autres articles, ceux de Gabrielli *et al.* [18, 19] constatant que les études évaluant l'utilisation des antihistaminiques et des corticostéroïdes pour le traitement de l'anaphylaxie n'avaient pas fait la preuve de leur efficacité, étudiaient la gestion préhospitalière de l'anaphylaxie avant une admission en USI :

- l'objectif de l'étude était d'évaluer la prise en charge préhospitalière de l'anaphylaxie en mesurant l'effet de l'utilisation de l'adrénaline par rapport aux antihistaminiques et aux corticostéroïdes sur les résultats négatifs de l'anaphylaxie (admission en unité de soins intensifs/service hospitalier, doses multiples d'adrénaline au service des urgences et perfusions intraveineuses de liquides administrés aux urgences) ;
- l'étude se basait sur le Registre pan-canadien de l'anaphylaxie (étude de cohorte rétrospective et prospective qui recrute les cas d'anaphylaxie se présentant aux services d'urgence de cinq provinces canadiennes pendant une période de 6 ans) ;
- 3 498 cas d'anaphylaxie, dont 80,3 % étaient des enfants, se sont présentés à neuf services d'urgence canadiens. Un pourcentage très important de 80,3 % d'anaphylaxies relevé dans cet effectif répond déjà à l'interrogation posée

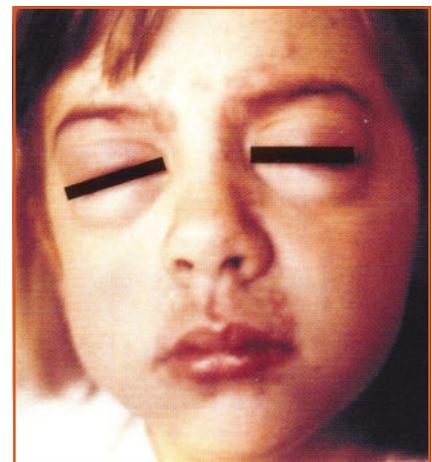


Fig. 3 : Anaphylaxie chez une fillette de 1 an : urticaire généralisée, importante urticaire péri-buccale, gonflement du visage, œdème bilatéral des paupières supérieures et inférieures (collection Guy Dutau®).

Encadré 1 : L'étude prospective de Andrew *et al.* [15].

maturation, est particulièrement sensible, notamment pendant les deux premières années de vie qui sont essentielles à la maturation de son système immunitaire [...]. C'est à cette période de la vie qu'il est le plus vulnérable aux conditions de vie capables de faire évoluer son profil immunologique vers une ou des allergies [...]. La perte de la biodiversité pourrait, en modifiant le microbiome constituer une des explications de ce constat" [17].

Augmentation de la fréquence des anaphylaxies ?

La fréquence des anaphylaxies a augmenté à tous les âges de la vie, en particulier chez les enfants et les adolescents (**fig. 3**). Il est facile de constater ce phénomène puisque le nombre des articles consacrés à l'anaphylaxie a régulièrement augmenté, entre 1964 et 2023, passant de 0 et 1, respectivement en 1964 et 1965, à 372 (en 2021), 337 (2022) et 291 (2023).

L'année pédiatrique

ci-dessus concernant l'augmentation de la prévalence de cette forme grave d'allergie possiblement létale ;

– un traitement préhospitalier par l'adrénaline a été administré dans 31 % des cas, tandis que des antihistaminiques et des corticoïdes ont été utilisés respectivement dans 46 % et 2 % des cas ;

– l'admission en USI était associée à un traitement préhospitalier par corticostéroïdes (rapport de cotes ajusté, 2,84 ; IC95 % : 1,55-6,97) en ajustant la gravité, le traitement à l'adrénaline et aux antihistaminiques, l'asthme, le sexe et l'âge ;

– le traitement préhospitalier avec de l'adrénaline (rapport de cotes ajusté à 0,23 ; IC95 % : 0,14-0,38) et des antihistaminiques (rapport de cotes ajusté à 0,61 ; IC95 % : 0,44-0,85) a diminué la probabilité de recevoir des doses multiples d'adrénaline aux urgences (**encadré 2**).

Comme cela est largement préconisé, un traitement préhospitalier rapide par l'adrénaline est donc crucial. L'utilisation d'antihistaminiques en association avec l'adrénaline peut diminuer le risque de réactions incontrôlées (administration de deux doses ou plus d'adrénaline aux urgences), bien que ces

- Moins du tiers (31 %) des anaphylaxies avaient été traitées avec de l'adrénaline avant l'arrivée à l'hôpital. Des antihistaminiques avaient été administrés dans 46 % des cas, et des corticostéroïdes dans 2 % des cas, en secteur préhospitalier.
- La majeure partie des réactions anaphylaxies (79 %) étaient attribuables à un aliment, alors que, dans 5 % des cas, le déclencheur était un médicament et dans 2 % des cas des venins.
- Les facteurs déclenchants des anaphylaxies étaient l'arachide (21 %), les noix (15 %), les œufs (7 %) et le lait (7 %).
- La majeure partie des réactions anaphylactiques (74 %) étaient moyennement sévères, et la maison était l'environnement préhospitalier où étaient survenues le plus grand nombre de réactions allergiques (55 %).

Encadré 2 : Principaux résultats de l'étude de S. Gabrielli *et al.* [18, 19].

résultats ne soutiennent pas l'utilisation de corticostéroïdes.

