

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

19 février 2025

906

PÉDIATRIE

LA PROMESSE DE TRAITEMENTS IMMUNOLOGIQUES PARTAGÉS POUR LES MALADIES AUTO- IMMUNES

Diagnostic précoce du diabète de
type 1: vers la médecine de précision

Maladies auto-immunes digestives
de l'enfant

Maladies thyroïdiennes auto-immunes
pédiatriques

Maladies rhumatologiques pédiatriques

Vitiligo et pelade chez l'enfant

Maladies auto-immunes du SNC chez
l'enfant

Regards croisés sur l'expérience du
shadowing

Racisme dans les soins: biais implicites

Le juste prix des médicaments

Volume 21, 301-360
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Admis par les
caisses-maladie¹

Traumatismes aigus? Éraflures? Traumaplant uniquement!²

Traumatismes
aigus et contus³

Douleurs articulaires
et musculaires³

Traumaplant[®]
Pflanzliches Arzneimittel
Médicament phytothérapeutique

100 g Salbe
100 g Pommade

Zubereitung aus Beinwellkraut
Préparation de fleurs et de feuilles de consoude

BioMed[®]

Éraflures³

Traumaplant[®]

- cicatrisante⁴
- analgésique⁵
- anti-inflammatoire⁶

Traumaplant[®] Pommade (médicament phytothérapeutique)

C: 1g: Symphyti x uplandici herbae recentis praeparatio (2-3:1) 100 mg **I:** Contusions, entorses, douleurs articulaires et musculaires, éraflures. **P:** Enfants > 6 ans et ad.; traiter lieu affecté 1-5x par jour. **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants, peau lésée. **P:** Ne pas utiliser avec des compresses hermétiques. **IA:** Aucune interaction connue. **G/A:** Selon l'avis du médecin. **El:** Rares: Réactions allergiques cutanées. **E:** Tube 100 g[®]. **Cat. D.** Pour des informations détaillées, voir www.swissmedinfo.ch.[®] admis par les caisses-maladie 002.0921

Références: **1.** OFSP Liste des spécialités. www.spezialitaetenliste.ch, consulté le 26.06.2023. **2.** Contrairement à d'autres préparations topiques indiquées pour des «traumatismes contus», Traumaplant peut également être utilisée en cas d'éraflures et d'autres blessures de la peau sans saignement. Information sur le médicament; www.swissmedinfo.ch, consulté le 26.06.2023. **3.** Traumaplant[®]. www.swissmedinfo.ch, consulté le 26.06.2023. **4.** Barna M et al. Wound healing effects of a Symphytum herb extract cream: Results of a randomized, controlled double-blind study. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(21-22): 569-574. **5.** Kucera M et al. Topischer Beinwellextrakt: Studie bestätigt rasche Wirksamkeit bei Myalgien durch Überlastung oder akute stumpfe Traumen. *J Pharmakol Ther* 2012; 21(4): 112-117. **6.** Casetti F et al. Beinwellsalbe. Klinischer Nutzen und Wirkmechanismus in der Haut. *Z Phytother* 2014; 35(6): 268-272. Les références sont disponibles sur demande.

1010539

PÉDIATRIE

- 303** **ÉDITORIAL** La promesse de traitements immunologiques partagés pour les maladies auto-immunes. *V. M. Schwitzgebel et S. Blanchon*
- 306** Diagnostic précoce du diabète de type 1: une avancée vers la médecine de précision. *V. Glocker, P. Klee, M. Hauschild et V. M. Schwitzgebel*
- 314** Maladies auto-immunes digestives de l'enfant. *T. Von-Graffenried, M. Karemera, E. Pampori, M. Thorens Borgeat, A. Nydegger et N. M. Rock*
- 320** Maladies thyroïdiennes auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent. *S. Stoppa-Vaucher et M. Dirlewanger*
- 328** Quoi de neuf dans les maladies rhumatoïdologiques pédiatriques? *M. Mejbri, A. Koryllou et G. Blanchard-Rohner*
- 333** Vitiligo et pelade chez l'enfant: le point de vue dermatologique. *M. Blanchard, D. Alvarez Martinez, M.-A. Morren, E. Laffitte et Y. Alipour Tehrani*
- 339** Maladies auto-immunes du système nerveux central chez l'enfant. Efficacité ou immaturité immunitaire? *S. Garcia-Tarodo, C. Pot Kreis et G. Blanchard-Rohner*

305 Résumés des articles

345 QCM d'autoévaluation

346 **COLLABORATION INTERPROFESSIONNELLE**
Enseignement de la collaboration interprofessionnelle en médecine de famille. Regards croisés sur l'expérience du shadowing. *M.-G. Meuwly, B. Pedrazzini, N. Jaunin-Stalder et M.-C. Boulet*

351 **VULNÉRABILITÉS ET SANTÉ**
Racisme dans les soins (partie 2): biais implicites. *E. Blandenier, J. B. Ngassop, K. Morisod, V. Grazioli, N. Bühler Viredaz, K. Dzi, B. Pahud Vermeulen, P. Bodenmann et R. Tan*

356 **INTERVIEW**
Le juste prix des médicaments. *Interview de J. Marti et N. Meier par S. Lonchamp*

358 **ACTUALITÉ**
Lu pour vous. Vaccin contre le virus respiratoire syncytial: à proposer aux patients avec BPCO. *F. Jacqueroz*

358 **Carte blanche.** Pour François Pilet. *D. Widmer*

359 **Zoom.** Midline vs Picline, le débat continue. *V. Zimmermann*

360 **CORTEX**
Les questions de sexe et de genre en recherche: un enjeu important, plus complexe qu'il n'y paraît. *P. Lemarchand*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Gravière 16 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Dr Bertrand Kiefer
Directeur: Michael Balavoine
Directrice adjointe: Marion Favier

RÉDACTION

Rédacteurs-trices en chef: Pre Carole
Clair (Unisanté), Dre Melissa
Dominicé Dao (HUG), Dre Sanae
Mazouri (Centre Médical Terre-Bonne),
Pr Omar Kherad (Hôpital de la Tour)

et Pr Nicolas Senn (Unisanté)
Rédacteur en chef adjoint:
Dr Pierre-Alain Plan
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.) et
Joanna Szymanski
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web: Marion Favier
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse: Frédéric Michiels
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS

Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse: Papier + numérique: CHF 260.-
100% numérique: CHF 170.-;
Étudiants: 100% numérique
(sur justificatif): CHF 80.-
Étranger: Papier + numérique: 290 €
100% numérique: 150 €
Étudiant: 100% numérique
(sur justificatif): 75 €
Institutions: Contactez
marketing@medhyg.ch ou appelez le
+41 22 702 93 41 afin d'obtenir une
offre sur mesure.

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)

Indexée dans:

- MEDLINE/PubMed
 - EMBASE/Excerpta Medica
 - EMCare
 - Scopus
- Médecine et Hygiène édite aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

**REVUE
MÉDICALE
SUISSE**

LE PRIX DE LA REVUE MÉDICALE SUISSE 2025

ARTICLES PARUS ENTRE 01 JUILLET 2024 ET 30 JUIN 2025

JEUNES MÉDECINS EN FORMATION

L'objectif du Prix de la RMS est d'encourager les médecins en formation - étudiant·e·s en médecine, médecins assistant·e·s ou chef·fe de clinique âgé·e·s de moins de 40 ans - à la rédaction d'articles en tant que premier auteur·trice.

LES DATES CLÉS

15 août : fin des soumissions

15 août - 15 octobre : évaluation et sélection des lauréats

27 novembre : remise des prix lors des Assises de la Médecine à Lausanne



Information et processus du soumission :

www.revmed.ch/prix-de-la-revue-medicale-suisse



La promesse de traitements immunologiques partagés pour les maladies auto-immunes

Pr VALÉRIE M. SCHWITZGEBEL ET Pr SYLVAIN BLANCHON

Rev Med Suisse 2025; 21: 303-4 | DOI: 10.53738/REVMED.2025.21.906.303

Articles publiés sous la direction de

VALÉRIE M. SCHWITZGEBEL

Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
Service de développement et de croissance
Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique
Hôpitaux universitaires de Genève

SYLVAIN BLANCHON

Unité de pneumologie et mucoviscidose pédiatrique
Service de pédiatrie
Département femme-mère-enfant
Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne

Les maladies auto-immunes forment un groupe diversifié de plus de 80 affections avec un point commun: un système immunitaire hyperactif qui attaque par erreur les propres tissus de l'organisme. Plusieurs études récentes ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de certaines maladies auto-immunes. Une étude britannique, analysant les données de santé de plus de 22 millions de personnes entre 2000 et 2019, a révélé que la prévalence globale des maladies auto-immunes est passée de 7,7 à 11%, soit une augmentation de 41%.¹ L'augmentation la plus flagrante touche la maladie cœliaque, le syndrome de Sjögren et la maladie de Basedow, par contre la thyroïdite d'Hashimoto et l'anémie pernicieuse ont diminué. Beaucoup de maladies auto-immunes augmentent aussi dans la population pédiatrique avec une grande variabilité selon les régions géographiques. Plusieurs sont associées entre elles. Les individus avec un diabète de type 1 ont plus souvent une maladie cœliaque, une thyroïdite d'Hashimoto, une maladie de Basedow ou d'Addison. La sclérose en plaques est par contre rarement associée à d'autres maladies auto-immunes.

De la polyarthrite rhumatoïde au lupus, de la sclérose en plaques à la maladie cœliaque, ces maladies touchent collectivement des millions de personnes à travers le monde, posant des défis tant pour leur prise en charge que pour la recherche de traitements efficaces. Cependant, les récentes avancées en immunologie ouvrent de nouvelles perspectives vers des thérapies communes qui pourraient transformer le paysage des traitements des troubles auto-immuns.

Au cœur des maladies auto-immunes se trouve un dysfonctionnement de la régulation immunitaire. Les cellules T, les cellules B et les cytokines, jouent un rôle crucial dans la défense contre les infections, contribuant souvent à perpétuer l'inflammation et les lésions tissulaires dans les troubles auto-immuns. Il existe des gènes de prédisposition et des mécanismes immunologiques communs à diverses affections. Des niveaux élevés de cytokines inflammatoires, comme le TNF α et l'IL-6, sont impliqués dans des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis. Les cellules T régulatrices (Tregs), supprimant

normalement l'hyperactivité immunitaire, sont souvent altérées, tandis que les cellules Th17 pro-inflammatoires sont suractivées dans de nombreuses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, psoriasis, etc.). Des affections comme le lupus et le syndrome de Sjögren se caractérisent par la production d'autoanticorps, indiquant une dysrégulation commune des cellules B.

En ciblant ces voies partagées, des thérapies ont été développées pour transcender le paradigme traditionnel d'un médicament pour une maladie donnée. Plusieurs traitements innovants montrent déjà des résultats prometteurs pour de multiples maladies auto-immunes. Parmi ceux-ci les biothérapies, les anticorps monoclonaux ciblant le TNF α , l'IL-6, l'IL-17 et d'autres cytokines ont révolutionné le traitement de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis. Les biosimilaires élargissent l'accès à ces thérapies à l'échelle

LES MALADIES AUTO-IMMUNES POSENT DES DÉFIS POUR LEUR PRISE EN CHARGE ET LA RECHERCHE DE TRAITEMENTS EFFICACES

Bibliographie

- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 Jun 3 [cited 2024 Dec 8];401(10391):1878-90. Disponible sur: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00457-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00457-9/abstract)

mondiale. Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) inhibant la voie JAK-STAT, impliquée dans la signalisation des cytokines, se sont avérés efficaces dans des maladies allant de la rectocolite hémorragique à l'alopecie areata. Des approches expérimentales, comme les infusions de cellules T régulatrices (Treg), visent à restaurer l'équilibre immunitaire et sont en cours d'exploration pour le diabète de type 1 et la sclérose en plaques.

Bien que la convergence des traitements immunologiques apporte de l'espoir, plusieurs défis demeurent. Les maladies auto-immunes sont hétérogènes et se manifestent différemment d'un individu à l'autre, même pour une même affection. Les approches de médecine personnalisée, s'appuyant sur des biomarqueurs et le profilage génétique, seront essentielles pour optimiser les traitements. Pour le diabète de type 1 et la maladie coeliaque, il est désormais possible d'évaluer le risque qu'un individu développe ces maladies grâce à un score génétique. Les personnes identifiées comme à risque peuvent bénéficier d'un suivi régulier, incluant notamment le dosage des autoanticorps spécifiques, ce qui permet de détecter précocement l'apparition de la maladie. Cette démarche offre l'opportunité de mettre en place un traitement rapide, soit pour retarder l'apparition des symptômes, soit pour prévenir d'éventuelles complications.

Ces approches préventives sont déjà mises en œuvre dans plusieurs pays. En Italie, par exemple, un dépistage systématique chez les jeunes âgés de 1 à 17 ans est en vigueur depuis 2023, conformément à une loi adoptée pour renforcer la santé publique.

Une autre inquiétude concerne la sécurité et les effets à long terme: les thérapies immunosuppressives peuvent augmenter le risque d'infections et entraîner d'autres effets secon-

naires. Trouver un équilibre entre efficacité et sécurité nécessite une vigilance constante. Les thérapies avancées, comme les biothérapies et les traitements cellulaires, sont souvent onéreuses, ce qui limite leur accès pour de nombreux patients. Des politiques innovantes et des techniques de fabrication doivent être mises en place pour remédier à cette inégalité. Le potentiel de traitements partagés souligne l'importance de la collaboration interdisciplinaire. Immunologistes, généticiens et chercheurs cliniques doivent unir leurs efforts pour approfondir notre compréhension des voies auto-immunes. De plus, les agences de régulation et les entreprises pharmaceutiques doivent rationaliser le processus d'approbation des thérapies aux applications transversales. La sensibilisation du public et le plaidoyer jouent également un rôle crucial. Les patients et leurs aidants doivent être informés de ces avancées et encouragés à participer à des essais cliniques qui pourraient bénéficier non seulement à leur propre affection, mais aussi à d'autres maladies.

En conclusion, la recherche de traitements immunologiques partagés marque un changement de paradigme dans la lutte contre les maladies auto-immunes. Le diagnostic précoce est crucial. En ciblant les racines communes de ces affections, nous pouvons espérer réduire le fardeau pour les patients, améliorer leur qualité de vie et, en fin de compte, nous rapprocher du rêve d'une rémission durable, voire de guérisons. Le chemin à parcourir est certes difficile et demandera une analyse des coûts et d'accessibilité financière, mais il regorge de promesses immenses, un témoignage du pouvoir de la science et de la collaboration pour transformer des vies.

**TROUVER UN
ÉQUILIBRE ENTRE
EFFICACITÉ
ET SÉCURITÉ
NÉCESSITE UNE
VIGILANCE
CONSTANTE**

Rev Med Suisse 2025; 21: 306-13

Diagnostic précoce du diabète de type 1: une avancée vers la médecine de précision

V. Glocker, P. Klee, M. Hauschild et V. M. Schwitzgebel

Le diabète de type 1 (DT1) est la maladie métabolique la plus répandue chez les enfants. Il évolue à travers trois stades, désormais utilisés pour un diagnostic préclinique. Les progrès en génétique et en dépistage améliorent la capacité de prédiction, la prévention et la prise en charge du DT1. L'identification de sous-types distincts de diabète enrichit notre compréhension des mécanismes sous-jacents de la maladie. Ces sous-types reflètent les diversités génétique, clinique et immunologique. Parmi les variations génétiques, on retrouve des altérations dans les loci HLA et non HLA. De nombreuses régions à risque génétique sont partagées avec d'autres maladies auto-immunes. Un diagnostic précoce permet d'envisager une prévention secondaire, notamment avec le teplizumab, premier traitement approuvé pour retarder l'apparition du DT1, déjà en usage aux États-Unis.

Rev Med Suisse 2025; 21: 328-32

Quoi de neuf dans les maladies rhumatologiques pédiatriques?

M. Mejri, A. Koryllou et G. Blanchard-Rohner

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et le lupus érythémateux systémique (LES) sont des maladies rhumatologiques pédiatriques complexes avec une composante génétique significative. Ces affections englobent divers sous-types, chacun présentant des défis diagnostiques et thérapeutiques uniques. Les avancées récentes en biothérapie et en génétique ont révolutionné la prise en charge de ces maladies, permettant des traitements plus ciblés et efficaces. Cet article explore les différents aspects de l'AJI et du LES, ainsi que les vascularites systémiques pédiatriques et quelques déficits immunitaires associés à une dysimmunité, en mettant l'accent sur les progrès récents dans la compréhension et le traitement de ces maladies.

Rev Med Suisse 2025; 21: 339-44

Maladies auto-immunes du système nerveux central chez l'enfant

Efficacité ou immaturité immunitaire?

S. Garcia-Tarodo, C. Pot Kreis et G. Blanchard-Rohner

Les maladies auto-immunes touchant le SNC peuvent s'inscrire dans une maladie systémique comme le lupus érythémateux systémique (LES) ou une atteinte exclusivement neurologique comme la sclérose en plaques. Alors que les phénotypes cliniques démontrent un certain chevauchement, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents divergent dans chaque condition. La rareté de ces maladies dysimmunitaires à l'âge pédiatrique sous-entend une efficacité, ou une immaturité du système immunitaire, à prévenir ou rectifier des réactions d'auto-immunité induites par divers agents environnementaux. Toutefois, lorsque ces maladies s'installent dans cette tranche d'âge, elles sont souvent très inflammatoires et il convient de connaître leurs critères diagnostiques et mécanismes physiopathologiques, afin d'initier un traitement précoce et ciblé.

Rev Med Suisse 2025; 21: 333-8

Vitiligo et pelade chez l'enfant: le point de vue dermatologique

M. Blanchard, D. Alvarez Martinez, M.-A. Morren, E. Laffitte et Y. Alipour Tehrani

Le vitiligo et la pelade sont deux dermatoses acquises auto-immunes chroniques relativement fréquentes dans la population pédiatrique. Le vitiligo correspond à un trouble de la pigmentation et la pelade à une alopecie non cicatricielle. Il s'agit donc de pathologies stigmatisantes qui peuvent avoir un fort impact sur la santé mentale et la qualité de vie des jeunes patients ainsi que de leurs parents. Il n'existe pas de grandes études prospectives concernant les thérapeutiques dans la population pédiatrique. L'expérience du dermatologue pédiatrique et la décision partagée avec le patient et ses parents au regard du rapport bénéfices-risques individuel sont donc essentielles à une prise en charge adéquate.

Rev Med Suisse 2025; 21: 314-9

Maladies auto-immunes digestives de l'enfant

T. Von-Graffenried, M. Karemera, E. Pampori, M. Thorens Borgeat, A. Nydegger et N. M. Rock

En gastroentérologie et hépatologie pédiatrique, les maladies auto-immunes, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie cœliaque et l'hépatite auto-immune, représentent des défis majeurs pour les praticiens en raison de leur incidence croissante, de leur morbidité élevée et de leur impact sur la qualité de vie des enfants. Elles partagent des mécanismes physiopathologiques similaires: prédisposition génétique, rôle du microbiote et impact de facteurs environnementaux et immunitaires. L'objectif de cet article est d'explorer ces maladies en abordant la physiopathologie, les méthodes diagnostiques, les traitements et les perspectives futures. Il souligne l'importance d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire pour optimiser le pronostic de ces enfants.

Rev Med Suisse 2025; 21: 320-5

Maladies thyroïdiennes auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent

S. Stoppa-Vaucher et M. Dirlwanger

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes incluant la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow sont les causes les plus fréquentes de dysfonction thyroïdienne acquise chez l'enfant et l'adolescent. Elles sont diagnostiquées le plus souvent durant la période pubertaire, avec une prédominance féminine. Une prédisposition familiale ainsi que l'association avec d'autres maladies auto-immunes telles que la cœliakie et le diabète de type 1 soulignent des mécanismes génétiques sous-jacents. Cette prédisposition est attribuée à un polymorphisme de multiples gènes de susceptibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) et non-HLA, ouvrant le champ au développement de traitements ciblés pouvant potentiellement modifier l'évolution et le pronostic des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Diagnostic précoce du diabète de type 1 : une avancée vers la médecine de précision

VIVIEN GLOCKER^a, Dr PHILIPPE KLEE^{a,b}, Dr MICHAEL HAUSCHILD^c et Pre VALÉRIE M. SCHWITZGEBEL^{a,b}

Rev Med Suisse 2025; 21: 306-13 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.906.306

Le diabète de type 1 (DT1) est la maladie métabolique la plus répandue chez les enfants. Il évolue à travers trois stades, désormais utilisés pour un diagnostic préclinique. Les progrès en génétique et en dépistage améliorent la capacité de prédiction, la prévention et la prise en charge du DT1. L'identification de sous-types distincts de diabète enrichit notre compréhension des mécanismes sous-jacents de la maladie. Ces sous-types reflètent les diversités génétique, clinique et immunologique. Parmi les variations génétiques, on retrouve des altérations dans les loci HLA et non HLA. De nombreuses régions à risque génétique sont partagées avec d'autres maladies auto-immunes. Un diagnostic précoce permet d'envisager une prévention secondaire, notamment avec le teplizumab, premier traitement approuvé pour retarder l'apparition du DT1, déjà en usage aux États-Unis.

Early diagnosis of type 1 diabetes: a step towards precision medicine

Type 1 diabetes (T1D) is the most common metabolic disorder in children. It progresses through three distinct stages, which are now utilized for preclinical diagnosis. Advances in genetics and screening techniques are enhancing the prediction, prevention, and treatment of the disease. The identification of different T1D subtypes has deepened our understanding of the disease's underlying mechanisms, reflecting genetic, clinical, and immunological diversity. Key genetic variations, including high-risk HLA haplotypes such as DR3 and DR4-DQ8, alongside non-HLA variants. Many of these genetic risk regions are also linked to other autoimmune diseases. Early diagnosis enables secondary prevention strategies, notably with teplizumab, the first approved drug for delaying T1D onset, already in use for stage 2 patients in the USA.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DT1) est caractérisé par la destruction des cellules bêta du pancréas, entraînant une carence en insuline. Un résumé des principaux types de diabètes sucrés selon la Société américaine du diabète (ADA) est présenté dans le **tableau 1**. Bien que le DT1 soit souvent appelé « diabète juvénile », plus que 50% des cas surviennent à l'âge adulte.¹

^aUnité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Service de développement et de croissance, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bCentre facultaire du diabète, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^cUnité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1011 Lausanne vivien.glocker@etu.unige.ch | philippe.klee@unige.ch | michael.hauschild@chuv.ch valerie.schwitzgebhel@unige.ch

Ses principales caractéristiques sont un âge d'apparition précoce (généralement moins de 35 ans, avec deux pics distincts à l'âge de 2 ans et autour de 10-12 ans), un indice de masse corporelle (IMC) normal, une perte de poids involontaire, une acidocétose et une glycémie supérieure à 20 mmol/l au moment du diagnostic.¹

Environ 9 millions de personnes dans le monde vivent avec un DT1, dont plus de 1,5 million d'enfants et d'adolescents. Entre 2000 et 2022, l'incidence mondiale du DT1 chez les personnes âgées de moins de 20 ans était de 14,07 pour 100 000 personnes-années. Pendant la pandémie de Covid-19 (2020-2022), cette incidence est passée à 24,84.³ Toutefois, par rapport à la période pré-pandémique (2017-2019), où le taux d'incidence était de 13,56, l'augmentation n'était pas statistiquement significative.³

DIAGNOSTICS PRÉCOCES ET PRÉCLINIQUES: LES TROIS STADES DU DT1

La prévention de l'acidocétose diabétique (ACD) et les nouvelles perspectives de traitement visant à préserver la fonction des cellules bêta avant leur destruction exigent un

TABLEAU 1		Classification du diabète selon la Société américaine du diabète (ADA)
Types de diabète	Pathogénèse	
Diabète de type 1 (DT1)	Destruction auto-immune des cellules bêta, entraînant une carence en insuline. Cette catégorie comprend le diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA)	
Diabète de type 2 (DT2)	Perte progressive non auto-immune de la sécrétion adéquate d'insuline par les cellules bêta, secondaire à une résistance à l'insuline. Généralement lié à une résistance à l'insuline et au syndrome métabolique	
Diabète monogénique	Dus à des variants d'un seul gène, souvent à transmission autosomique dominante. Cette catégorie comprend le diabète néonatal et le « maturity-onset diabetes of the young » (MODY)	
Diabète associé à des maladies du pancréas exocrine	Mucoviscidose, pancréatite, induit par des médicaments ou des produits chimiques (par exemple, lors de l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement des personnes atteintes du VIH ou après une transplantation d'organe)	
Diabète gestationnel	Diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Sont exclus des autres types de diabète se manifestant par coïncidence pendant la grossesse	

(Adapté des réf.1,2).

Kaloba®

Extrait de Pelargonium sidoides EPs® 7630



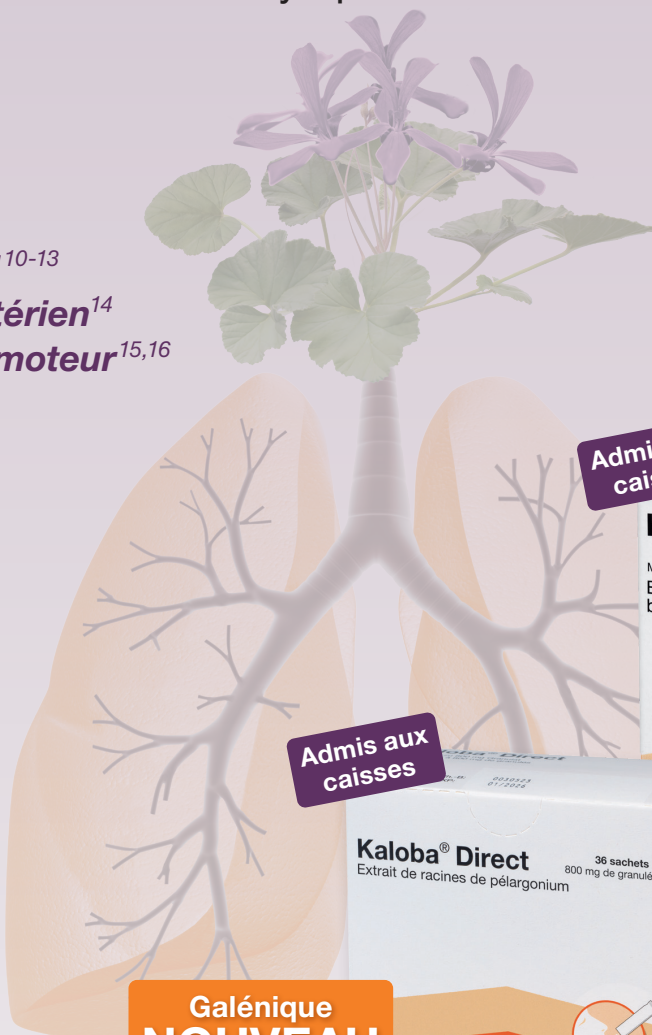
NOUVEAU
sous forme de
Direct Sticks

pour le quotidien!

- réduit l'incapacité de travail de 1,73 jour⁴
- réduit le besoin en antibiotiques¹
- réduit l'intensité des symptômes⁵⁻⁹



antiviral¹⁰⁻¹³
antibactérien¹⁴
sécrétomoteur^{15,16}



Admis aux caisses

Admis aux caisses

à partir de 2 ans

Admis aux caisses

Galénique **NOUVEAU**



Désormais une forme galénique adaptée à tous

Information professionnelle abrégée Kaloba® Gouttes, Kaloba® Sirop et Kaloba® Direct: C: Extrait liquide de racines de Pelargonium sidoides, 1 g (= 0,975 ml) de liquide contient: 800 mg d'extrait liquide de racines de Pelargonium sidoides (1,8-10). Agent d'extraction éthanol 11% (m/m). Sirop: 5 ml de sirop contiennent 14,3 mg d'extrait sec de Pelargonium sidoides. Direct: 1 sachet (800 mg) de granules contient 20,0 mg d'extrait liquide déshydraté de racines de pelargonium sidoides. I: Solution: bronchite aiguë. Sirop et Direct: traitement symptomatique d'une bronchite aiguë. P: Solution: adultes et adolescents à partir de 12 ans: 30 gouttes 3 fois par jour; Enfants de 6 à 12 ans: 20 gouttes 3 fois par jour; Petits enfants de 2 à 5 ans: 10 gouttes 3 fois par jour. Sirop: adultes et enfants à partir de 12 ans: 7,5 ml 3 fois par jour; enfants de 6 à 12 ans: 5 ml 3 fois par jour. Direct: Adultes et adolescents dès 12 ans: le contenu d'un sachet 3 fois par jour. **CI:** en cas d'hypersensibilité à un des composants du médicament. En cas de maladies hépatiques graves. **IA:** inconnues jusqu'à présent. On ne peut pas exclure un effet renforcé d'anticoagulants oraux comme phénprocoumone et warfarine en cas de prise simultanée de Kaloba®. **G/A:** aucune donnée disponible. **E:** douleurs gastro-intestinales occasionnelles, rarement de légers saignements de la genive et du nez. Dans de rares cas, réactions d'hypersensibilité de type immédiat; ce genre de réactions pouvant déjà survenir après la première prise du médicament. Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité graves avec gonflement du visage, dyspnée et baisse de tension artérielle peuvent apparaître. **P:** solution 20 ml, 50 ml, Sirop 120 ml. Direct 36 **Cat. de vente:** D, remboursé par les caisses d'assurance maladie. **TA:** Schwabe Pharma AG, Erlistrasse 2, 6403 Küssnacht am Rigi. **Mise à jour:** Septembre 2023. Informations détaillées voir www.swissmedinfo.ch.

Références: 1. David Martin, Marcel Konrad, Charles Christian Adarkwah & Karel Kostev (2020): Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals- a retrospective cohort study, Postgraduate medicine, DOI: 10.1080/00325481.2020.1751497. 2. Mousa HA. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. J Evid Based Complement Altern Med. 2017;22(1):166-174. 3. Matthys H, Lehnmacher W, Zimmermann A, et al. EPs 7630 in acute respiratory tract infections – a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Lung Pulm Respir Res. 2016;3(1):415. 4. Matthys H et al. W. Effects of EPs 7630 on the duration of inability to work in acute bronchitis - a meta-analysis. Multidiscip Respir Med. 2023 Jun 13;18(1):914. doi: 10.4081/mrm.2023.914.PMID: 37476531; PMCID: PMC10355130. 5. Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2003;10 Suppl 4:7-17. doi:10.1078/1433-187x-00308. 6. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6-18 years old) with acute bronchitis. Acta Paediatr. 2010;99(4):537-543. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01656.x 7. Bachert C et al. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs® 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology 2009;47:51-58. 8. Bereznoj VV et al. Efficacy Of Extract Of Pelargonium Sidoides In Children With Acute Non-group A Beta-hemolytic Streptococcus Tonsillopharyngitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. Altern Ther Health Med 2003;9(5):68-79. 9. Schapowal A, Dobos G, Cramer H, Ong KC, Adler M, Zimmermann A, Brandes-Schramm J, Lehnmacher W. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 - results of a meta-analysis. Heliyon. 2019 Nov 26;5(11):e02904. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02904. PMID: 31844762; PMCID: PMC6888731. 10. Michaelis M et al. Phytomedicine 2011;18:384-386. 11. Jannecki AJ et al. Planta Med 2009;75:989. 12. Theisen LL, Müller CP. Antiviral Res 2012;94(2):147-156. 13. Koch E et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2002;365(Suppl.1):R75. 14. Conrad, A et al. Extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro Phytomedicine 2007; 14 (Suppl. VI): 46-59. 15. Neugebauer, P et al. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures-exemplary measurements under Pelargonium sidoides extract (EPs® 7630) Phytomedicine 2005; 12: 47-52. 16. Bao, Y et al. Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of Pelargonium sidoides, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. Phytomedicine 2015; 22: 504-509. Toutes les références peuvent être demandées à Schwabe Pharma. 09/2024



diagnostic précoce du DT1 à un stade préclinique. Il peut être réalisé en plusieurs étapes: tests génétiques, dépistage des autoanticorps dans les groupes à risque et analyse du métabolisme glucidique.

Des scores de risque génétique (GRS) sont désormais utilisés pour évaluer la susceptibilité d'un individu dès la naissance à développer un DT1. Ceci permet de sélectionner les personnes à haut risque qui pourront ensuite être soumises à un dépistage des autoanticorps.⁴ Chez les individus génétiquement prédisposés, des facteurs environnementaux, y compris subis pendant les périodes prénatale ou périnatale, sont en plus impliqués dans le déclenchement de la réponse auto-immune contre les cellules bêta. Il s'agit d'une réponse cellulaire et humorale. Plusieurs incertitudes quant au mécanisme précis demeurent.

La destruction des cellules bêta commence plusieurs semaines ou mois avant le diagnostic clinique du DT1.⁵ Comme illustré dans la **figure 1**, elle est d'abord compensée par une prolifération des cellules bêta, ce qui conduit à une masse de cellules bêta inchangée ou même augmentée chez les personnes non diabétiques avec des autoanticorps positifs, par rapport aux témoins. La sécrétion d'insuline, quant à elle, est altérée dès 4 à 6 ans avant le diagnostic et diminue progressivement, probablement de manière récurrente et rémittente.^{6,7} Par la suite, l'augmentation du taux de destruction entraîne une réduction massive de la masse des cellules bêta et le diagnostic clinique du DT1.⁸

Dans le cadre de la destruction auto-immune des cellules bêta, cinq autoanticorps dirigés contre les îlots de Langerhans (ICA) peuvent apparaître: ceux dirigés contre l'insuline (IAA), l'antigène associé à l'insulinome 2 ou l'anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA-2), la décarboxylase de l'acide glutamique (GADA), le transporteur de zinc 8 (ZnT8) ou encore contre les ICA.⁹

Ces autoanticorps sont utilisés pour distinguer trois stades du développement du DT1 (**figure 1, tableau 2**):⁹ a) préclinique, qui correspond à une glycémie normale et à au moins deux autoanticorps positifs; b) clinique précoce, qui correspond à une dysglycémie et à la présence des anticorps et c) le diagnostic clinique. Le diagnostic précoce du diabète à un stade 1 ou 2 réduit le risque d'acidocétose ainsi que d'autres complications liées à une surveillance rapprochée et à un enseignement de l'entourage précoce. Le stade 3, également connu sous le nom de diabète clinique, est marqué par l'apparition de symptômes d'hyperglycémie (tels qu'une polyurie, une polydipsie, une perte de poids et de la fatigue) et survient généralement lorsque la masse résiduelle des cellules bêta chute à 20-30%.⁹ Selon le taux de peptide C résiduel, les sous-stades 3a-c décrivent la nécessité d'une insulinothérapie (**tableau 2**).