Comme pour certains troubles du rythme cardiaque (mise en place de défibrillateurs dans les lieux publics), il a été préconisé de doter les écoles de SAIS, mais ce projet est actuellement discuté du point de vue médico-économique [20, 21].

Existe-t-il une association entre les sensibilisations alimentaires IgE-dépendantes aux aliments et la mortalité cardiovasculaire (CV) ?

En 2024, Keet *et al.* [22, 23] ont publié une étude surprenante accréditant la possibilité d'une association entre les sensibilisations IgE-dépendantes aux allergènes alimentaires et une augmentation de la mortalité CV.

• Cette étude, qui portait sur 4414 adultes de l'étude NHANES, fournit des résultats étonnants : la présence d'IgE dirigées contre les allergènes alimentaires courants serait associée à une augmentation de la mortalité CV.

• Les IgEs dirigées contre des allergènes alimentaires sont présentes chez 15 % des adultes non sélectionnés habitant aux États-Unis. Il faut rappeler que la présence d'IgEs traduit l'existence d'une sensibilisation (c'est-à-dire un *phénomène biologique*) qui n'est pas la traduction d'un état clinique (signes et symptômes d'allergie). En d'autres termes, un individu peut avoir des IgEs vis-à-vis de certains aliments mais consommer ces aliments sans incident clinique.

• Alors que le dosage des IgEs vis-à-vis des aliments figure parmi les critères

utilisés pour affirmer le diagnostic d'AA, ce résultat ne suffit pas pour porter ce diagnostic qui repose sur l'anamnèse, les circonstances de survenue des symptômes d'AA, et sur la positivité des TPO effectués dans des unités spécialisées proches d'un service de réanimation (ou disposant de moyens de réanimation).

• Ainsi, chez les personnes non atteintes d'une AA véritable, Keet *et al.* [22, 23] considèrent que le dosage des IgEs dirigées contre les aliments n'est pas cliniquement pertinent. Cependant, des études récentes ont suggéré que les IgEs dirigées contre la galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal)³ étaient associées aux maladies CV.

• Les auteurs se sont inspirés d'un résultat de l'étude NHANES 2005-2006 selon lequel la présence d'une AA IgE-dépendante au LDV serait associée à la mortalité CV, pour étendre leur étude aux allergènes alimentaires courants et savoir si ce constat pouvait être étendu aux IgEs dirigées contre d'autres allergènes alimentaires [23].

• Le protocole était basé sur l'étude NHANES et sur le site *Wake Forest* de la cohorte *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) qui ont recruté des adultes indemnes de maladies CV cliniques entre 2000 et 2002, suivis pendant plus d'une décennie.

• Les IgE totales et les IgEs ont été mesurées pour le LDV, les œufs, l'arachide (cacahuète), les crevettes et un panel de pneumallergènes (acariens de la poussière de maison et fléole), l'alpha-gal, et l'arachide. L'étude statistique était basée sur la méthode des modèles à risque proportionnel de Cox, en ajustant le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le tabagisme,

³ L'allergie à la viande liée à l'alpha-gal est un phénomène émergent récemment décrit, d'abord en Amérique-du-Nord, puis en Australie et en Europe. Cette forme d'allergie alimentaire a d'abord été considérée comme une maladie rare touchant des enfants atopiques. Ce syndrome alpha-gal (SAG) est une maladie allergique complexe se manifestant par la production d'anticorps IgE spécifiques dirigés contre le galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-Gal), un oligosaccharide présent dans les cellules et les tissus de la plupart des mammifères. Voir : https://fr.wikipedia.org/wiki/Allergie_à_la_viande (consulté le 14 septembre 2024).

le niveau d'éducation et la présence d'un asthme.

- Un total de 4 414 adultes de NHANES (229 décès d'origine CV) et 960 de MESA (56 décès d'origine CV) ont été inclus.

- Dans l'étude NHANES, la sensibilisation à au moins un aliment était significativement associée à une mortalité CV plus élevée (rapport de risque RH: 1,7 [IC95 % : 1,2-2,4], $p = 0,005$).

- La sensibilisation au LDV était particulièrement associée (RH: 2,0 [IC 95 % : 1,1-3,8], $p = 0,026$), un résultat reproduit dans MESA (RH, 3,8 [IC 95 % : 1,6-9,1], $p = 0,003$).

- Dans NHANES, le fait de restreindre l'analyse aux consommateurs de l'allergène concerné, a renforcé les relations des sensibilisations alimentaires, démasquant la sensibilisation aux crevettes et à l'arachide comme facteurs de risque de mortalité supplémentaires.

Pour les auteurs, ces résultats selon lesquels la sensibilisation alimentaire est associée à un risque accru de mortalité CV remet en question la conception actuelle sur la bénignité de la sensibilisation IgE-médiée sans allergie clinique, opinion assez largement répandue chez les allergologues.

- Les auteurs concluent par la phrase habituelle lorsqu'une association statistique inexplicable est découverte: "Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier les mécanismes de cette association surprenante" car aucun mécanisme physiopathologique plausible n'a été avancé jusqu'à présent.

À cet égard, à titre d'exemple, il n'existe pas à notre connaissance de lien entre une augmentation du risque CV et la consommation de crevettes! Pour les cacahuètes et le beurre d'arachide, des consommations excessives ont pu être associées, individuellement, à un risque CV accru. Toutefois, les recherches

que nous avons effectuées sur internet indiquent que les cacahuètes aident à maintenir la masse musculaire et que, faiblement caloriques, elles faciliteraient la perte de poids...