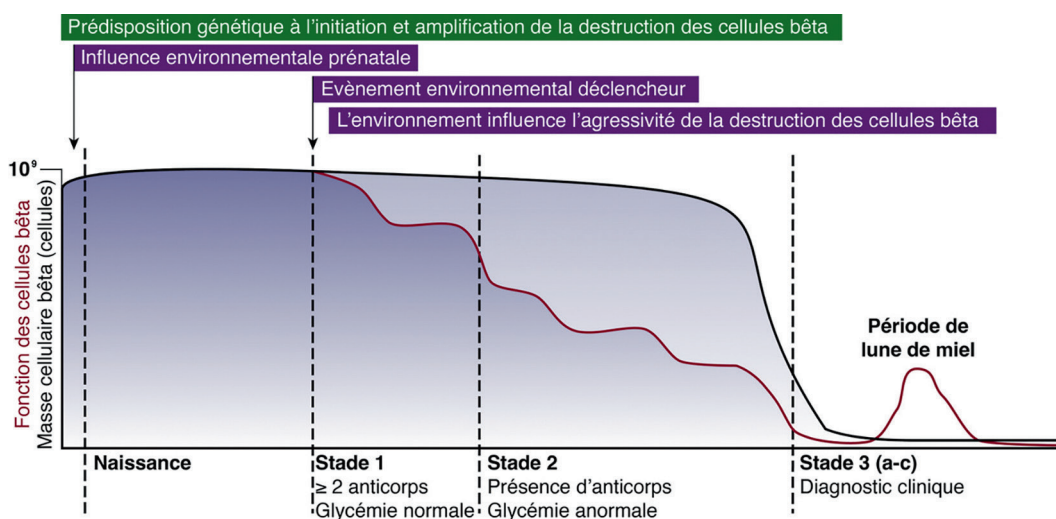
Après le diagnostic clinique, environ 70% des patients connaissent une phase de rémission partielle, ou une «période de lune de miel», au cours de laquelle la fonction des cellules bêta s'améliore temporairement avant de décliner à nouveau. Après l'instauration du traitement à l'insuline, les cellules bêta résiduelles contribuent à la régulation de la glycémie pendant la période de lune de miel. Cette phase a une durée médiane de 9 mois, mais peut aller de 0 à 21 mois. La durée de la rémission partielle et les taux de peptide C résiduel sont influencés par des facteurs tels que l'âge au moment de l'apparition de la maladie, les taux d'HbA1c au moment du diagnostic, la présence d'une ACD et d'autoanticorps spécifiques.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DU DIABÈTE DE TYPE 1

Comprendre que le DT1 est une maladie hétérogène est essentiel pour commencer à saisir les différents mécanismes impliqués dans sa pathogenèse pouvant différer d'un individu à l'autre. Cette hétérogénéité peut être classée en catégories.

FIG 1 Stades du diabète de type 1

Le développement du diabète de type 1 (DT1) se déroule en trois stades, caractérisés par une diminution progressive de la fonction et de la masse des cellules bêta. À la naissance, la prédisposition génétique peut être évaluée à l'aide de scores de risque génétique. Par la suite, l'apparition des autoanticorps spécifiques au DT1 et les taux de glycémie permettent de définir ces différents stades.



(Adaptée de réf.⁶).

TABLEAU 2

Nouvelle sous-classification du stade 3 du DT1

DT1: diabète de type 1.

Stade	Traitement par insuline	Caractéristiques cliniques
3a	Pas de traitement nécessaire	C-peptide aléatoire > 600 pmol/l au diagnostic; HbA1c: 6,4-7,0% sans insuline; risque de cétose très faible à court terme; pas de risque d'hypoglycémie
3b	Traitement par insuline nécessaire, mais la fonction résiduelle des cellules bêta reste cliniquement pertinente	C-peptide aléatoire 200-600 pmol/l au diagnostic; cétose modérée et risque d'hypoglycémie
3c	Nécessaire, pas de fonction des cellules bêta cliniquement pertinente	C-peptide aléatoire < 200 pmol/l au diagnostic; cétose élevée et risque d'hypoglycémie

(Adapté de réf.¹⁰).

La pathogenèse du DT1 varie d'une personne à l'autre et façonne en fin de compte les caractéristiques uniques de chaque patient. Les variables actuellement connues comprennent l'auto-immunité contre les îlots de Langerhans, les altérations de la sécrétion d'insuline et des modulateurs de la résistance à l'insuline.² D'autres variables moins explorées peuvent également exister, comme la réduction de la masse des cellules bêta résultant de mutations monogéniques accessoires.

Seuils du diabète: le peptide C comme marqueur métabolique prédiagnostique

Le peptide C, un produit de clivage de la proinsuline et sécrété en quantités équimolaires à celles de l'insuline, reflète la fonction des cellules bêta. En tant que substitut de la produc-

tion endogène d'insuline, le peptide C indique s'il existe une résistance isolée à l'insuline (peptide C élevé) ou des défauts de sécrétion d'insuline (peptide C diminué). Les différents types de diabète présentent des physiopathologies distinctes, comme le montre le modèle proposé (figure 2). En résumé, le peptide C est donc un substitut métabolique prédiagnostique permettant de caractériser un diabète sucré et utile comme «critère de jugement primaire» dans des essais cliniques de prévention, tels que ceux qui ont mené à la validation du teplizumab.¹¹

HÉTÉROGÉNÉITÉ CLINIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Sous-types basés sur l'âge d'apparition

De nouvelles données suggèrent que le DT1 peut être classé en différents sous-types en fonction de l'âge d'apparition. Le sous-type 1, la forme précoce, se manifeste généralement avant l'âge de 7 ans, tandis que la forme tardive apparaît à l'âge de 13 ans ou plus (tableau 3).¹²

Risque d'acidocétose diabétique en fonction de l'âge

Le risque d'ACD diminue avec l'âge d'apparition de la maladie, ce qui signifie que les enfants plus jeunes sont plus susceptibles d'être victimes d'une ACD. Ceux de moins de 2 ans présentent l'incidence la plus élevée, avec 60% d'ACD au moment du diagnostic.¹³ Les jeunes enfants sont particulièrement vulnérables à l'ACD en raison de leur risque accru de déshydratation et de la progression plus rapide de leur maladie. En outre, les symptômes classiques du diabète peuvent être moins visibles dans cette tranche d'âge, ce qui contribue à

FIG 2

Modèle de physiopathologie des différents types de diabète

Les différents types de diabète présentent des physiopathologies distinctes, comme le montre le modèle proposé. Il existe également des combinaisons de ces types, notamment l'association du diabète de type 1 et de type 2, appelée diabète 1,5. Dans sa phase précoce, le diabète de type 2 est principalement lié à une résistance à l'insuline, mais un défaut de sécrétion de l'insuline apparaît également par la suite. La glycémie, le dosage d'insuline, le peptide C, ainsi que les autoanticorps et les facteurs génétiques, contribuent à un diagnostic précis.

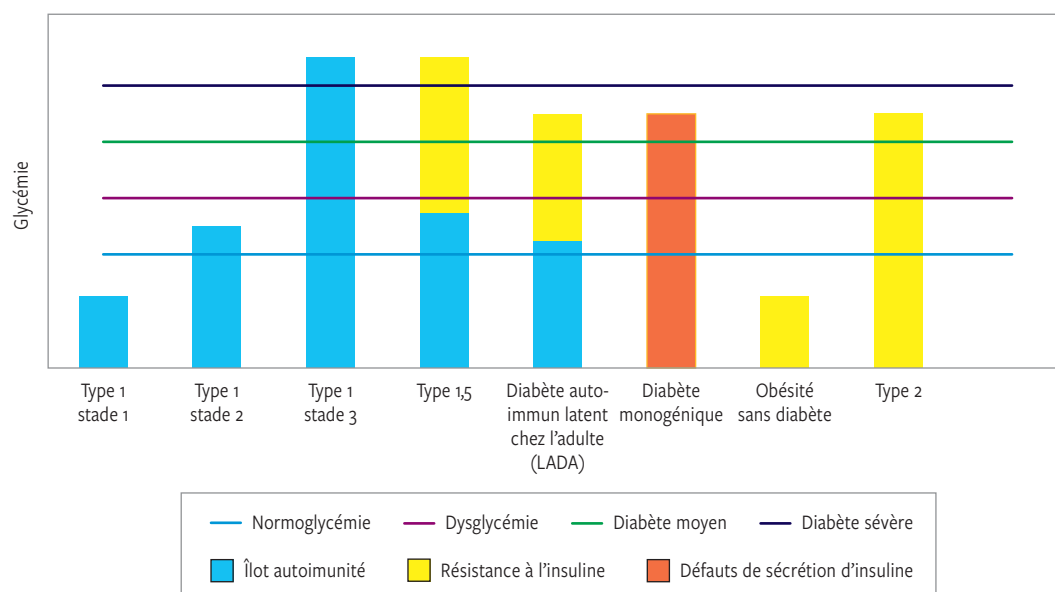
(Adaptée de réf.²).

TABLEAU 3 Sous-types de DT1 liés à l'âge

DT1: diabète de type 1; GADA: anti-décarboxylase de l'acide glutamique; IAA: autoanticorps anti-insuline; ICA: autoanticorps anti-îlots de Langerhans.

	Sous-type 1: apparition précoce	Sous-type 2: apparition tardive
Âge à l'apparition	< 7 ans	≥ 13 ans
Prédisposition génétique HLA-DR/DQ au DT1	Fréquence relativement plus élevée du génotype à risque accru	Fréquence relativement plus élevée du génotype neutre ou protecteur, mais la présence absolue du génotype à risque accru reste plus élevée
Parents au premier degré (DT1 familial)	Incidence augmentée du DT1	Incidence diminuée du DT1
Autoanticorps (AAC) DT1	IAA plus élevée/dominante IAA; positivité pour les 5 AAC DT1 plus probable; positivité la plus élevée de l'ICA	GADA plus élevé/GADA dominant; positivité pour 1 ou 2 AAC DT1 plus probable
Différence de sexe	Pas de prédominance	Prédominance masculine (environ 70%)

(Adapté de réf.¹²).

retarder la reconnaissance et le traitement. Si les enfants les plus jeunes sont les plus sensibles à l'ACD, les adolescents courent également un risque important au moment du diagnostic. Cela peut être dû à leur tendance à dissimuler leurs symptômes, ce qui peut retarder l'intervention.

Différences entre les sexes

Des différences entre les sexes sont observées dans l'incidence du DT1, mais aussi en termes de qualité du contrôle métabolique et de susceptibilité aux complications à long terme. Ainsi, dans les pays à faible incidence, le taux de DT1 tend à être plus élevé chez les filles, alors qu'il est plus haut chez les garçons dans les pays à forte incidence.¹⁴ Après la puberté, le taux est généralement plus élevé chez les garçons, même dans les pays à faible incidence comme la Chine. Une analyse détaillée a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 18 ans en Suède, un pays à forte incidence, et une prédominance masculine pendant l'enfance a été confirmée, en particulier pendant l'adolescence, mais aussi chez les garçons du groupe des 3 à 5 ans. Cependant, l'âge moyen au moment du diagnostic était plus bas chez les filles plus susceptibles d'être positives aux autoanticorps et aux autoanticorps multiples. Une autre étude a montré que le sexe féminin était un facteur de risque d'évolution vers une maladie manifeste chez les enfants positifs aux anticorps.¹⁵ Ces observations indiquent que le sexe a une influence sur le système immunitaire et le mécanisme conduisant au dysfonctionnement des cellules bêta.

Lors du suivi des patients diabétiques, la prise en compte du sexe est essentielle: Premièrement, parce que la physiologie de la régulation du glucose est différente entre les femmes et les hommes. Ainsi, les femmes en bonne santé et physiquement actives ont une glycémie plus basse que les hommes, ce qui indique que les objectifs d'HbA1c peuvent devoir être adaptés au sexe du patient. En outre, le contrôle métabolique et la susceptibilité aux complications diffèrent également entre les femmes et les hommes atteints de DT1: ainsi,

d'après la base de données européenne «Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation» (DPV), le contrôle métabolique chez les filles s'est avéré similaire à celui des garçons, alors qu'il était meilleur chez les femmes adultes que chez les hommes. Cependant, le registre SWEET a montré que les filles âgées de plus de 10 ans et présentant une HbA1c > 7% avaient une probabilité plus élevée de présenter un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire,¹⁶ ce qui les expose davantage que les garçons aux complications à long terme du DT1. Une revue systématique récente a confirmé une prévalence plus élevée de la dyslipidémie et a mis en évidence plusieurs études montrant un IMC plus élevé et une qualité de vie moindre chez les filles atteintes de DT1.¹⁷ Conformément à ces observations, les femmes atteintes de DT1 présentent un risque nettement plus élevé de mortalité par accident vasculaire cérébral, maladie rénale mortelle, maladies cardiovasculaires et coronariennes (le ratio global femmes/hommes du ratio de mortalité standardisé pour la mortalité toutes causes confondues était de 1,37).¹⁸ En outre, les femmes atteintes d'un DT1 diagnostiqué avant l'âge de 10 ans perdent plus d'années de vie (17,7 ans) que les hommes (14,2 ans).^{19,20}

Toutes ces observations indiquent que le sexe exerce une influence sur la pathogenèse du DT1, mais aussi sur la physiologie de la régulation de la glycémie et la susceptibilité des personnes atteintes de DT1 aux complications à long terme de la maladie.

HÉTÉROGÉNÉITÉ IMMUNOLOGIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Diabète de type 1A ou de type 1B

En fonction du statut des autoanticorps, le diabète de type 1 est classé dans le sous-type majeur A, où les individus sont positifs aux anticorps, ou dans le sous-type mineur B, où ils sont négatifs. Le sous-type B est également appelé diabète insulino-dépendant idiopathique.

Médecine de précision avant, pendant et après le diagnostic

De nouvelles données suggèrent que les autoanticorps des îlots de Langerhans peuvent servir d'outils de médecine de précision pour caractériser l'hétérogénéité du DT1 avant, pendant et après le diagnostic.²¹

Avant le diagnostic du DT1

La probabilité de progression vers un DT1 augmente avec le nombre d'autoanticorps détectés. Une séroconversion précoce, notamment chez les proches au premier degré présentant à la fois des autoanticorps IA-2A et ZnT8, accélère l'évolution vers le stade 3 du DT1, comparativement à ceux ne présentant que des IAA ou GADA (anti-décarboxylase de l'acide glutamique).²¹

Au moment du diagnostic du DT1

La présence et le type d'autoanticorps au moment du diagnostic varient en fonction de l'âge. Les enfants sont plus susceptibles d'être positifs aux IAA, tandis que les adultes le sont plus aux GADA.²¹ Une séroconversion précoce est corrélée à une destruction plus rapide des cellules bêta. En outre, certains autoanticorps sont associés à des génotypes spéci-

fiques ou à des polymorphismes d'un seul nucléotide (par exemple, GADA avec HLA (Human Leukocyte Antigen) DR3; IAA avec INS SNP). Les jeunes enfants ont tendance à présenter des niveaux plus élevés d'autoanticorps multiples.

Après le diagnostic de DT1

Des titres et des nombres d'autoanticorps plus faibles sont associés à des niveaux plus élevés de peptide C résiduel, ce qui indique une meilleure préservation des cellules bêta.²¹

Sous-types basés sur l'âge d'apparition

Les données indiquent que le profil d'autoanticorps le plus courant au moment du diagnostic comprend quatre autoanticorps positifs, alors que seulement 2% des individus avec diabète sont négatifs pour les cinq autoanticorps.¹² Les enfants diagnostiqués à l'âge de 13 ans ou plus ont une prévalence plus élevée d'un ou deux autoanticorps positifs, tandis que ceux décelés avant l'âge de 7 ans présentent la prévalence la plus élevée des cinq autoanticorps. Le profil de ces derniers au moment du diagnostic se divise généralement en deux catégories: IAA dominante ou GADA dominante. Le profil à dominance IAA est plus fréquent chez les jeunes enfants, tandis que celui à dominance GADA l'est davantage chez les enfants plus âgés.

HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Les génotypes HLA-DR/DQ varient en fonction de l'âge au moment du diagnostic. Le groupe le plus jeune (< 7 ans) ont la prévalence la plus élevée de génotypes à haut risque (83,5%), tandis que le groupe le plus âgé (≥ 13 ans) présente une fréquence plus grande de génotypes HLA-DR/DQ neutres ou protecteurs (23,4%).¹²

L'héritabilité du DT1 est estimée entre 65 et 88%. Les gènes situés dans la région HLA contribuant à hauteur de 50% à cette susceptibilité génétique.²² Les deux principales catégories de HLA sont les classes I et II. Les molécules HLA de classe I présentent des peptides antigéniques intracellulaires aux cellules T cytotoxiques CD8+, tandis que les molécules HLA de classe II ont des peptides antigéniques extracellulaires aux cellules T auxiliaires CD4+. Les principaux facteurs de risque génétique du DT1 sont les gènes HLA de classe II DR et DQ sur le chromosome 6. Les haplotypes HLA DR3 et DR4-DQ8 confèrent le risque le plus élevé pour le DT1. Au-delà de la région HLA, plus de 100 loci de risques communs non HLA ont été identifiées par le biais d'études de liaison et d'association à l'échelle du génome dans des gènes tels que *INS*, *PTPN22*, *CTLA-4* et *IL2RA*. Ces variants sont désormais intégrés dans les GRS, dont le plus récent, le DT1-GRS, intègre 67 SNP et tient compte des interactions entre 18 combinaisons HLA DR-DQ.