Après avoir éliminé le risque d'anaphylaxie alimentaire prélétales ou létale, en particulier pour l'arachide et les fruits de mer, seuls les allergologues pourraient nous dire s'ils ont constaté une surmortalité CV chez les patients adultes atteints d'AA. À notre connaissance, il n'y a eu à ce sujet aucune alerte de leur part!

Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques de la sensibilité vis-à-vis d'*Aspergillus* au cours de l'asthme infantile et identification des facteurs de risque et des critères diagnostiques associés

La sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* (AF) est exceptionnellement évoquée au cours de l'asthme de l'enfant car elle est considérée comme rare par les pédiatres-pneumologues. L'inhalation répétée de spores d'AF peut provoquer de nombreuses maladies et colonisations des voies respiratoires.

AF peut entraîner une réponse immunitaire exagérée chez certains patients, surtout des adultes, entraînant l'ABPA, beaucoup moins connue chez les enfants que chez les adultes. Elle est due à des champignons du type *Aspergillus* (*Aspergillus Spp.*) le plus souvent *A. fumigatus*, parfois aussi *A. flavus*, *A. terreus*, ou *A. Niger*.

En dehors de l'ABPA, ces champignons, particulièrement AF, sont responsables moins souvent de l'Aspergillose invasive ou d'aspergillome. Les anticorps produits en réaction à *Aspergillus Spp.* sont des IgE et des IgG (précipitines). En substance, les résultats de cette

infection sont une nécrose cellulaire, des bronchectasies proximales (**fig. 4 et 5**), une infiltration éosinophilique, une fibrose pulmonaire et une expectoration



Fig. 4: Bronchectasies proximales au cours d'un asthme mis en évidence par une bronchographie à l'Hydrast, examen qui a disparu avec l'avènement du scanner (collection Guy Dutau®).



Fig. 5: Bronchectasies proximales chez un adolescent asthmatique au cours d'un asthme mis en évidence par une bronchographie à l'Hydrast (collection Guy Dutau®).

L'année pédiatrique



Fig. 6 : Moulage bronchique chez un adolescent atteint d'asthme aigu grave (collection Guy Dutau®).

souvent à type de moules bronchiques⁴ (fig. 6).

Celik *et al.* [24] ont étudié 259 enfants asthmatiques avec pour objectif de préciser les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques de la sensibilisation vis-à-vis d'AF au cours de l'asthme infantile (AF-AI) et d'identifier les facteurs de risque et les critères diagnostiques associés.

- Au total, 259 enfants asthmatiques ont été inclus dans l'étude : 7 (2,7 %) souffraient d'ABPA, 84 (32,4 %) avaient un asthme **avec** sensibilisation vis-à-vis d'AF (AF-AI), et 168 (64,9 %) présentaient un asthme **sans** sensibilisation à AF.

- Les résultats ont montré que la sensibilisation à AF était associée à l'apparition

précoce de l'asthme et à une durée plus longue de la maladie. Le taux d'IgE totales et la sévérité de l'asthme étaient plus importants dans l'ABPA que dans l'AF-AI. Le nombre absolu d'éosinophiles était plus élevé et le VEMS était plus bas dans les cas d'ABPA que dans l'AF-AI ; les éosinophiles étaient plus élevés et le VEMS plus bas dans l'asthme avec sensibilisation à AF que dans l'asthme sans sensibilisation à AF.

- Par ailleurs, AF était plus fréquent chez les garçons, avec un OR à 2,45, ainsi que la DA (OR 3,159), la sensibilité aux champignons *Alternaria* (OR 10,37) et en cas de durée plus longue de l'asthme (OR 1,266). Les meilleurs seuils pour détecter la positivité d'AF étaient de 363,5 UI/mL. Les nodules centrolobulaires et l'épaississement péribronchique étaient plus fréquents et le rapport broncho-artériel était plus élevé au cours de l'asthme avec sensibilisation à AF comparativement à l'asthme sans sensibilisation à AF.

En conclusion, la sensibilité à *Aspergillus* est un puissant stimulus allergique au cours de l'asthme, entraînant des conséquences importantes : biologiques, structurelles, cliniques et fonctionnelles. L'asthme avec sensibilisation à AF représente un endotype distinct de l'asthme, indépendant de l'ABPA, caractérisé par un risque accru de présentations cliniques graves et d'altération de la fonction respiratoire [24].

Toutefois, l'expérience clinique montre que l'asthme de l'enfant avec ABPA ou présence simple d'AF dans l'expectoration ne semble pas être une préoccupation fréquente des pédiatres pneumologues dans une population

tout venant. Dans d'autres pays, cette entité pourrait être associée à une gestion non optimale de l'asthme infantile ou à un asthme vieilli. En revanche, elle est certainement plus fréquente dans les consultations d'asthme difficile à traiter ou à équilibrer chez les adultes dont la prévalence est estimée à 1-2 %. En pédiatrie, l'ABPA et le "états pré-ABPA" sont (étaient) surtout fréquents au cours de la mucoviscidose.

Nouvelles brèves

La littérature fourmille de nouvelles brèves encore surprenantes !

1. Les hospitalisations dues à des réactions allergiques ont augmenté en Finlande de 2012 à 2020, alors qu'elles ont diminué en Suède [25]

L'incidence globale des réactions allergiques graves a augmenté davantage en Finlande qu'en Suède. Le taux d'incidence de l'anaphylaxie en Finlande est désormais plus élevé qu'en Suède, où l'on a observé un déplacement des hospitalisations vers les visites ambulatoires. L'incidence a augmenté en particulier chez les enfants finlandais âgés de 0 à 4 ans.