Des GRS plus élevés sont en corrélation avec une probabilité accrue de développer un DT1 et liés à la fonction résiduelle des cellules bêta chez les patients atteints de DT1.²³ À l'avenir, ils pourront être utilisés en pratique clinique pour mieux prédire les trajectoires individuelles du peptide C résiduel après le diagnostic.²³ Finalement, les GRS améliorent la capacité

à distinguer les différents sous-types de diabète, ce qui permet de mieux prédire l'apparition et la progression de la maladie.²²

AUTO-IMMUNITÉ MULTIPLE: DT1 ET MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES

Les maladies auto-immunes sont fréquentes chez les patients atteints de DT1. Le chevauchement génétique entre les maladies auto-immunes est dû à des régions génétiques pléiotropes communes.²⁴

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) sont les affections auto-immunes les plus courantes associées au DT1.²⁵ Ainsi jusqu'à 30% des patients DT1 (surtout si positifs aux autoanticorps GADA) présentent des autoanticorps thyroïdiens positifs²⁶ (figure 3). Les MTAI et le DT1 partagent un lien génétique fort, en particulier par le biais des régions HLA DR3, DR4, DQ2 et DQ8, ainsi que des gènes de susceptibilité non HLA tels que *CTLA4*, *PTPN22*, *IL2RA*, *VDR* et *TNF*.²⁷

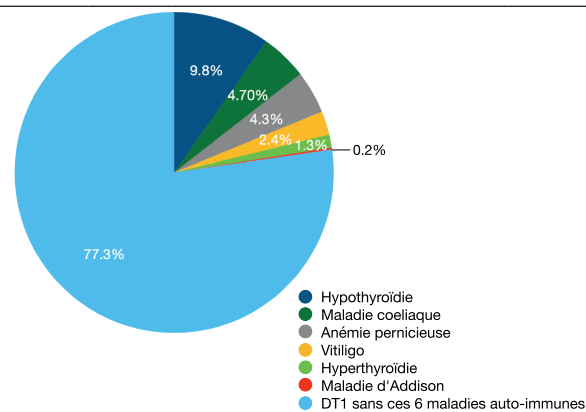
La maladie cœliaque est la deuxième maladie auto-immune la plus fréquemment associée au DT1.²⁵ De même, ils sont tous deux génétiquement liés par les haplotypes HLA DQ2 et DQ8. Le risque génétique de la maladie cœliaque, comme celui du DT1, peut être prédit avec plus de précision grâce à des GRS basés sur les SNP, intégrant à la fois des variantes HLA et non HLA.²⁸

Parmi les autres maladies auto-immunes associées figurent les maladies auto-immunes gastriques (par exemple, l'anémie pernicieuse, la gastrite atrophique), la maladie d'Addison, le vitiligo et l'arthrite juvénile idiopathique. Il est donc recommandé de dépister ces maladies associées chez les jeunes patients diagnostiqués avec un DT1, en particulier la MTAI et la maladie cœliaque.²⁵

Le syndrome de polyendocrinopathie auto-immune (SPA), défini comme l'apparition d'au moins deux maladies glandulaires auto-immunes, est plus fréquent chez les adultes que chez les enfants, avec un pic de diagnostic dans les quatrièmes

FIG 3 Prévalence des maladies auto-immunes associées au DT1

DT1: diabète de type 1.



(Adaptée de réf.25).

et cinquièmes décennies de la vie et une prédominance féminine de 75%.²⁷ Plusieurs types de SPA sont connus: SPA-1 (candidose, maladie d'Addison, hypoparathyroïdie, dystrophie ectodermique), SPA-2 (maladie d'Addison avec MTAI ou DT1), SPA-3 (MTAI, DT1, sans maladie surrénalienne) et SPA-4 (exclusion des SPA-2 ou 3, sans maladie d'Addison, hypoparathyroïdie et maladie thyroïdienne).²⁸ Le syndrome SPA-1 se manifeste généralement dans l'enfance et est causé par des mutations autosomiques récessives du gène *AIRE*, tandis que les syndromes SPA-2 à 4 surviennent généralement à l'âge adulte et ont des origines polygéniques basées sur des variants HLA.²⁹

IMPLICATIONS POUR LA PRÉDICTION, LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT

Les diagnostics prédictifs ouvrent de nouvelles possibilités de traitement préventif du DT1. Le diagnostic précoce du diabète de stade 3, avant l'apparition d'ACD, est crucial pour la prévention tertiaire et la minimisation des complications.³⁰ Des études montrent qu'une activité physique régulière peut prolonger la phase de rémission du DT1 de stade 3 de 3 mois à 10 ans.³¹ En outre, une supplémentation en vitamine D à haute dose semble prolonger la rémission, avec une taille d'effet (15%) comparable à celle d'autres agents tels que l'imatinib et le vérapamil.³²

Un diagnostic précoce au stade préclinique 2 pourrait permettre une prévention secondaire en retardant l'évolution du DT1 vers le stade 3. En 2022, l'anticorps monoclonal anti-CD3, teplizumab, premier médicament retardant de manière significative l'évolution du DT1 vers le stade 3, a été approuvé pour les enfants âgés de 8 ans et plus aux États-Unis.³³ Il préserve la fonction des cellules bêta et retarde la progression du stade 2 au stade 3 d'environ deux à trois ans. Les effets secondaires courants, notamment la lymphopénie, les maux de tête et les éruptions cutanées, étaient généralement spontanément résolutifs. En retardant la progression de la maladie, le teplizumab peut réduire l'apparition de complications à court et à long termes, telles que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Ce médicament est déjà disponible en Allemagne dans le cadre d'un usage compassionnel et attendu en Suisse. Le modèle de dépistage du diabète de type 1 (DT1) le plus rentable semble être l'établissement d'un GRS à la naissance, suivi d'un dosage des autoanticorps chez les individus présentant un risque génétique très élevé (> 80%, voire > 90%). Plusieurs études sont actuellement en cours sur différents continents pour affiner ces estimations, et des calculs spécifiques devraient également être effectués pour la Suisse. Les pédiatres généralistes joueront un rôle clé dans le suivi des enfants à risque. Les dosages des autoanticorps pourraient être intégrés aux consultations de routine, notamment lors des examens de prévention.

Des études menées avec différents agents immunomodulateurs tels que le golimumab, un anticorps monoclonal contre le TNF α , et le baricitinib, un inhibiteur de Janus kinase, dans le stade 3 ont montré des résultats également prometteurs.^{34,35}

Avec les progrès de la médecine de précision, la stratification des patients sur la base de profils cliniques, immunologiques

et génétiques est la prochaine étape vers l'identification des répondeurs et des non-répondeurs ou répondeurs faibles aux nouvelles thérapies. Cependant, cela reste un défi pour la recherche future. Les réponses aux traitements actuellement connus ou en cours de caractérisation ne diffèrent pas systématiquement selon le type d'autoanticorps, et les agents ciblant des antigènes spécifiques chez les patients positifs pour les anticorps correspondants n'ont pas encore montré une efficacité reproductible.²¹

CONCLUSION

Le diagnostic précoce du DT1, y compris à ses stades précliniques, grâce à l'utilisation de marqueurs génétiques, immunologiques et cliniques, ouvre la voie à des approches personnalisées pour la prédiction, la prévention et le traitement. Les outils émergents de la médecine de précision comprennent des GRS, des profils d'autoanticorps spécifiques et des marqueurs métaboliques tels que le peptide C résiduel. L'exploration de l'hétérogénéité du DT1 permet d'identifier plus précisément les individus susceptibles de répondre à un traitement spécifique, offrant ainsi la possibilité de retarder non seulement l'apparition du diabète clinique, mais également de prévenir ses complications.

Conflits d'intérêts: V. M. Schwitzgebel est dans le advisory board de Sanofi. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

V. Glocker: <https://orcid.org/0009-0009-8076-7976>

P. Klee: <https://orcid.org/0000-0003-4799-6602>

M. Hausschild: <https://orcid.org/0000-0002-1940-8730>

V. Schwitzgebel: <https://orcid.org/0000-0002-8015-950X>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic précoce du diabète de type 1 (DT1) est désormais possible grâce au dépistage des autoanticorps et à la surveillance de la glycémie, selon trois stades : a) préclinique avec normoglycémie et présence d'au moins deux autoanticorps spécifiques du DT1; b) préclinique avec dysglycémie et au moins deux autoanticorps positifs et c) clinique.
- Les scores de risque génétique basés sur les polymorphismes nucléotidiques, associés à la détection des autoanticorps diabétiques, permettent de prédire la progression du DT1 et son apparition.
- La transition du stade 2 au stade 3 du diabète DT1 peut être retardée grâce au teplizumab, un anticorps monoclonal, premier traitement capable de modifier l'évolution de la maladie.

- 1 *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47(Suppl.1):S20-42.
- 2 *Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2040-8.
- 3 Hormazábal-Aguayo I, Ezzatvar Y, Huerta-Urbe N, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents under 20 years of age across 55 countries from 2000 to 2022: A systematic review with meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3749.
- 4 Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, et al. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Sep;66(9):1589-600.
- 5 Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9.
- 6 Von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing–remitting disease? *Nat Rev Immunol*. 2007 Dec;7(12):988-94.
- 7 *Andersson C, Carlsson A, Cilio C, et al. Glucose tolerance and beta-cell function in islet autoantibody-positive children recruited to a secondary prevention study. *Pediatr Diabetes*. 2013 Aug;14(5):341-9.
- 8 Diedisheim M, Mallone R, Boitard C, Larger E. β -cell Mass in Nondiabetic Autoantibody-Positive Subjects: An Analysis Based on the Network for Pancreatic Organ Donors Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1390-7.
- 9 **Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 2;11:248.
- 10 Tatovic D, Narendran P, Dayan CM. A perspective on treating type 1 diabetes mellitus before insulin is needed. *Nat Rev Endocrinol* [En ligne]. 2023. (Cité le 18 juin 2024). Disponible sur: www.nature.com/articles/s41574-023-00816-5
- 11 Sims EK, Cuthbertson DD, Jacobsen LM, Herold KC, Sosenko J. 11-OR: Assessments of Prediagnostic Metabolic Measures as Surrogate Endpoints for Type 1 Diabetes (T1D) Prevention Trials. *Diabetes*. 2021 Jun 1;70(Suppl.1):11-OR.
- 12 **Parviainen A, Härkönen T, Ilonen J, et al. Heterogeneity of Type 1 Diabetes at Diagnosis Supports Existence of Age-Related Endotypes. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):871-9.
- 13 Schober E, Rami B, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia*. 2010 Jun;53(6):1057-61.
- 14 DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857-66.
- 15 Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et al. The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017 Dec 1;66(12):3122-9.
- 16 Marigliano M, Lanzinger S, Zineb I, et al. The role of sex on the prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with Type 1 diabetes: The SWEET international database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Apr;210:111616.
- 17 De Vries SAG, Verheugt CL, Mul D, Nieuwdorp M, Sas TCJ. Do sex differences in paediatric type 1 diabetes care exist? A systematic review. *Diabetologia*. 2023 Apr;66(4):618-30.
- 18 Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):198-206.
- 19 Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):477-86.
- 20 Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):37-44.
- 21 **Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, et al. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2024 Apr 6;4(1):66.
- 22 Padilla-Martínez F, Collin F, Kwasniewski M, Kretowski A. Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 2;21(5):1703.
- 23 Fuhri Snethlage CM, Balvers M, Ferwerda B, et al. Associations between diabetes-related genetic risk scores and residual beta cell function in type 1 diabetes: the GUTDM1 study. *Diabetologia*. 2024. DOI: 10.1007/s00125-024-06204-6.
- 24 Topaloudi A, Jain P, Martinez MB, et al. PheWAS and cross-disorder analysis reveal genetic architecture, pleiotropic loci and phenotypic correlations across 11 autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2023 Sep 21;14:1147573.
- 25 *Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, et al. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019 Feb;180(2):135-44.
- 26 Hwang GB, Yoon JS, Park KJ, Lee HS, Hwang JS. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Mar;23(1):33-7.
- 27 Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease – The Genetic Link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 10;12:618213.
- 28 Sharp SA, Jones SE, Kimmitt RA, et al. A single nucleotide polymorphism genetic risk score to aid diagnosis of coeliac disease: a pilot study in clinical care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(7):1165-73.
- 29 Polyendocrinopathie auto-immune (APS) – PedLaus [En ligne]. (Cité le 27 août 2024). Disponible sur: www.pedlaus.ch/detail/fiche/polyendocrinopathies-auto-immune-aps
- 30 Iovane B, Cangelosi AM, Bonaccini I, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of Type 1 diabetes in young children. *Acta Bio Med*. 2018 Jan 8;89(1):67-71.
- 31 **Minasian V, Nazari M. The association between type 1 diabetes and exercise/physical activity and prolongation of the honeymoon phase in patients. *Life Sci*. 2023 Nov 1;332:122114.
- 32 *Nwosu BU, Parajuli S, Sharma RB, Lee AF. Effect of Ergocalciferol on β -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3):e241155.
- 33 **Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2023 Oct;46(10):1848-56.
- 34 *Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2007-17.
- 35 *Waibel M, Wentworth JM, So M, et al. Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 7;389(23):2140-50.

* à lire

** à lire absolument

Maladies auto-immunes digestives de l'enfant

Dre THEA VON-GRAFFENRIED^a, Dre MANON KAREMERA^b, Dre ELPINIKI PAMPORI^a,
Dre MORGANE THORENS BORGEAT^b, Pr ANDREAS NYDEGGER^a et Dre NATHALIE MARIE ROCK^b

Rev Med Suisse 2025; 21: 314-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.906.314

En gastroentérologie et hépatologie pédiatrique, les maladies auto-immunes, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie cœliaque et l'hépatite auto-immune, représentent des défis majeurs pour les praticiens en raison de leur incidence croissante, de leur morbidité élevée et de leur impact sur la qualité de vie des enfants. Elles partagent des mécanismes physiopathologiques similaires: prédisposition génétique, rôle du microbiote et impact de facteurs environnementaux et immunitaires. L'objectif de cet article est d'explorer ces maladies en abordant la physiopathologie, les méthodes diagnostiques, les traitements et les perspectives futures. Il souligne l'importance d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire pour optimiser le pronostic de ces enfants.

Pediatric autoimmune digestive diseases

In pediatric gastroenterology and hepatology, autoimmune diseases, such as inflammatory bowel diseases, celiac disease, and autoimmune hepatitis, are challenging for practitioners due to their increasing incidence, high morbidity, and substantial impact on children's quality of life. These conditions share similar pathophysiological mechanisms, including genetic predisposition, the role of the microbiome, and the influence of environmental and immunological factors. This review aims to explore their pathophysiology, diagnostic strategies, treatments, and future perspectives. It highlights the importance of early and multidisciplinary management to improve outcomes for affected children.

INTRODUCTION

Le système digestif est considéré comme un organe immunitaire en raison de son rôle constant dans le maintien de l'homéostasie face aux différents antigènes auxquels il est exposé. Ces stimulations antigéniques incluent les agents pathogènes externes, le microbiote et les facteurs environnementaux (aliments, etc). Il n'est donc pas surprenant que les mécanismes de régulation immunitaire puissent être affectés, menant à des pathologies auto-immunes. L'enfant est particulièrement exposé en raison de l'immaturation de son système immunitaire et de son microbiote, ainsi que des infections virales à répétition. En gastroentérologie pédiatrique, les principales maladies, objet de cette revue, sont les maladies

inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque et les atteintes hépatiques. Les pancréatites et gastrites auto-immunes sont des entités rares, généralement rapportées sous forme de cas isolés ou de séries de cas.^{1,2} Plusieurs autres maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, les vasculites et les déficits immunitaires, peuvent aussi se manifester par des atteintes gastroentérologiques ou hépatiques. Pour finir, les atteintes éosinophiliques, dont l'œsophagite à éosinophiles, ont des mécanismes physiopathologiques pouvant être considérés comme une réponse immuno-allergique à un facteur environnemental.

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections complexes et multifactorielles caractérisées par une inflammation récurrente du tractus gastro-intestinal. Les principaux sous-types sont la maladie de Crohn (MCr) et la colite ulcéreuse (CU), ainsi que la colite indéterminée pour les cas non distincts.³⁻⁶

L'incidence des MICI chez les enfants augmente à l'échelle mondiale, y compris dans des régions historiquement peu touchées. Les taux d'incidence varient selon les régions, avec des taux élevés au Canada, en Europe du Nord et en Nouvelle-Zélande, et des taux plus faibles en Europe du Sud, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud. Des facteurs environnementaux, comme l'industrialisation et les changements de mode de vie, influencent cette augmentation. Les populations immigrées vivant dans des pays industrialisés montrent une incidence accrue de MICI, suggérant un lien environnemental. Les différences ethniques et géographiques soulignent l'interaction complexe entre génétique et environnement. De plus, l'utilisation de marqueur biologique non invasif tel que la calprotectine fécale joue probablement un rôle en permettant d'identifier précocement les patients nécessitant un examen endoscopique à but diagnostique.³⁻⁶

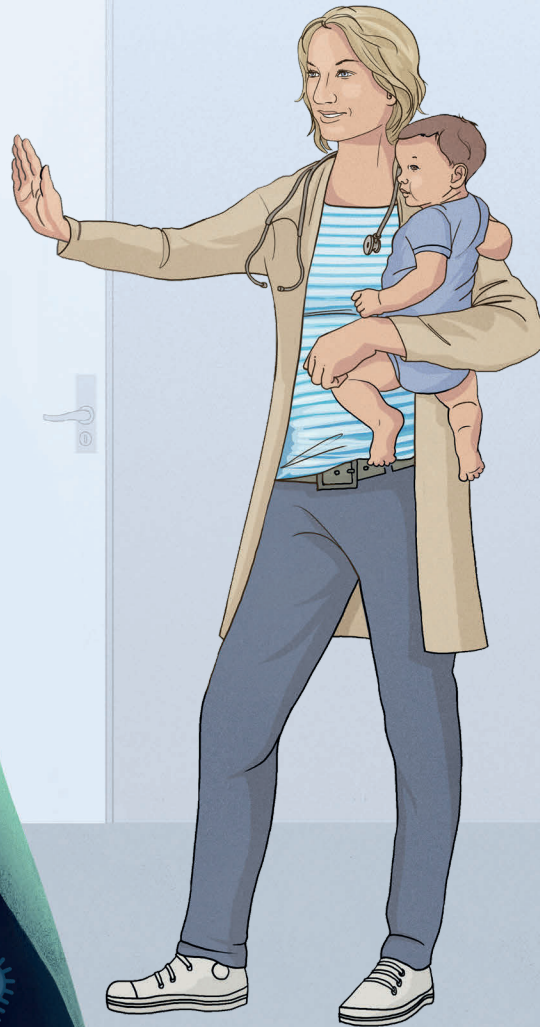
Les MICI se développent chez des individus génétiquement prédisposés et sont déclenchées par des facteurs environnementaux provoquant une réponse immunitaire anormale. La dysbiose intestinale joue un rôle clé en stimulant des cytokines inflammatoires. Les formes monogéniques apparaissent tôt avec des manifestations sévères, tandis que les formes à susceptibilité génétique impliquent plusieurs variants. Les régimes alimentaires riches en graisses et protéines animales, ainsi que les aliments transformés, augmentent le risque de MICI. L'utilisation répétée d'antibiotiques est corrélée à un

^aUnité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, Service des spécialités, Département femme, mère, enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bUnité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, Service des spécialités, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève et Université de Genève, 1211 Genève 14
thea.von-graffenried@chuv.ch | manon.karemera@hug.ch | elpiniki.pampori@chuv.ch
morgane.borgeat@hug.ch | andreas.nydegger@chuv.ch | nathalie.rock@hug.ch



Vaxelis®

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus de type b (adsorbé)



Vaccin hexavalent optimisé*

- Pour la primovaccination et la vaccination de rappel chez les nourrissons et les enfants en bas âge (schéma 2+1 ou 3+1)¹
- Sans reconstitution dans une seringue préremplie munie d'un système Luer Lock¹
- Stable pendant 228 heures à une température ne dépassant pas 25°C¹

Le vaccin combiné à 6 valences pour la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de l'hépatite B, de la poliomyélite et des maladies invasives à Haemophilus influenzae de type b (Hib), incluant 12 antigènes en une seule dose¹

Bactéries et virus représentés dans le graphique à des fins d'illustration

1. information professionnelle Vaxelis®, mise à jour de l'information : mai 2024. www.swissmedinfo.ch.

2. Lee AW et al. Expert Rev Vaccines. 2017 Feb;16(2):85-92.

* Vaxelis® ne nécessite aucune reconstitution et induit une réponse immunitaire précoce à Hib²

Les spécialistes peuvent demander les références auprès de l'entreprise.

Information professionnelle abrégée:

Vaxelis® : C: Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de Bordetella pertussis (Anatoxine pertussique (PT), Hémagglutinine filamenteuse (FHA), Pertactine (PRN), Fimbriae de types 2 et 3 (FIM)), Antigènes de surface de l'hépatite B, Virus poliomyélitique inactivé (Type 1 (Mahoney), Type 2 (MEF-1), Type 3 (Saukett)), Polyoside d'Haemophilus influenzae de type b (Phosphate de polyribosyl-ribitol (PRP), conjugué à la protéine méningococcique). **I** : primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants en bas âge de 6 semaines à 4 ans (avant le 5e anniversaire) contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à Haemophilus influenzae de type b (Hib). **P** : Primovaccination standard comportant 3 doses vaccinales, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses, ou comportant 2 doses vaccinales espacées d'au moins 2 mois. Vaccination de rappel : Après une série de primovaccination avec Vaxelis, une dose de rappel doit être administrée conformément aux recommandations officielles. **CI** : Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration de Vaxelis ou d'un vaccin contenant les mêmes composants ou constituants; Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin; Encéphalopathie. **MP** : Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée. **IA** : Dans le cadre d'études cliniques, Vaxelis a été administré de façon concomitante avec différents vaccins pédiatriques usuels. Il est préférable d'administrer Vaxelis et Prevenar 13 à des moments séparés. **EI** : diminution de l'appétit, somnolence, vomissements, pleurs, irritabilité, érythème au site d'injection, douleurs et gonflements au site d'injection, fièvre. **P** : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie en emballages de 1x1 et 10x1. Mise à jour de l'information : Mai 2024. **CR** : B. Titulaire de l'autorisation : Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon. Livraison : sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedinfo.ch.

risque accru, ce qui suggère une combinaison de dysbiose et de dysrégulation immunitaire avec des liens potentiels avec des facteurs épigénétiques.³⁻⁶

Le diagnostic des MICI pédiatriques représente un défi clinique crucial, nécessitant une approche multidisciplinaire et des investigations approfondies (tableau 1).

Le traitement des MICI pédiatriques vise à contrôler l'inflammation, à induire une rémission et à prévenir les complications à long terme. La rémission clinique est cruciale, mais insuffisante pour un contrôle complet de la maladie. Les stratégies thérapeutiques varient selon le type de MICI, la sévérité et la réponse individuelle. Les corticostéroïdes sont utilisés pour induire une rémission rapide, mais ne sont pas employés à long terme. Les aminosalicyles sont le traitement de première ligne pour la CU légère à modérée. Les immunomodulateurs, comme la mercaptopurine et l'azathioprine, sont utilisés avec prudence. Les agents anti-TNF, tels que l'infliximab et l'adalimumab, sont efficaces pour l'induction et le maintien de la rémission. Les agents anti-IL-12/23 (ustékinumab) et anti-intégrine (védolizumab) sont prometteurs. Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) montrent une efficacité avérée chez les adultes. Les antibiotiques traitent les complications comme les abcès. Les interventions diététiques, comme la nutrition entérale exclusive, sont envisageables pour la MCr pédiatrique. En cas de maladie compliquée, une intervention chirurgicale peut être envisagée.³⁻⁶

Les thérapies personnalisées, basées sur le profil génétique et immunologique, pourraient révolutionner le traitement. L'avancement des techniques d'imagerie et des biomarqueurs facilitera une détection précoce et des interventions plus efficaces. Les recherches sur le microbiote intestinal et l'environnement ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques novatrices. Les approches non médicamenteuses, comme les interventions nutritionnelles, pourraient compléter les traitements afin d'améliorer le contrôle des symptômes et la

qualité de vie des jeunes patients. Les futures recherches pourraient également se concentrer sur le développement de nouvelles thérapies ciblées. De plus, l'innovation dans les traitements biologiques et les petites molécules, telles que les inhibiteurs de JAK, offre de nouvelles perspectives pour les patients réfractaires aux traitements actuels.³⁻⁶

MALADIE CELIAQUE

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune causée par l'ingestion de gluten, une protéine présente dans le blé, l'orge et le seigle. Elle se manifeste par une atrophie villositaire intestinale chez les personnes génétiquement prédisposées. Les symptômes vont de troubles digestifs à des manifestations extra-intestinales. Le diagnostic repose sur des tests sérologiques et, parfois, des biopsies. Le traitement consiste en un régime strict sans gluten. La MC touche environ 1% de la population, avec une prévalence similaire en Suisse. De nombreux cas demeurent non diagnostiqués, avec seulement 20 à 30% des cas identifiés. La MC est plus fréquente chez les femmes, avec un ratio de 2:1 à 3:1 par rapport aux hommes tant chez l'adulte que chez l'enfant.

La MC résulte d'une interaction entre facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. La majorité des patients portent les gènes *HLA-DQ2* ou *HLA-DQ8*, mais leur présence seule ne suffit pas à déclencher la maladie. Chez les personnes génétiquement prédisposées, l'exposition au gluten déclenche une réponse immunitaire anormale, entraînant des lésions intestinales. Des facteurs environnementaux peuvent influencer l'apparition de la maladie. (tableau 2). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes ou présentant un déficit en immunoglobulines A (IgA) sont également à risque.⁷⁻⁹

Les symptômes varient et peuvent inclure des troubles digestifs classiques comme la diarrhée, les ballonnements et les douleurs abdominales. D'autres formes non classiques

TABLEAU 1 Diagnostic clinique et examens paracliniques dans les MICI

Diagnostic clinique		
Symptômes digestifs	Manifestations extradiigestives	Manifestations générales
<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs abdominales • Diarrhées souvent sanglantes • Hématochézie • Perte pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire • Atteinte cutanée • Atteinte ophtalmologique 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue persistante • Retard de croissance • Retard pubertaire • État fébrile (état inflammatoire systémique)
Diagnostic paraclinique		
Examen de sang/selles	Imagerie	Autres
<ul style="list-style-type: none"> • Protéine C réactive • Vitesse de sédimentation • Agents infectieux • Calprotectine fécale 	Résonance magnétique → Évaluer les segments hors de portée de l'endoscopie → Identifier des complications pénétrantes ou sténosantes	<ul style="list-style-type: none"> • Iléo-colonoscopie • Œsogastroduodénoscopie avec biopsies <ul style="list-style-type: none"> – Examen de référence – Recherche de lésions avec distribution caractéristique de la MCr ou de la CU

CU: colite ulcéreuse; MCr: maladie de Crohn; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

TABLEAU 2 Facteurs associés au développement d'une maladie cœliaque

MC: maladie cœliaque.
Facteurs environnementaux
<ul style="list-style-type: none"> • Infections virales ou bactériennes • Exposition aux antibiotiques durant la petite enfance <ul style="list-style-type: none"> – Altération de la perméabilité intestinale ou modifier la réponse immunitaire • Plusieurs études suggèrent un effet protecteur de l'allaitement maternel • Mode d'introduction du gluten: bien que l'âge exact de l'introduction du gluten ne semble pas avoir un impact majeur sur le risque de développer la MCr, des études suggèrent que des quantités très élevées de gluten introduites tôt dans la vie peuvent en augmenter le risque
Facteurs immunologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Maladies auto-immunes associées: diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto ou hépatite auto-immune • Déficit en immunoglobuline A (IgA): prévalence estimée à environ 3 à 5% • Dermatite herpétiforme: pratiquement toutes les personnes atteintes de dermatite herpétiforme ont une entéropathie cœliaque, même si elles ne présentent pas toujours des symptômes gastro-intestinaux
Autres maladies associées
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Down • Syndrome de Turner • Syndrome de Williams

incluent le retard de croissance chez les enfants, l'anémie et des symptômes extra-intestinaux. Certaines personnes n'ont aucun symptôme visible (forme silencieuse), mais présentent des lésions intestinales. La MC peut aussi être diagnostiquée à un stade précoce sans symptômes (forme potentielle) ou devenir réfractaire si les symptômes persistent malgré le régime sans gluten.

Le diagnostic repose sur des tests sérologiques, principalement le dosage des anticorps anti-transglutaminase (TGA-IgA). Une biopsie intestinale confirme généralement la maladie, mais peut être évitée chez les enfants ayant des anticorps très élevés. Le génotype HLA peut être utilisé pour exclure la MC dans les cas douteux (figure 1).⁷⁻⁹

Le seul traitement efficace est un régime strict sans gluten, qui consiste à éliminer toutes les sources de gluten, y compris le blé, l'orge et le seigle. L'avoine est déconseillée, sauf si elle est certifiée sans gluten. Un suivi médical est essentiel pour corriger les carences nutritionnelles et surveiller l'adhésion

au régime. La mesure des anti-TGA-IgA permet de suivre la réponse au traitement.⁷⁻⁹

Une MC non traitée peut entraîner des complications graves, notamment l'ostéoporose, les anémies et un risque accru de cancers gastro-intestinaux.

Des recherches sont en cours pour développer des thérapies alternatives au régime, notamment des enzymes pour dégrader le gluten et des modulateurs immunitaires. Le dépistage systématique des personnes asymptomatiques reste débattu, faute de preuves suffisantes pour le justifier à grande échelle.⁷⁻⁹

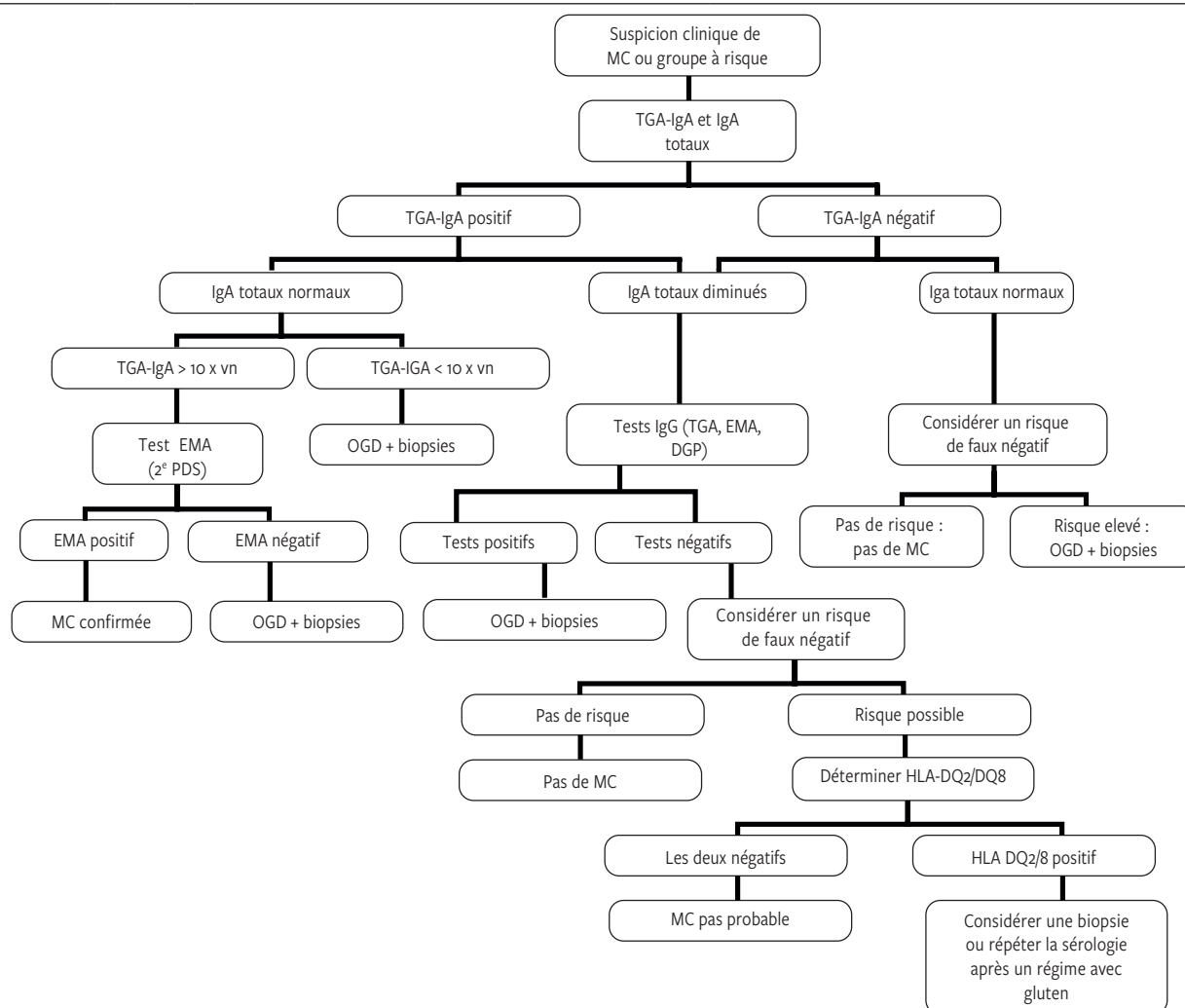
HÉPATITE AUTO-IMMUNE ET CHOLANGITE SCLÉROSANTE

Introduction

Les pathologies auto-immunes hépatiques pédiatriques les plus fréquentes sont l'hépatite auto-immune (HAI) et la

FIG 1 Algorithme de prise en charge d'une suspicion de MC

DGP: anticorps anti-gliadine déamidée; EMA: anticorps anti-endomysium; IgA: immunoglobulines A; IgG: immunoglobulines G; MC: maladie cœliaque; OGD: œsogastroduodénoscopie; PDS: prise de sang; TGA: anticorps anti-transglutaminase; vn: valeur normale.