2. Aux États-Unis, Salciccioli *et al.* [26] ont observé que les disparités de la mortalité en fonction du sexe et de l'ethnie avaient persisté de 1999 à 2020.

Il y a eu 5 208 décès liés à l'anaphylaxie entre 1999 et 2020, soit une moyenne de 260,4 décès par an. Les taux de mortalité standardisés par âge se situaient entre 0,6 et 0,9 par million chaque année. Une tendance biphasique a été identifiée. En revanche, de 1999 à 2002, il y a eu une tendance non significative à la baisse, la variation annuelle estimée en pourcentage (VAEP) était de -9,8 (IC95 % : -20-1,6 ; p = 0,086). De 2002 à 2020, il y a eu une tendance à la hausse ; la VAEP était de 1,7 (IC95 % : 0,9-2,4 ; p = 0,0001) [26]. Ces résultats sont probablement associés

⁴ À ne pas confondre avec une affection autrefois dénommée "maladie des moules bronchiques idiopathiques", actuellement "bronchite plastique". La bronchite plastique est une affection rare définie par l'obstruction étendue de l'arbre bronchique par des moules épais, ramifiés et fortement adhérents au mur bronchique ; ils sont rarement éliminés spontanément chez le jeune enfant. Tous les niveaux bronchiques peuvent être atteints, en particulier les lobes inférieurs. La bronchite plastique constitue habituellement une complication évolutive d'affections respiratoires et/ou cardiaques préexistantes. Voir : Liston *et al.* Laryngoscope, 1986;96:1347-1351 et Kouismi H *et al.* J Func Vent Pulm, 2013;4:1-52.

à plusieurs facteurs, tels qu'un bas niveau socio-économique dans certaines couches de la population, les difficultés d'accès aux soins et, aussi, la sévérité plus importante de certains symptômes allergiques (en particulier l'asthme) dans le sexe féminin.

3. Une analyse des inégalités de la prévalence de l'asthme infantile dans les zones urbaines d'Australie.

Cameron E, Mo J, Yu C. A health inequality analysis of childhood asthma prevalence in urban Australia. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;154:285-296

En Australie, des inégalités existent depuis longtemps en ce qui concerne la prévalence et la gestion de l'asthme de l'enfant. L'asthme contribue de façon majeure au poids de la morbidité infantile. Une étude de Cameron *et al.* caractérisait la variation spatiale de la prévalence de l'asthme chez les enfants vivant dans les quatre plus grandes villes d'Australie et de quantifier le rôle relatif des facteurs climatiques et environnementaux, de la pollution de l'air extérieur et du statut socio-économique [27].

La prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 5 à 14 ans est en moyenne, respectivement, de 7,9 %, 8,2 %, 8,5 % et 7,6 % à Sydney, Melbourne, Brisbane et Perth. Cette faible variation inter-urbaine contraste avec une variation intra-urbaine importante au niveau des petites zones, qui varie de 6 % à 12 % entre les emplacements les moins et les plus touchés dans chaque zone. Les facteurs climatiques et environnementaux contribuent à hauteur de 30 %, la pollution de l'air extérieur à hauteur de 19 % et le statut socio-économique de la région à hauteur de 51 % [27].

Ces résultats sont en accord avec ceux que l'on observe dans la plupart des pays du monde où le statut socio-économique est le facteur pronostique le plus important car il conditionne la compréhension de l'asthme et de son contrôle, ainsi que l'accès aux soins.

POINTS FORTS

- Même si l'hypothèse hygiéniste formulée par David Strachan semble être devenue un dogme pour certains, il n'empêche qu'elle a été une hypothèse fructueuse pour expliquer le déséquilibre Th1-Th2.
- Cette hypothèse est devenue une quasi-réalité avec les travaux d'Erika Von Mutius basés sur l'étude des variations de la prévalence de l'asthme avant la réunification des deux Allemagne, puis avec la réunification des deux pays et après la chute du "rideau de fer".
- Un environnement plus propre associé à la modernisation du mode de vie diminue l'exposition du système immunitaire aux agents infectieux et s'accompagne d'une déviation de l'équilibre entre les sous-types de lymphocytes auxiliaires : Th1 (associés à la défense anti-infectieuse) et Th2 (associés à la production d'IgE et d'éosinophiles).
- L'apparition de nouveaux facteurs environnementaux, dont le réchauffement climatique, les événements météorologiques majeurs (comme l'asthme associé aux orages) fait partie de ces "nouveaux facteurs" mais ne disqualifient pas pour autant les "anciens facteurs".
- La diminution ou la perte de la biodiversité est un facteur important.
- La fréquence des anaphylaxies a augmenté à tous les âges de la vie, en particulier chez les enfants et les adolescents : le nombre des articles consacrés à l'anaphylaxie a régulièrement augmenté, passant de zéro et 1, respectivement en 1964 et 1965, à 372 (en 2021), 337 (2022) et 291 (2023).
- L'utilisation des antihistaminiques et des corticostéroïdes pour le traitement de l'anaphylaxie n'a pas fait la preuve de leur efficacité, dans la gestion préhospitalière de l'anaphylaxie avant une admission en USI.
- Le traitement de première intention de l'anaphylaxie est l'injection IM d'adrénaline à la face antéro-latérale de la cuisse.
- Il a été préconisé de doter tous les établissements scolaires de stylo auto-injecteurs d'adrénaline, mais ce projet est actuellement discuté du point de vue médico-économique.
- Il existerait une association entre les sensibilisations alimentaires IgE-dépendantes aux aliments et la mortalité CV, mais ce résultat statistique reste à démontrer sur le plan clinique.
- Les hospitalisations dues à des réactions allergiques ont augmenté en Finlande de 2012 à 2020, alors qu'elles ont diminué en Suède.
- Aux États-Unis (et dans la plupart des pays, comme l'Australie) les disparités de la mortalité en fonction du sexe et de l'ethnie ont persisté de 1999 à 2020.
- Faire une "introduction SmartStart" par smartphone et SMS améliore la prévention et la gestion de l'AA à l'arachide.
- Un nouvel allergène de l'avocat (protéine de 5 kDa) a été découvert, probablement associé au rôle du réchauffement climatique sur les allergènes des plantes ou leur traitement en agriculture intensive.