(Adaptée de réf. 7).

cholangite sclérosante auto-immune (CSA), caractérisée par la présence concomitante des lésions de cholangite sclérosante primitive (CSP) et d'HAI, également appelée «syndrome de chevauchement CSP-HAI», bien que la terminologie exacte reste débattue.¹⁰

Hépatite auto-immune

L'HAI est une maladie inflammatoire chronique progressive du parenchyme hépatique, immunomédiée. L'incidence annuelle est en augmentation et est de 0,2-0,4/100 000, avec deux pics à 10-30 ans et 40-60 ans. Elle est plus fréquente chez les filles (60-76%) que chez les garçons.¹¹

La pathogénèse exacte est inconnue et multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.¹¹⁻¹³ La prédisposition génétique implique plusieurs HLA de classe I, II et III,¹¹ de même que des variants génétiques entraînant une dysrégulation des lymphocytes T et B et des cytokines, ainsi que des réponses immunitaires et inflammatoires.¹¹ L'inflammation chronique du parenchyme hépatique, médiée par les lymphocytes T ciblant un auto-antigène hépatique, est due à la perte de la tolérance immunologique au foie (non prévenue par les lymphocytes T régulateurs), déclenchée par un facteur environnemental (infection virale, médicaments, xénobiotiques, etc.) ou d'origine idiopathique chez des patients génétiquement prédisposés.¹¹⁻¹³

Il y a deux types d'HAI pédiatrique, décrits dans le **tableau 3**.¹² Chaque type d'hépatite auto-immune est associé à un profil d'anticorps spécifiques, par contre il existe des formes séro-négatives.¹¹

TABLEAU 3 Différents types d'HAI pédiatrique

AAN: anticorps antinucléaires; CSA: cholangite sclérosante auto-immune; HAI: hépatite auto-immune; LC-1: Liver Cytosol type 1; LKM1: Liver Kidney Microsomal type 1; SMA: anti-muscle lisse.

	HAI Type 1	HAI Type 2
Fréquence	Deux tiers des cas	Un tiers des cas
Population	Adultes et adolescents	Enfants < 14 ans
Présentation	Symptômes chroniques ou asymptomatiques	Présentation aiguë avec insuffisance hépatocellulaire
	Symptômes similaires à une hépatite virale (vomissements, anorexie, douleurs abdominales, ictère, etc.) Présentation insidieuse (fatigue, douleurs abdominales, perte de poids, etc.) Insuffisance hépatocellulaire Complications d'une cirrhose ou d'une hypertension portale (varices œsophagiennes, splénomégalie, diathèse hémorragique) Asymptomatique	
Marqueurs biochimiques Anticorps	Cytolyse chronique ou récidivante Immunoglobulines augmentées	
	AAN SMA	Anti-LKM Anti-LC-1
Diagnostic	Biopsie hépatique Hépatite d'interface: <i>infiltrat lympho-plasmocytaire</i> Cholangiographie par résonance magnétique Pour exclure une CSA	
Rémission	Peut être maintenue sans traitement immuno-suppresseur	Rémission rare Traitement à long terme

On distingue plusieurs présentations cliniques (**tableau 3**).¹⁰ Une HAI doit être suspectée devant toute perturbation chronique des tests hépatiques ou cytololyse récidivante avec normalisation entre les augmentations.¹² Parmi les patients atteints d'HAI, 40% ont une histoire familiale d'auto-immunité. La présence d'une hypergammaglobulinémie G et d'anticorps spécifiques permet de fortement suspecter une HAI. La biopsie hépatique confirmera le diagnostic.^{11,12}

En phase aiguë, un traitement d'induction par corticostéroïdes est instauré. Ensuite, un traitement d'entretien par azathioprine est débuté pour prévenir la récurrence, avec un sevrage progressif des stéroïdes. Les autres traitements d'entretien de deuxième ligne sont le mycophénolate mofétil, la ciclosporine et le tacrolimus.

La diminution de la cytololyse débute dans les 2 premiers mois, mais la normalisation peut prendre plusieurs mois.¹² En l'absence de traitement, l'HAI évolue vers une fibrose puis

TABLEAU 4 Présentation clinique et diagnostic de la CSP et de la CSA

AAN: anticorps antinucléaires; ALAT: alanine aminotransférase; ASAT: aspartate aminotransférase; CSA: cholangite sclérosante auto-immune; CSP: cholangite sclérosante primitive; GGT: gamma-glutamyltranspeptidase; HAI: hépatite auto-immune; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; pANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles périmucléaires; SMA: anti-muscle lisse.

	Cholangite sclérosante primitive	Cholangite sclérosante auto-immune
Symptômes	Douleurs abdominales, fatigue, ictère, prurit	Perte pondérale, retard de croissance
	Asymptomatique	
Marqueurs biochimiques	Cholestase: augmentation des GGT, hyperbilirubinémie	Cholestase: GGT augmentées dans les stades plus avancés de la CSA
	Perturbation des transaminases (ASAT, ALAT)	Majoration prédominante des transaminases (ASAT, ALAT)
	Positivité variable d'auto-anticorps (AAN, SMA, pANCA, etc.)	Immunoglobulines G augmentées (90%) Auto-anticorps positifs: AAN et/ou SMA (+ pANCA dans 75% des cas)
Diagnostic	Cholangiographie par résonance magnétique (MRCP) Sténose et dilatation des voies biliaires	
	Biopsie hépatique Absence d'hépatite d'interface Atteinte des canaux biliaires visible/non par MRCP («small duct» CSP): <i>fibrose périductale et lésions biliaires fibro-oblitérantes</i>	Biopsie hépatique Hépatite d'interface: <i>infiltrat lympho-plasmocytaire</i> Avec/sans lésions biliaires
Diagnostic différentiel	Exclusion des causes de cholangite sclérosante secondaire (<i>par exemple, immunodéficience, génétique, atresie des voies biliaires, mucoviscidose, etc.</i>)	MRCP: présence (CSA) ou absence (HAI) de sténose/dilatation des voies biliaires
MICI Iléoscopie au diagnostic	70% association	45% association

vers une cirrhose, avec le développement d'une hypertension portale, ou vers une insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique.¹⁰

Cholangite sclérosante

La CSP est une maladie hépatique cholestatique chronique, qui affecte les voies biliaires intra- et extra-hépatiques et évolue vers des sténoses biliaires et une fibrose.^{10,14} Elle survient à tout âge, dont 20% des cas chez l'enfant, avec une incidence de 0,2/100000 chez l'enfant.¹⁴ Les hommes sont plus fréquemment atteints (2/3) et diagnostiqués plus jeunes.⁴

La CSA (ou syndrome de chevauchement CSP-HAI) correspond à la présence concomitante d'une hépatite d'interface et d'une cholangite sclérosante.¹⁴ La CSA est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte¹⁰; elle affecte 35% des enfants avec CSP et 5% des adultes,¹⁴ sans différence de genre.¹⁰

La pathogenèse reste méconnue: facteurs environnementaux et génétiques, dysbiose du microbiote intestinal, barrière intestinale altérée (au vu de l'association avec les maladies inflammatoires de l'intestin), dysimmunité.^{14,15} L'interaction entre la dysbiose intestinale et les acides biliaires serait un élément clé de la pathogenèse. Les cholangiocytes sont exposés par la circulation entérohépatique aux acides biliaires et aux toxines bactériennes du microbiote intestinal, qui pourraient provoquer des lésions hépatobiliaires par une dysrégulation des réponses immunitaires innées et adaptatives.¹⁵ Selon la susceptibilité génétique, les lésions hépatobiliaires guérissent ou persistent, évoluant vers la CSP.

Le diagnostic est explicité dans le **tableau 4**.^{10,14}

Il n'existe à ce jour aucun traitement efficace contre la CSP et son évolution, hormis la transplantation hépatique, avec un risque de récurrence post-transplantation de 20 à 30%. L'acide ursodésoxycholique améliore les paramètres biochimiques de cholestase, sans effet démontré sur l'évolution de la pathologie. Les immunosuppresseurs sont efficaces uni-

quement dans la CSA pour l'hépatite d'interface.^{10,14} Des traitements symptomatiques du prurit et de l'hypertension portale sont utilisés. Le pronostic de la CSA traitée par immunosuppresseurs est meilleur que celui de la CSP, mais inférieur à celui de l'HAI, en raison de la progression des lésions biliaires dans 50% des cas. La survie médiane sans transplantation hépatique est de 21 ans ou plus après le diagnostic de CSP.¹⁴ Les complications sont la cirrhose, l'hypertension portale, l'insuffisance hépatocellulaire, les cholangites bactériennes et les lithiases.¹⁴ Il existe un risque accru de cholangiocarcinome et de cancer colorectal.^{10,14}

Futures perspectives

De nouvelles thérapies sont en cours d'investigation, telles que les agonistes du récepteur farnésioïde X ou les statines dans le traitement de la CSP et certains médicaments immunomodulateurs dans l'HAI.¹⁴ D'autres traitements comme l'antibiothérapie (vancomycine) sont également à l'étude.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'enfant doit être envisagé en cas de symptômes cliniques ou d'examen paracliniques évocateurs. L'utilisation de traitements biologiques personnalisés pourrait améliorer le pronostic.
- La maladie cœliaque peut entraîner des symptômes digestifs, et extradiigestifs, voire être asymptomatique. Le régime sans gluten reste à ce jour la seule option thérapeutique.
- L'hépatite auto-immune et la cholangite sclérosante ont une présentation clinique variable: asymptomatique, perturbation chronique ou répétée des tests hépatiques, insuffisance hépatocellulaire aiguë. Leur prise en charge rapide est essentielle pour prévenir la cirrhose.

1 Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct;112(10):1604-11. DOI: 10.1038/ajg.2017.85.
2 Granot M, Beinvoogl BC, Schvimer M, et al. Clinical characteristics and outcomes of pediatric patients with autoimmune gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Sep;79(3):501-9. DOI: 10.1002/jpn.3.12318.
3 Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1147-59.e4.
4 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the

International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-83.
5 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207.
6 **van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 7;jjaa161.
7. **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-57.

8 *Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):369-86.
9 Catassi C, Verdu EF, Bai CJ, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-26.
10 **Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Paediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):345-60.
11 Mack C, Adams D, Assis D, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver

Diseases. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671-722.
12 *D'Antiga L, et al. Pediatric Hepatology and Liver transplantation. Londres: Springer, 2019.
13 Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7;14(21):3306-12.
14 Bowlus C, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023 Feb 1;77(2):659-702.
15 Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):727-39.

* à lire
** à lire absolutement

Maladies thyroïdiennes auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent

Dre SOPHIE STOPPA-VAUCHER^{a,b} et Dre MIRJAM DIRLEWANGER^c

Rev Med Suisse 2025; 21: 320-5 | DOI: 10.53738/REVMED.2025.21.906.320

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes incluant la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow sont les causes les plus fréquentes de dysfonction thyroïdienne acquise chez l'enfant et l'adolescent. Elles sont diagnostiquées le plus souvent durant la période pubertaire, avec une prédominance féminine. Une prédisposition familiale ainsi que l'association avec d'autres maladies auto-immunes telles que la cœliakie et le diabète de type 1 soulignent des mécanismes génétiques sous-jacents. Cette prédisposition est attribuée au polymorphisme de multiples gènes de susceptibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) et non-HLA, ouvrant le champ au développement de traitements ciblés pouvant potentiellement modifier l'évolution et le pronostic des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Autoimmune thyroid disease in children and adolescents

Autoimmune thyroid diseases, including Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, are the most common causes of acquired thyroid dysfunction in children and adolescents. They are often diagnosed at puberty, with a female predominance. A familial predisposition and associations with other autoimmune diseases such as celiac disease and type 1 diabetes point to underlying genetic mechanisms. This predisposition is attributed to the polymorphism of multiple HLA (Human Leukocyte Antigen) and non-HLA susceptibility genes, opening the field for the development of targeted therapies that can potentially modify the course and prognosis of autoimmune thyroid diseases.

INTRODUCTION

Dans la population pédiatrique, les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) sont les causes les plus communes de dysfonction thyroïdienne. Elles comprennent principalement l'hypothyroïdie auto-immune, ou thyroïdite d'Hashimoto (TH), et l'hyperthyroïdie auto-immune, ou maladie de Basedow (MB). Les mécanismes physiopathologiques impliquent de nombreux facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux.

Un aspect notable de ces maladies est la différence d'incidence, de présentation et d'évolution en fonction du sexe/genre.¹

^aDépartement de pédiatrie, Réseau hospitalier neuchâtelois, 2000 Neuchâtel, ^bUnité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cUnité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Service de développement et de croissance, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
sophie.stoppa@rhne.ch | mirjam.dirlewanger@hug.ch

PRÉVALENCE

Chez l'enfant, la prévalence de la TH est de 1 à 2%, alors que celle de la MB est de 1:10000 à 1:100000.² La différence de genre est manifeste dans les MTAI, avec une prépondérance féminine, mais l'âge moyen lors du diagnostic ne diffère pas entre les sexes. La prévalence des MTAI augmente avec la puberté dans les deux sexes. Dans une cohorte de 382 enfants avec un diagnostic de MTAI, Calcaterra et coll. ont retrouvé que 26% avaient une autre maladie auto-immune associée, avec une prévalence plus élevée chez les garçons.³

De même, les patients avec un diabète de type 1 (DT1) présentent une prévalence de MTAI plus élevée que la population générale. Elle est de l'ordre de 8 à 15% et augmente avec l'âge et la durée du diabète. Dans la population pédiatrique avec un DT1, Jung et coll. ont rapporté une prévalence de 26% d'anticorps thyroïdiens et une forte corrélation entre la présence d'anticorps pancréatiques contre l'insuline et celle d'anticorps thyroïdiens contre l'enzyme thyroperoxydase (TPO), avec un odds ratio de 4,931 (intervalle de confiance à 95%: 1,323-18,381).⁴ L'incidence des MTAI augmente également en présence de certains syndromes génétiques, tels que les syndromes de Down, de Turner, de Klinefelter et de délétion 22q11.⁵

SYNTHÈSE ET FONCTION DES HORMONES THYROÏDIENNES (figure 1)

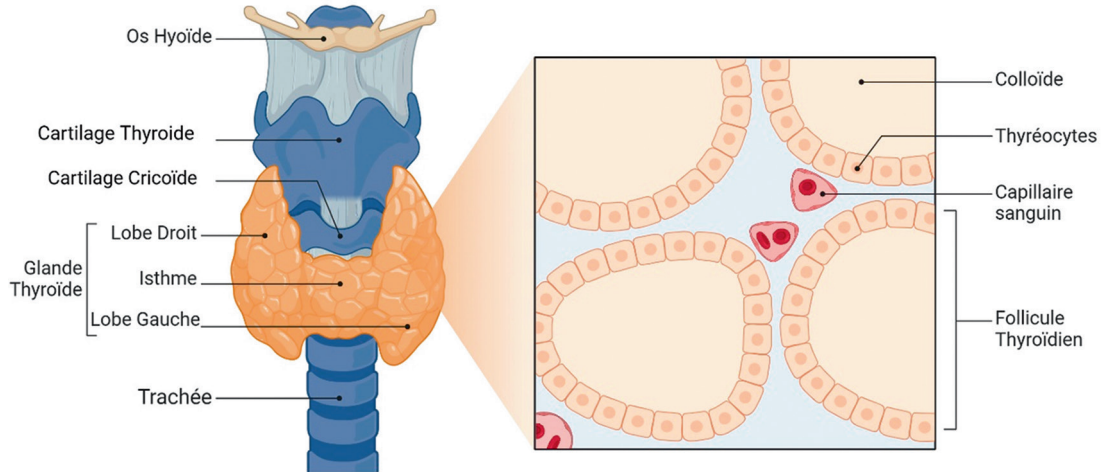
L'axe thyroïdien est sous le contrôle de la thyroïdolibérine (TRH) hypothalamique qui stimule la thyroïdostimuline (TSH) antéhypophysaire. Cette dernière agit au niveau des thyrocytes pour induire la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) triiodothyronine (T₃) et thyroxine (T₄). Les thyrocytes sont organisés en follicules avec, en leur centre, une cavité remplie de colloïde.

Le transporteur de l'iode NIS (symporteur sodium/iodure), une protéine membranaire basale, permet l'internalisation des iodures principalement d'origine nutritionnelle (figure 2). Ceux-ci sont oxydés au niveau apical par l'enzyme TPO.

La thyroglobuline (Tg), synthétisée par les thyrocytes, est stockée au sein du colloïde. L'iodation des résidus tyrosine de la Tg forme la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine, dont le couplage aboutit à la T₃ et à la T₄, qui sont relarguées dans le lit capillaire après endocytose et protéolyse.

Au niveau tissulaire, la T₄ est désiodée en T₃, puis se fixe au récepteur nucléaire et entraîne la transcription de gènes cibles.