L'année pédiatrique

4. Faire une “introduction SmartStart” pour l'arachide/cacahuètes afin de soutenir les directives de prévention des allergies alimentaires chez les nourrissons

L'AA affecte jusqu'à 10 % des nourrissons australiens, cette estimation que l'on observe dans les pays “occidentalisés”. L'*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* a fait l'hypothèse que si les parents adhéraient au projet SSA (*SmalStartAllergy*) consistant à favoriser l'introduction de l'arachide à l'âge de 12 mois, y compris chez les nourrissons à haut risque, la fréquence des AA à l'arachide pourrait se stabiliser ou diminuer, y compris chez les nourrissons à haut risque (eczéma sévère + antécédents familiaux d'atopie) [28]. Le SSA s'intègre dans un logiciel de gestion visant à envoyer des messages (SMS) aux parents. Les participants au groupe d'intervention ont reçu des SMS lorsque leur enfant était âgé de 6, 9 et 12 mois, et les participants du groupe témoin étaient des parents de nourrissons âgés de 12 mois. Lorsque l'enfant avait 12 mois, tous les participants ont rempli un questionnaire concernant l'eczéma et les antécédents familiaux d'atopie. En conclusion, *reviver la mémoire des parents par des SMS* est un outil efficace pour encourager l'introduction de l'arachide par les parents. La capacité de fournir aux parents des informations crédibles sur la prévention des allergies, la collecte des réponses simples par SMS, et communiquer des informations supplémentaires via un questionnaire en ligne, font de SSA un outil de santé publique très utile [28].

5. Découverte d'un nouvel allergène de l'avocat

L'avocat (*Persea americana*), de la famille des Lauracées comme le laurier et le citronnier, originaire d'Amérique centrale, est surtout cultivé dans les Îles Canaries. Les deux variétés principales sont vertes (*Strong*) et plus foncées (*Hass*). Il est bénéfique sur le plan CV,

et il favoriserait la perte de poids, le microbiote intestinal, et même les fonctions cognitives. L'allergie IgE-dépendante à l'avocat, relativement rare, comporte des dermites de contact, des rhino-conjonctivites, des urticaires et des anaphylaxies.

Privitera-Torres *et al.* [29] ont décrit une anaphylaxie après consommation d'un avocat de la variété *Hass* chez un homme de 41 ans, sans antécédents allergiques non associés à un syndrome latex-fruit. Les symptômes disparurent au bout de 1 heure, sans aucun traitement ! Le PpPs prick (piqûre du fruit puis piquûre de la peau du patient) fut fortement positif (induration de 10 mm) ainsi que le dosage des IgEs) qui était à 2,93 kU_A/L. Avec la technique des immunoblots, les auteurs ont identifié un nouvel allergène d'avocat dans les extraits des variétés *Hass* et *Fuerte*: une protéine de 50 kDa, identifiée comme une endo-1,4 β-glucanase.

Dans *Allergome* (base de données des protéines allergènes⁵), les autres allergènes connus pour l'avocat sont Pers a 1 (endochitinase impliquée dans le syndrome latex-fruits), Pers a 4 (profiline). D'autres allergènes possibles sont des protéines thaumatine-like et une isoflavone-reductase-like. Pour comprendre la raison de cette découverte tardive, plusieurs hypothèses ont été évoquées comme le rôle du réchauffement climatique sur les allergènes des plantes ou leurs traitements en agriculture intensive, modifiant l'allergénicité et suscitant la production de protéines de défense.

⁵ <https://www.allergome.org> (consulté le 18 septembre 2024).

BIBLIOGRAPHIE

- AUBIER M, NEUKIRCH F, ANNESI-MAZZANO A. Epidémiologie de l'asthme et des allergies. La fréquence des allergies augmente partout dans le monde, l'asthme a atteint sa prévalence maximale en Europe: quelles explications? *Bull Acad Natle Méd*, 2005;189:1419-1434.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*, 1989;299:1259-6120.
- STRACHAN DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax*, 2000;55:S52-S10.
- VON MUTIUS E, MARTINEZ FD, FRITZSCH C *et al.* Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994;149:358-634.
- VON MUTIUS E, WEILAND SK, FRITZSCH C *et al.* Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*, 1998;351:852-856.
- VON MUTIUS E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 1998;28:45-94.
- MATRICARDI P. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;87:24-27.
- HEINRICH J, HOELSHER B, FRYE C *et al.* Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J*, 2002;19:1040:1046.
- TUNON DE LARA M. Th1/Th2: La fin d'un dogme? *Rev Fr Allergol*, 2002;42:559-564.
- DUTAU G. Changement climatique, asthme et allergie. *Pédiatrie pratique*, 8 janvier 2024.
- DUTAU G. L'urgence climatique. Un motif inépuisable d'études pour les climatofervents. *Rev Fr Allergol*, 2024;64: Article 103767.
- D'AMATO M, CECCHI L. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Clin Exp Allergy*, 2008;38:1264-1274.
- D'AMATO G. Outdoor air pollution in urban areas and allergic respiratory diseases. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1999;54:470-474.
- D'AMATO G, AKDIS CA. Desert dust and respiratory diseases: Further insights into the epithelial barrier hypothesis. *Allergy*, 2022;77:3490-3492.
- ANDREW E, NEHME Z, BERNARD S *et al.* Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. *BMJ*, 2017;359:j5638.
- HARUN NS, LACHAPPELLE P, DOUGLASS J. Thunderstorm-triggered asthma: what we know so far. *J Asthma Allergy*, 2019;12:101-108.
- AMAT F, LABBÉ A. Impact du réchauffement climatique sur l'asthme et les

- maladies allergiques de l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2024;64.
18. GABRIELLI S, CLARKE A, MORRIS J *et al.* Evaluation of prehospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort. *J Emerg Med*, 2019; 7:2232-2238.
 19. GABRIELLI S, CLARKE A, MORRIS J. Evaluation of prehospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort. *J Emerg Med*, 2020; 58:172-173.
 20. POUESSEL G, WEENS B, BRENEK S *et al.* Équipement en auto-injecteurs d'adrénaline dans les collèges et lycées: état des lieux dans les départements Nord-Pas-de-Calais. *Rev Fr Allergol*, 2023;61:13-40.
 21. SANTOS C. Faut-il des auto-injecteurs d'adrénaline dans toutes les écoles et dans tous les établissements scolaires? *Rev Fr Allergol*, 2024.
 22. KEET CA, WOOD RA, MATSUI EC. Limitations of reliance on specific IgE for epidemiologic surveillance of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1207-1209.
 23. KEET C, MCGOWAN EC, JACOBS D *et al.* IgE to common food allergens is associated with cardiovascular mortality in the National Health and Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;153:471-478.
 24. CELIK E, KOCACK YUGUN D, AKIF KAYA M *et al.* Aspergillus-sensitized asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2024;35:e14212.
 25. SAARIMÄKI L, EKSTRÖM S, PROTRUDJER JLP *et al.* Paediatric hospitalizations due to allergic reactions increasing in Finland and decreasing in Sweden. *Allergy*, 2024.
 26. SALCICCIOLI I, BHATT P, SHAILHOUB J *et al.* Persistent sex and race disparities in United States anaphylaxis mortality from 1999 to 2020. *Allergy*, 2024;79: 2255-2258.
 27. CAMERON E, MO J, YU C. A health inequality analysis of childhood asthma prevalence in urban Australia. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;154: 285-296.
 28. VALE SL, MURRAY K, NETTING O'SULLIVAN M *et al.* Making a SmartStart for peanut introduction to support food allergy prevention guidelines for infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;2:100102.
 29. PRIVITERA-TORRES M, GONZALEZ-MORENO A, PÉREZ-CODESIDO S *et al.* Avocado allergy: identification of a new allergen. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2023;33:228-237.

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

PREVENAR 20 : une avancée dans la vaccination antipneumococcique chez les adultes à risque

Le faible taux de couverture vaccinale contre le pneumocoque chez les adultes à risque en France est préoccupant, avec seulement 4,5 % des patients à jour en 2018.

La Commission Technique des Vaccinations (CTV) recommande désormais l'intégration de PREVENAR 20 dans la stratégie vaccinale, simplifiant le schéma en remplaçant le schéma séquentiel VPC13-VPP23 par une seule dose de VPC20. Cette simplification pourrait améliorer la couverture vaccinale, actuellement insuffisante.

Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments a rendu un avis favorable pour l'utilisation de PREVENAR 20 chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à moins de 18 ans.

L'Agence a approuvé le 13 mars 2024 cette extension d'indication pour la prévention des maladies invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae*. Pfizer attend désormais les recommandations de la Commission Technique des Vaccinations (CTV) pour définir la place de PREVENAR 20 dans la stratégie vaccinale pour cette tranche d'âge.

PREVENAR 20, vaccin conjugué antipneumococcique dirigé contre 20 sérotypes, offre une protection élargie, notamment contre des sérotypes non couverts par le VPC13.

Selon le Dr Benjamin Wyplosz, "la couverture vaccinale contre les pneumocoques reste faible chez les personnes à risque de développer une forme grave".

Les infections à pneumocoque, première cause de pneumopathies bactériennes communautaires et de méningites bactériennes chez l'adulte, touchent particulièrement les personnes immunodéprimées ou atteintes de maladies chroniques.

Le Pr Benoît de Wazières souligne que "près d'un patient sur cinq admis pour une pneumonie à pneumocoque présente un événement cardiovasculaire durant l'hospitalisation".

L'approbation de PREVENAR 20 représente donc une opportunité pour renforcer la prévention des infections invasives à pneumocoque dans les populations à risque.