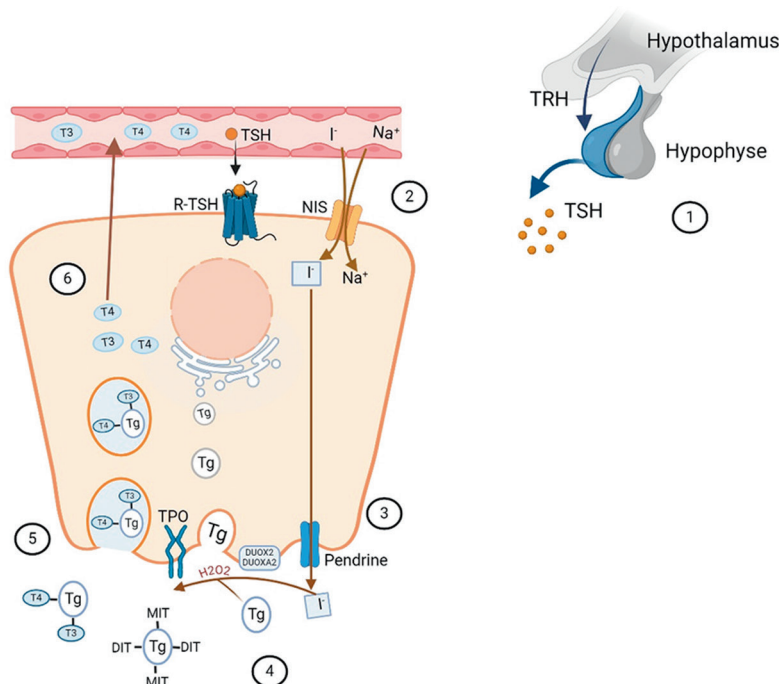
FIG 1 Anatomie de la glande thyroïde



(Created in BioRender. Stoppa-Vaucher, S. (2024) <https://BioRender.com/h03z605>).

FIG 2 Axe thyroïdote et synthèse des hormones thyroïdiennes

1. L'axe thyroïdote est sous le contrôle de la TRH qui stimule la TSH à l'étage hypophysaire pour induire la synthèse des HT au niveau des thyrocytes. 2. Le transporteur NIS, régulé par la TSH et le statut en iode, pompe les iodures I⁻ du compartiment vasculaire provenant de l'alimentation. 3. Les iodures traversent la membrane apicale grâce à la pendrine, une protéine transmembranaire. 4. La TPO oxyde les iodures grâce à la production endogène d'H₂O₂ par le complexe DUOX2/DUOXA2. L'iodation des résidus de la Tg est médiée par la TPO pour former la MIT et la DIT. 5. Le couplage d'une MIT et d'une DIT forme la T₃ (MIT+DIT), alors que deux DIT forment la T₄ (DIT+DIT). La T₄ et la T₃ liées à la Tg sont stockées dans le colloïde. 6. La sécrétion des HT se fait après endocytose et protéolyse de leur liaison avec la Tg. Les hormones périphériques circulantes T₃ et T₄ se fixent principalement aux protéines de liaison TBG et albumine/pré-albumine. Dans la TH, les AAC sont dirigés contre la TPO et/ou contre la Tg, induisant une réaction immunitaire qui aboutit à la destruction des thyrocytes. Dans la MB, les AAC sont dirigés contre le R-TSH, stimulant la production d'HT. DIT: diiodotyrosine; DUOX2/DUOXA2: Dual Oxidase/Dual Oxidase Maturation Factor 2; HT: hormones thyroïdiennes; MB: maladie de Basedow; MIT: monoiodotyrosine; MTAI: maladies thyroïdiennes auto-immunes; NIS: symporteur sodium/iodure; R-TSH: récepteur de la TSH; T₃: triiodothyronine; T₄: thyroxine; TBG: Thyroid Binding Globulin; Tg: thyroglobuline; TH: thyroïdite d'Hashimoto; TPO: thyroperoxydase; TRH: thyrolibérine; TSH: thyroïdostimuline.



(Created in BioRender. Stoppa-Vaucher, S. (2024) <https://BioRender.com/z67s419>).

Les HT sont essentielles au bon développement et à la différenciation du cerveau pendant la croissance fœtale et la petite enfance. Les HT maternelles traversent le placenta et jouent un rôle crucial jusqu'à ce que le fœtus produise ses propres HT dès le 2^e trimestre. Les dysfonctions thyroïdiennes maternelles ont un impact sur le développement neurocognitif de l'enfant.

PATHOGENÈSE, PRÉDISPOSITION ET AUTO-IMMUNITÉ

Les MTAI sont caractérisées par un déficit de l'immunorégulation cellulaire, entraînant une infiltration lymphocytaire pouvant mener à un dommage des cellules folliculaires médié par les lymphocytes T et les cytokines, et finalement à l'apoptose.

L'immunité humorale, quant à elle, contribue à la sécrétion d'auto-anticorps (AAC) dirigés contre des antigènes thyroïdiens, comme la Tg, la TPO, le récepteur de la TSH (R-TSH), le transporteur NIS et la protéine pendrine.

Le rôle de ces AAC dans la survenue des lésions cellulaires reste à préciser. Les AAC contre la Tg ou la TPO, par exemple, n'affectent pas per se le fœtus ou le nouveau-né lorsqu'ils sont transmis par la mère. Les AAC anti R-TSH activateurs ou inhibiteurs traversent le placenta et peuvent, quant à eux, induire une dysthyroïdie transitoire du nouveau-né. Enfin, le degré d'iodation de la Tg semble également contribuer à son immunogénicité et pourrait prédisposer aux MTAI.

L'anamnèse familiale pour une maladie auto-immune est positive dans près de 50% des cas dans les deux sexes, et la prédisposition génétique expliquerait environ 70% du risque de développer une MTAI.³

La plupart des gènes de susceptibilité (**tableau 1**) identifiés dans les MTAI sont impliqués dans la tolérance immune, la présentation des antigènes et l'activation lymphocytaire. Le rôle des haplotypes HLA (Human Leukocyte Antigen) DQ2, DQ5 et DR3 dans le chevauchement de plusieurs maladies auto-immunes est clairement soutenu par le fait qu'ils sont plus fréquemment retrouvés dans plusieurs de ces maladies, dont les MTAI.⁶

L'une des composantes clés liant la génétique à l'immunité est le genre. Des loci (*GRIN3A*, *DLL1*) ont récemment été identifiés et significativement associés à l'auto-immunité thyroïdienne chez la femme.⁷

Des déclencheurs environnementaux comme le stress, le tabac, les infections, les médicaments (par exemple, lithium ou amiodarone), ainsi que l'impact de l'alimentation (déficit/excès en iode, déficit en sélénium ou déficit en vitamine D) et des stéroïdes sexuels sont déjà bien connus.

Le microbiote intestinal influence la captation de l'iode nutritionnel, alors que certains minéraux comme le sélénium, le fer et le zinc semblent influencer l'interaction entre le microbiote et l'hôte, même si aucune composition spécifique du microbiote n'a pu être associée aux maladies thyroïdiennes jusqu'ici.⁸

TABLEAU 1 Gènes de susceptibilité HLA et non-HLA impliqués dans les MTAI

Gènes immunorégulateurs: *HLA*; *CTLA-4*; *PTPN-22*; *CD40*; gènes spécifiques de la thyroïde: *TG*; *R-TSH*.

CD40: Cluster of Differentiation 40; *CTLA-4*: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4; DT1: diabète de type 1; *HLA*: Human Leukocyte Antigen; MB: maladie de Basedow; MTAI: maladies thyroïdiennes auto-immunes; *PTPN-22*: Protein Tyrosine Phosphatase-22; R-TSH: récepteur de la TSH; TSH: thyroïdostimuline.

Gènes	Fonction
HLA	<ul style="list-style-type: none"> • HLA classe 1 (A, B, C) • HLA classe 2 (DP, DQ, DR) • Présentation/reconnaissance antigénique: antigènes intra ou extracellulaires présentés par les molécules HLA aux lymphocytes T CD8+/CD4+ • Haplotypes HLA classe 2 DQ2, DQ5, DR3 associés aux MTAI • Haplotypes HLA classe 2 DR3 et DR4-DQ8 conférant un plus haut risque de DT1
CTLA-4	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines • Régule l'activation des lymphocytes T • Polymorphismes associés aux MTAI
PTPN-22	<ul style="list-style-type: none"> • Régule l'activation des lymphocytes T • Polymorphismes associés aux MTAI
CD40	<ul style="list-style-type: none"> • Régule l'activation de la réponse immunitaire • Polymorphismes associés à la MB
TG	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine de stockage • Antigène thyroïdien présenté aux lymphocytes T • Polymorphismes associés à la MB
R-TSH	<ul style="list-style-type: none"> • Récepteur de la TSH • Expression dans le thymus, régule la tolérance immune • Polymorphismes associés à la MB

HYPOTHYROÏDIE AUTO-IMMUNE/THYROÏDITE D'HASHIMOTO (tableau 2)

L'hypothyroïdie primaire est définie par une TSH élevée associée à une T4 abaissée. La TH est la principale étiologie de l'hypothyroïdie acquise dans la population pédiatrique.⁹

La TH, également appelée thyroïdite lymphocytaire chronique, se caractérise par un infiltrat de cellules T helper menant à la destruction des thyrocytes par apoptose. Cliniquement, elle peut se présenter sous deux formes: atrophique ou goitreuse. La découverte d'un goitre est le mode de présentation le plus fréquent. Les symptômes sont souvent peu spécifiques, incluant la fatigue, la constipation, l'intolérance au froid et les irrégularités menstruelles.

Une hypothyroïdie doit être évoquée devant un ralentissement de la vitesse de croissance, alors qu'elle est rarement la cause d'une obésité.² Selon la sévérité, la taille adulte peut être compromise et il est commun de retrouver un retard pubertaire et de l'âge osseux.

L'examen clinique révèle un goitre diffus de consistance ferme, parfois bosselé, une bradycardie, une peau sèche et, plus rarement, un myxoedème du visage et des extrémités.

La présence d'AAC anti-Tg et anti-TPO, plus spécifiques, pose le diagnostic de TH. L'échographie peut préciser la taille de la glande et les modifications structurelles secondaires à

TABLEAU 2 Thyroïdite de Hashimoto

^aLa FSH et la TSH possédant une similarité structurelle, une TSH élevée stimule le récepteur de la FSH au niveau gonadique.

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4; DT1: diabète de type 1; FSH: folliculostimuline; HLA: Human Leukocyte Antigen; PTPN-22: Protein Tyrosine Phosphatase-22; T4: thyroxine; Tg: thyroglobuline; TPO: thyroperoxydase; TSH: thyroestimuline.

Prévalence globale, ratio entre les sexes

- 1-2:100
- 3 fois plus élevée chez les filles que chez les garçons
- Rare avant 4 ans
- Diagnostic en début de puberté

Anamnèse familiale positive

- 23-46%

Facteurs de risque génétique

- Gènes impliqués dans la régulation immunitaire (par exemple, HLA, CTLA-4 et PTPN-22)
- Haplotypes HLA DR3

Maladies auto-immunes associées

- Coeliakie > DT1, vitiligo, alopecie, gastrite atrophique, arthrite rhumatoïde et maladie d'Addison

Autoanticorps

- Anti-TPO et anti-Tg

Symptômes et signes

- Goitre, fatigue, constipation, intolérance au froid, irrégularités menstruelles, ralentissement de la vitesse de croissance, retard pubertaire et réflexes ostéotendineux ralentis
- Cas sévères: myxoedème et puberté précoce^a

Examens complémentaires

- TSH élevée, T4 libre diminuée
- Échographie doppler: thyroïde agrandie, hypoéchogène, hétérogène, parfois aspect de pseudo-nodule

Traitement

- Lévothyroxine, à jeun, de préférence le matin, 15-30 minutes avant le repas
 - 4-6 µg/kg/jour pour les patients de 1 à 3 ans
 - 3-5 µg/kg/jour pour les patients de 3 à 10 ans
 - 2-4 µg/kg/jour pour les patients de 10 à 16 ans
 - 1,6 µg/kg/jour pour les patients de > 16 ans

l'inflammation. Elle doit être effectuée lorsqu'un nodule est suspecté à la palpation. En cas d'hypothyroïdie, une substitution par lévothyroxine doit être débutée sans délai. Le dosage dépend de l'âge et du poids. Les comprimés sont donnés de préférence le matin 15 à 30 minutes avant de manger et ne doivent pas être pris en même temps qu'une substitution martiale ou calcique. Les aliments à base de soja interfèrent avec l'absorption de la lévothyroxine. Le dosage de la TSH et de la T4 libre sera effectué après 6 à 8 semaines, puis tous les 3 à 6 mois.² Le but du traitement est de maintenir l'euthyroïdie afin de permettre une croissance et un développement normaux.

En cas d'hypothyroïdie subclinique ou d'hyperthyrotropinémie, définie par une TSH légèrement élevée (toutefois < 10 mU/l) et une T4 libre normale, l'introduction d'une substitution en lévothyroxine reste débattue. Il est proposé de traiter uniquement les enfants et adolescents présentant un goitre et des symptômes/signes d'hypothyroïdie.

La TH prédispose aux maladies nodulaires de la thyroïde. La détection d'un cancer thyroïdien, souvent de petite taille à l'âge pédiatrique, peut être rendue difficile lors de la palpation d'une glande dont la consistance est altérée.¹⁰

HYPERTHYROÏDIE AUTO-IMMUNE/MALADIE DE BASEDOW (tableau 3)

La MB se caractérise par une infiltration lymphocytaire, avec perte concomitante de la tolérance à des antigènes thyroïdiens comme le R-TSH et production d'AAC anti R-TSH. La pathogenèse repose sur une stimulation excessive du R-TSH par des AAC anti-R-TSH stimulants. Des AAC anti-R-TSH neutres ou inhibiteurs peuvent également être produits. La variation de leur taux et de leur affinité pour le R-TSH peut mener à des fluctuations importantes des taux de T₃/T₄.

L'hyperthyroïdie est caractérisée par une surproduction de T₃ et T₄ avec un ratio augmenté T₃:T₄ et une TSH supprimée. Une phase d'hyperthyroïdie peut également être observée dans la phase initiale de la TH, due à la destruction des thyrocytes et à un relargage de T₃ et T₄ (hashitoxicose).

TABLEAU 3 Maladie de Basedow

CD40: Cluster of Differentiation 40; CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4; DT1: diabète de type 1; HLA: Human Leukocyte Antigen; MB: maladie de Basedow; PTPN-22: Protein Tyrosine Phosphatase-22; R-TSH: récepteur de la TSH; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; Tg: thyroglobuline; TPO: thyroperoxydase; TSH: thyroestimuline.

Prévalence globale, ratio entre les sexes

- 1:100 000 à 1:10 000
- Incidence mondiale de la MB à un âge pédiatrique en augmentation
- 3-4 fois plus élevée chez les filles que chez les garçons
- Diagnostic en fin de puberté

Anamnèse familiale positive

- > 40-50%

Facteurs de risque génétiques

- Gènes impliqués dans la régulation immunitaire (par exemple, HLA, CTLA-4, PTPN-22 et CD40)
- Haplotypes HLA DQB1-02, DQA1-05, DRB1-03
- Gènes thyroïdiens (par exemple, R-TSH et Tg)

Maladies auto-immunes associées

- Coeliakie, DT1, vitiligo, alopecie, gastrite atrophique, arthrite rhumatoïde et maladie d'Addison

Autoanticorps

- Anti-R-TSH
- Anti-TPO, anti-Tg concomitants possibles

Symptômes et signes

- Goitre, diarrhées, perte de poids, transpiration, palpitations, tremblements, irritabilité, trouble de l'humeur, trouble du sommeil, déficit d'attention et de concentration, anxiété et accélération de la croissance et de la maturation osseuse
- Orbitopathie rare et modérée

Examens complémentaires

- TSH supprimée. T4 libre et T3 libre augmentées. T3 libre > T4 libre
- Échographie doppler: thyroïde agrandie, parfois hyperéchogène, hétérogène et hypervascularisée
- Scintigraphie (Iode¹²³ ou Technetium^{99m}) complétant parfois le diagnostic

Traitement

Antithyroïdien de synthèse:

- Option préférée: carbimazole 0,25-0,75 mg/kg/jour à l'initiation, puis titration selon réponse
- Traitement «Block + Replace» possible: carbimazole et lévothyroxine
- Traitement définitif: curiethérapie I¹³¹/thyroïdectomie

Effets indésirables du carbimazole

- Rash cutané < 20%, bonne réponse aux antihistaminiques
- Arthralgies 10-20%
- Atteinte médullaire, agranulocytose < 1%
- Toxicité hépatique < 1%

TABLEAU 4

Traitement définitif de la maladie de Basedow

Ablation par radiothérapie au I^{131}	Thyroïdectomie totale
<ul style="list-style-type: none"> • > 10 ans • Goitre modeste • Pas de nodules • Pas d'examen histopathologique • Pas d'orbitopathie ou orbitopathie minimale • Pas de cicatrice • Pas de chirurgical avec un haut volume d'interventions • Choix de la famille/du patient • Risque au long cours des radiations ionisantes dont un risque théorique de néoplasies et éviter une grossesse < 6 mois après une radiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • < 10 ans • Goitre important x 3-4 • Présence de nodules • Examen histopathologique possible • Orbitopathie active • Présence de cicatrice • Accès à un chirurgical avec un haut volume d'interventions • Choix de la famille/du patient • Hypothyroïdie définitive • Risque transitoire ou permanent d'hypocalcémie • Risque d'atteinte du nerf laryngé récurrent

(D'après réf. 2,11,16).

Les retards de diagnostic sont fréquents, car certains symptômes sont pris pour de l'anxiété, un déficit d'attention, une intolérance à l'effort, etc.

L'examen clinique révèle une agitation, un tremblement et, parfois, un goitre avec un souffle à l'auscultation. L'orbitopathie de Basedow est rare chez l'enfant.