N. C

D'après un communiqué de presse de Pfizer

Analyse bibliographique

Identifier parmi les enfants avec un “BRUE” les diagnostics différentiels graves

NAMA N, LEE Z, PICCO K *et al.* Identifying serious underlying diagnoses among patients with brief resolved unexplained events (BRUEs) : a canadian cohort study. *BMJ Paediatr Open*, 2024;8:e002525.

Le BRUE est un malaise bref, résolu et inexpliqué du nourrisson. Il est défini comme un épisode de cyanose ou pâleur, de respiration anormale, de tonus musculaire anormal ou de réactivité altérée chez un nourrisson de moins de 1 an, sans cause identifiée. Il conduit souvent à des hospitalisations inutiles et des examens non justifiés. En 2016, l'académie américaine de pédiatrie a défini les patients à faible risque de malaise grave : âge > 60 jours, naissance après 32 SA et terme ajusté de plus de 45 SA, absence de mesure de réanimation, durée de l'évènement inférieur à 1 minute, 1^{er} épisode. Dans ce cas, les recommandations sont d'observer l'enfant sur une courte période, de réaliser un ECG, une glycémie et une recherche de coqueluche. Les nourrissons ne répondant pas à ces critères étaient classés en risque élevé de malaise grave.

Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques des enfants présentant un BRUE et d'identifier les taux et facteurs de risque de diagnostics sous-jacents et d'événements récurrents.

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée dans onze centres hospitaliers canadiens reprenant des cas survenus entre 2017 et 2021. Les critères d'inclusion étaient les enfants de moins de 1 an ayant un BRUE selon la définition établie. Les critères d'exclusion étaient les anciens prématurés de moins de 28 SA, une comorbidité préexistante, des symptômes précédant le malaise ou des anomalies de l'examen clinique. L'objectif principal était de voir si un diagnostic sous-jacent requérant une prise en charge spécifique avait pu être mis en évidence jusqu'à 90 jours après le malaise. Les objectifs secondaires étaient de rechercher des récurrences et des complications.

Au total, 1 042 patients avaient des critères diagnostiques de BRUE à un âge médian de 41 jours (13-84 jours). Une prématurité était observée dans 14,6 % des cas et 30,7 % des nourrissons avaient des antécédents médicaux avant la survenue du BRUE. Un malaise avec une respiration anormale était le mode de présentation dans 65,8 % et un changement de teint dans 58,3 %. Un épisode identique était noté dans 32,9 % des cas. En suivant le consensus américain, 93,8 % des patients avaient un BRUE classé à risque élevé.

Sur l'ensemble des patients, 63,8 % des enfants étaient hospitalisés pour une durée médiane de 1,7 jours (1-3), 82,1 % avaient une recherche étiologique du malaise et 42,2 % ont été adressés à une consultation de pédiatrie spécialisée.

Dans 52,9 % des cas, les patients n'ont pas eu de diagnostic spécifique. Mais dans 7,6 % des cas, une pathologie “sévère” a été mise en évidence, parmi celles-ci une épilepsie ou des spasmes infantiles dans 2 % de la cohorte totale, des apnées requérant une prise en charge dans 1,9 % des cas. Des pathologies peu sévères comme un reflux gastroœsophagien associé à un laryngospasme dans 25,7 % des cas, une infection urinaire dans 0,57 % des cas étaient également retrouvées. Aucune infection sévère, ni arythmie ni troubles métaboliques n'ont été mis en évidence. Une récurrence d'un malaise a été notée chez 10,8 % des malades avec une nouvelle consultation dans 6,2 % des cas. Un décès a été constaté suite au diagnostic de myocardiopathie hypertrophique.

Ainsi, après ajustements sur les covariables, l'existence de malaises répétés et les événements supérieurs à 1 minute étaient associés à un aOR respectif de 3,07 (1,70-5,56) et 2,10 (1,18-3,75) d'avoir un diagnostic sous-jacent responsable du BRUE. En revanche, il n'y avait pas d'association avec l'âge du patient.

En cas de diagnostic de BRUE, le risque de manquer un diagnostic grave est faible, évalué à 6,2 %. Dans la majorité des cas, le malaise reste inexpliqué et l'évolution est bénigne. La répétition des malaises et leur durée prolongée sont associées à une étiologie sous-jacente qui doit être recherchée.

Dépistage néonatal d'un déficit en vitamine B12

MUTZE U, GLEICH F, HAAS D *et al.* Vitamin B12 deficiency newborn screening. *Pediatrics*, 2024;154:e.2023064809.

Une carence en vitamine B12, majoritairement causée par une insuffisance d'apport et rarement par une malabsorption, est une cause importante de trouble du neurodéveloppement sévère chez le jeune enfant. Une étude suédoise récente estime que l'incidence des symptômes neurologiques liés à une carence en vitamine B12 pourrait être estimée à 1 sur 320 nourrissons. Plusieurs programmes nationaux et études pilotes ont évalué l'intérêt du dépistage d'un déficit en vitamine B12, le pronostic des nourrissons dépistés et pris en charge étant excellent.

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du dépistage néonatal d'un déficit en vitamine B12 sur la survenue de symptômes.

Il s'agissait d'une étude nationale réalisée en Allemagne de façon prospective en 2021 et 2022, afin d'évaluer l'incidence au cours de la première année de vie des déficits en vitamine B12, symptomatiques ou non. En effet, dans trois

régions du pays, le dépistage était réalisé de manière systématique dans le cadre d'une étude pilote. Les critères d'inclusion des patients étaient : être âgé de moins de 1 an, présenter un dépistage néonatal positif ou un des symptômes évocateurs d'une carence soit un retard du développement, une hypotonie musculaire, des crises convulsives ou une atrophie cérébrale et avoir un taux de vitamine B12 < 160 pmol/L. Lors du dépistage néonatal, un taux bas de vitamine B12 était confirmé sur un 2^e prélèvement impliquant des dosages métaboliques dont l'acide méthyl malonique.

Au total, 79 cas de déficit en vitamine B12 ont été recensés, 18 ont été exclus en raison de données insuffisantes. Sur les 61 patients restant, 31 nourrissons ont été dépistés *via* le programme spécifique à un âge médian de 9 jours, avec une confirmation biochimique à un âge médian de 26 jours. Ils sont restés asymptomatiques dans 90 % des cas avec la prise en charge, les 10 % restant (trois patients) ont présenté des symptômes avant la mise en place d'une supplémentation (un patient avec une hypotonie musculaire à 23 jours de vie et deux patients avec des convulsions à 120 jours, en raison d'un retard de confirmation diagnostique). Les 30 autres nourrissons n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage systématique, ont présenté des symptômes à un âge médian de 120 jours avec une confirmation d'un déficit en vitamine B12 et la mise en place d'un traitement à un âge médian de 150 jours. Le diagnostic était évoqué devant une hypotonie musculaire dans 68 % des cas, une anémie (58 %), un retard du développement (44 %). Une crise convulsive était inaugurale dans 12 % des cas et 23 % présentaient des myoclonies des membres supérieurs et/ou inférieurs. Une microcéphalie était notée dans 30 % des cas et des anomalies étaient observées chez 7 des 29 enfants ayant eu une IRM.

Ainsi, un déficit en vitamine B12 symptomatique dans la première année de vie était quatre fois plus fréquent dans la population non dépistée en période néonatale par rapport à ceux dépistés *via* l'étude pilote (14 sur 584 800 vs 4 sur 688 200) soit un OR de 4,12, $p = 0,008$. L'estimation de l'incidence cumulée en Allemagne d'un déficit néonatal en vitamine B12 était de 1 sur 9 000 nouveau-nés par an et de 1 sur 17 500 pour un déficit symptomatique.

Au diagnostic du déficit en vitamine B12, 92 % des nourrissons étaient allaités. Pendant la grossesse et l'allaitement, 30 % des mères étaient végétariennes et 7 % végétaliennes. 59 % des mères avaient un déficit en vitamine B12 de cause nutritionnelle ou en rapport avec une malabsorption.

Ce travail prospectif montre qu'un dépistage systématique d'un déficit en vitamine B12 pourrait réduire d'un facteur 4 la survenue d'une atteinte carencielle symptomatique chez le nourrisson de moins de 1 an. Même si les nourrissons déficitaires ne vont pas tous développer des symptômes, la prise en charge précoce en limite fortement les risques.



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



UNIQUE.* ENCORE + PRATIQUE. VAXELIS®.

NOUVEAU PACKAGING



UNE PRATICITÉ ET SÉCURITÉ D'INJECTION^{1,2,3}

- **Seringue pré-remplie** et technologie **Luer-Lock**
- Stabilité jusqu'à 25°C pendant 228h (**9,5 jours**)[#]

NOUVEAU Administration possible chez les nourrissons ayant reçu un autre vaccin hexavalent en primovaccination



UNE COMBINAISON D'ANTIGÈNES **UNIQUE** : 1,2,3

- **COQUELUCHE** : 5 composants coquelucheux acellulaires**
- **Hib***** : conjugué à une protéine méningococcique hautement immunogène (PRP-OMPc)

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS VACCINALES :

La vaccination des nourrissons **contre DTCaPolioHib-HBV (avec la valence D) est obligatoire** et comporte deux injections **à deux mois d'intervalle** à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Ce schéma ne doit pas être différé.^{2,5}

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

* Combinaison d'antigènes unique ; ** La primovaccination par un vaccin coquelucheux acellulaire à 5 composants pourrait avoir un effet protecteur similaire au vaccin à germes entiers⁴ ; *** *Haemophilus influenzae* de type b ; [#] Des effets indésirables tels que des réactions d'hypersensibilité/anaphylactique (rare) ainsi que des réactions au site d'injection plus fréquentes peuvent être observés. Consulter le RCP pour plus d'informations ; * À la fin de cette période, VAXELIS® doit être utilisé ou éliminé. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de la température. VAXELIS® est à conserver dans son emballage, au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>, les recommandations vaccinales⁶ et les avis de la commission de transparence² sur <https://www.has-sante.fr/>.
Retrouvez aussi ces informations ainsi que le Bon usage en flashant le QR Code ci-contre :



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Vaxelis®. 2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence Vaxelis®, 11 octobre 2017 et 20 avril 2022. 3. European Medicines Agency : Assessment report Vaxelis®, MA/CHMP/72003/2016 – 17 décembre 2015. 4. Carvalho Carlos F. A, et al. National Outbreak of Pertussis in England, 2011-2012: A Case-control Study. Comparing 3-Component and 5-Component Acellular Vaccines With Whole-cell Pertussis Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(2):200-207. 5. Calendrier vaccinal en vigueur disponible sur <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>. 6. HAS. Recommandations vaccinales : Utilisation du vaccin hexavalent Vaxelis® pour la vaccination des nourrissons – octobre 2017.