Une accélération de la croissance staturale et de la maturation osseuse peut être notée.

Le traitement consiste en un antithyroïdien de synthèse (ATS) approuvé chez l'enfant, le carbimazole, sachant que le propylthiouracile n'est pas indiqué en raison du risque accru d'hépatite fulminante. Un traitement adjuvant par bêtabloquant sélectif est parfois nécessaire pour contrôler la symptomatologie au début de la prise en charge. Une autre stratégie avec un traitement de type «Block and Replace» est possible.

La plupart des effets indésirables surviennent dans les 3 à 6 premiers mois de traitement et sont dose-dépendants. Dans moins de 1% des cas, une atteinte médullaire et une toxicité hépatique peuvent survenir, et tout patient sous carbimazole avec de la fièvre et un mal de gorge doit bénéficier d'un bilan.¹¹

Seuls 35 à 40% des cas de MB à début pédiatrique obtiennent une rémission, qui se définit par l'absence de récurrence pendant plus de 12 mois après l'arrêt de l'ATS. Les facteurs de risque de rechute sont le jeune âge, le sexe masculin, une ethnicité non caucasienne, l'absence d'autres maladies auto-immunes, un goitre important, des taux élevés de T₃/T₄ et d'AAC anti-R-TSH au moment du diagnostic, un traitement de courte durée (< 3 ans) et certains polymorphismes HLA et PTPN-22.¹¹

Un traitement définitif peut être proposé, consistant en une ablation par curiethérapie (I^{131}) ou par thyroïdectomie totale, si le patient présente des effets indésirables aux ATS ou s'il n'obtient pas de rémission (tableau 4).¹²

Une étude récente a montré une probabilité de rémission plus élevée chez des enfants avec MB traités par anti-CD20 (rituximab) par rapport à ceux traités par un ATS seul.¹³

Des scores de prédiction comme le «GREAT+» (Grave's Recurrent Events After Therapy), corrélant le phénotype clinique (âge, AAC anti-R-TSH, taille du goitre) avec des variantes génétiques (HLA DQA1-05, DQB1-02, DRB1-03/PTPN-22 (rs2476601)), permettent de préciser l'évolution de la maladie.¹⁴

Faustino et coll. ont montré qu'inclure les polymorphismes du gène CD40 permettra d'affiner encore davantage la prédiction de la réponse clinique aux nouveaux traitements, comme les anticorps monoclonaux anti-CD40.¹⁵

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes comme les MTAI progressent chez l'enfant et il convient de continuer à explorer les mécanismes complexes qui interagissent entre le système immunitaire, l'environnement et le sexe/genre.

Le clinicien a un rôle important à jouer en adoptant une approche holistique qui considère les besoins spécifiques de l'enfant et les perspectives de rémission.

L'implémentation future de thérapies plus ciblées nécessite des études plus vastes pour explorer l'influence des variants génétiques sur les différents phénotypes et les réponses aux traitements aussi bien conventionnels qu'immunomodulateurs.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) sont à rechercher en cas de goitre, de déficits de la concentration, de fatigue, d'altération de la croissance staturo-pondérale, d'agitation et de tremblement. Chez l'enfant, les MTAI se distinguent par leur possible impact direct sur la croissance et les compétences scolaires, l'objectif premier étant d'éviter ces situations et d'atteindre rapidement une situation d'euthyroïdie.
- Les MTAI peuvent s'inscrire dans le cadre d'une poly-immunité et nécessitent de rechercher d'autres pathologies associées, en particulier la cœliakie et le diabète de type 1.
- La perspective du développement de scores prédictifs intégrant la clinique et la prédisposition génétique revêt une importance particulière pour identifier précocement les enfants à risque, ouvrant le champ à des traitements ciblés pouvant modifier l'évolution et le pronostic de la maladie.

- 1 Castello R, Caputo M. Thyroid diseases and gender. *Ital J Gender-Specific Med.* 2019;5(3):136-41.
- 2 **Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr.* 2016 Oct 1;170(10):1008-19.
- 3 Calcaterra V, Nappi RE, Regalbuto C, et al. Gender Differences at the Onset of Autoimmune Thyroid Diseases in Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Apr 17;11:229.
- 4 Jung ES, Han DK, Yang EM, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Jun;19(2):76-9.
- 5 Casto C, Pepe G, Li Pomi A, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel).* 2021 Feb 4;12(2):222.
- 6 Zakharova MY, Belyanina TA, Sokolov AV, Kiselev IS, Mamedov AE. The Contribution of Major Histocompatibility Complex Class II Genes to an Association with Autoimmune Diseases. *Acta Naturae.* 2019 Oct-Dec;11(4):4-12.
- 7 Matana A, Popović M, Boutin T, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel gender specific loci associated with thyroid antibodies level in Croatians. *Genomics.* 2019 Jul;111(4):737-43.
- 8 Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Aug;30(8):479-90.
- 9 *Bhattacharyya SS, Singh A. Acquired Hypothyroidism in Children. *Indian J Pediatr.* 2023 Oct;90(10):1025-9.
- 10 Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 Jun;162(6):526-31.
- 11 **Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210073.
- 12 *Lane LC, Wood CL, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child.* 2023 Apr;108(4):276-81.
- 13 Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant Rituximab – Exploratory Trial in Young People With Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):743-54.
- 14 Grixti L, Lane LC, Pearce SH. The genetics of Graves' disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024 Feb;25(1):203-14.
- 15 Faustino LC, Kahaly GJ, Frommer L, et al. Precision Medicine in Graves' Disease: CD40 Gene Variants Predict Clinical Response to an Anti-CD40 Monoclonal Antibody. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 4;12:691781.
- 16 Léger J, Oliver I, Rodrigue D, Lambert AS, Coutant R. Graves' disease in children. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Dec;79(6):647-55. DOI: 10.1016/j.ando.2018.08.001.

* à lire

** à lire absolument

Nouvelles courbes de croissance pour la Suisse à partir de 2025

Lors du FOMF Update Refresher Pédiatrie, le 28 octobre 2024, Prof. Urs Eiholzer, du Centre d'endocrinologie pédiatrique de Zurich (PEZZ), a expliqué en quoi les nouvelles courbes de croissance suisses diffèrent des courbes de l'OMS.



Prof. Urs Eiholzer,
Centre d'endocrinologie
pédiatrique de Zurich
PEZZ

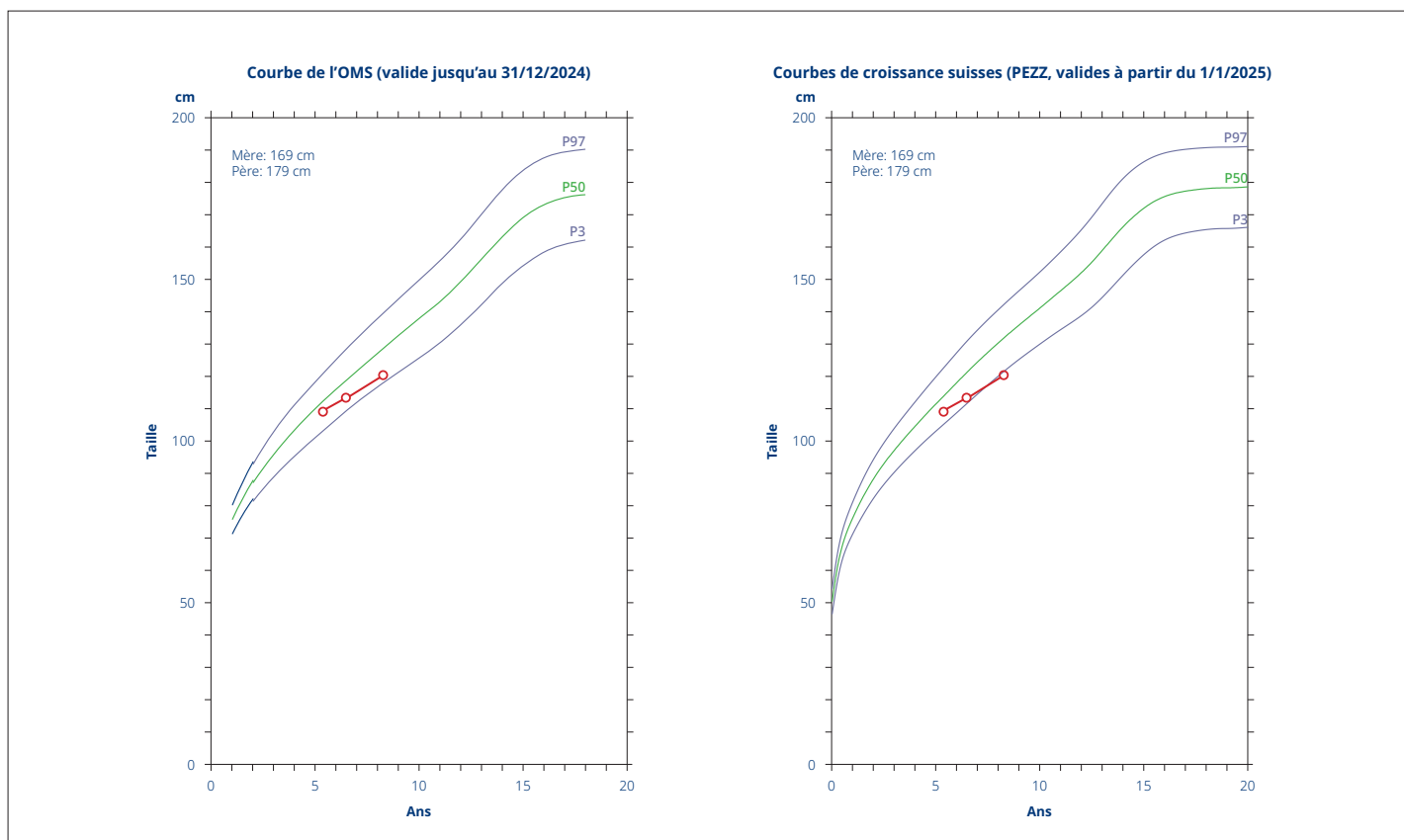
Au début de son exposé, Prof. Urs Eiholzer a expliqué que les courbes de croissance sont des valeurs de norme qui doivent être obtenues dans la population à laquelle elles s'appliquent. Dans la pratique pédiatrique, les courbes de croissance ont une grande importance. Les courbes de l'OMS sont en vigueur en Suisse depuis 2011, mais elles ne reflètent pas correctement la réalité du pays. Prof. Urs Eiholzer a publié en 2019 de nouvelles courbes de croissance pour la Suisse, qu'il a calculées avec quatre collaborateurs du Centre d'endocri-

nologie pédiatrique de Zurich (PEZZ) à l'aide de données de mesure actuelles d'enfants âgés de 0 à 20 ans en Suisse.

L'importance du 3^e percentile dans la pratique

Pour montrer l'importance des courbes de croissance dans la pratique, Prof. Urs Eiholzer a présenté le cas d'un enfant que ses parents avaient emmené consulter parce qu'ils avaient observé un aplatissement de sa courbe de croissance. Selon la courbe de l'OMS, l'enfant a grandi juste au-dessus du 3^e percentile. Dans les nouvelles courbes de croissance suisses du PEZZ, qui seront en vigueur à partir de 2025, il s'est toutefois avéré que la taille du garçon de huit ans était passée en dessous du 3^e percentile. Selon Prof. Urs Eiholzer, «l'expérience montre que le 3^e percentile est utilisé comme «red flag» dans les cabinets médicaux.» Si la croissance d'un enfant tombe en dessous du 3^e percentile, il est nécessaire de déterminer pourquoi.

Plus les valeurs de norme sont précises, plus la distinction entre «normalité» et «anomalie» est sûre. Si la croissance du garçon avait été évaluée selon la courbe de l'OMS, ce n'est que deux ans plus tard qu'il aurait glissé sous le 3^e percentile et que sa taille aurait été jugée comme étant «anormale».



Lors du FOMF Update Refresher Pédiatrie, le 28 octobre 2024, Prof. Urs Eiholzer, du Centre d'endocrinologie pédiatrique de Zurich (PEZZ), a expliqué en quoi les nouvelles courbes de croissance suisses diffèrent des courbes de l'OMS.

Pendant cette période, il aurait grandi de 3.8 cm par an au lieu de 6 cm et aurait perdu au total 4.4 cm de sa taille finale. Les caractéristiques génétiques du garçon permettant de s'attendre à ce qu'il atteigne tôt la puberté (à 11.4 ans), il n'aurait pas eu le temps de rattraper ce retard et sa taille finale serait restée inférieure à la taille génétique cible. L'évaluation de la taille à l'aide des nouvelles courbes de croissance suisses a permis de diagnostiquer rapidement une maladie cœliaque et le garçon a ensuite adopté une alimentation sans gluten. Il a atteint une taille finale de 1.85 mètre.

Références de croissance en Suisse

Les courbes de croissance d'Andrea Prader, basées sur les données de la 1^{re} étude longitudinale zurichoise, étaient utilisées en Suisse depuis 1970 environ. Ces courbes avaient été établies sur la base de la mesure à intervalles de six mois d'un total de 274 sujets nés entre 1954 et 1956.

La Société suisse de pédiatrie a décidé de remplacer les courbes de Prader par les courbes de l'OMS à partir de 2011. Pour les courbes de croissance des enfants âgés de 0 à 5 ans, les données de mesure de 7 551 enfants nés entre 1992 et 2003 au Brésil, au Ghana, en Inde, à Oman, en Norvège et aux États-Unis ont été analysées. Prof. Urs Eiholzer fait observer que la courbe de croissance pour ce groupe d'âge est similaire dans le monde entier, pour des raisons qui ne sont pas très claires.

Pour les courbes des enfants et des adolescents âgés de 6 à 18 ans, les données de mesure de 7 119 Américaines et Américains de race blanche, de race noire ou d'origine hispanique ou asiatique, nés entre 1949 et 1968, ont été utilisées. Les courbes de croissance de l'OMS ont été présentées comme les données les plus modernes. En 2011 déjà, Prof. Urs Eiholzer était convaincu que les courbes de Prader reflétaient mieux la croissance des enfants en Suisse. Ces courbes sont encore utilisées aujourd'hui en Allemagne dans certaines cliniques. La raison pour laquelle la Société suisse de pédiatrie a opté pour ces courbes obsolètes reste à ce jour une énigme pour l'endocrinologue pédiatrique. L'adoption des courbes allemandes et autrichiennes n'était pas non plus une option à l'époque pour l'association, même s'il s'avère aujourd'hui que ces courbes correspondent en grande partie aux nouvelles courbes de croissance suisses. En 2019, l'année où Prof. Urs Eiholzer a publié les nouvelles courbes de croissance suisses, la Suisse était l'un des rares pays d'Europe à encore utiliser les courbes de l'OMS. La plupart des pays européens disposent aujourd'hui de courbes de croissance nationales.

Comment la Suisse en est arrivée à établir ses propres courbes de croissance

En 2016, Oskar Jenni, pédiatre du développement à l'hôpital pour enfants de Zurich, a déclaré dans une interview au quotidien NZZ am Sonntag qu'une nouvelle étude sur la croissance serait très souhaitable, mais qu'elle serait compliquée et entraînerait des coûts élevés. Prof. Urs Eiholzer a été incité par cette déclaration à réaliser une étude. Entre 2017 et 2019, le PEZZ a collecté des données de mesure auprès d'un total de 30 100 garçons et filles. À cet effet, le personnel du PEZZ a collaboré avec 61 cabinets de pédiatrie. Ceux-ci ont fourni les données de mesure de 13 400 enfants. Afin de recueillir des données sur les enfants et les adolescents plus âgés, le PEZZ a effectué des mesures dans des écoles secondaires ou professionnelles ainsi que dans des gymnases (n=4 700).

En outre, les données de 3 000 naissances (Office fédéral de la statistique) et de 6 800 enfants mesurés par le service médical scolaire ont été intégrées à l'étude. Qui plus est, le PEZZ a pris en compte les données de mesure de 2 300 recrues pour l'étude afin de calculer les courbes de croissance jusqu'à l'âge de 20 ans.

L'essentiel en bref

- En Suisse, les enfants au 50^e percentile sont jusqu'à 3.5 cm plus grands par rapport à la courbe de l'OMS.
- À partir de 5 ans, le 3^e percentile des enfants en Suisse se situe jusqu'à 4 cm au-dessus de la courbe de l'OMS.
- Pour les enfants dont la croissance est inférieure au 3^e percentile, il est nécessaire d'en déterminer la cause.

Les résultats de l'étude ont été publiés par le PEZZ dans la revue spécialisée *Annals of Human Biology*¹, dans *BMC Public Health*² et dans *Atlas Wachstum*³. Dans *Atlas Wachstum*, Prof. Urs Eiholzer a comparé les données collectées en Suisse avec celles des pays d'origine des enfants issus de l'immigration. Fait intéressant, la croissance et le poids de ces enfants ont suivi les courbes de croissance de leur pays d'origine.

Les principales conclusions concernant la croissance longitudinale

Prof. Urs Eiholzer a comparé les courbes de croissance du PEZZ avec celles de Prader, vieilles de plus de 50 ans, et a constaté que la croissance au cours des cinq premières années ainsi que la taille à l'âge adulte sont en grande partie identiques. Chez les enfants d'aujourd'hui, on observe toutefois un pic de croissance pubertaire plus précoce.

Si l'on compare les courbes du PEZZ avec celles de l'OMS, on remarque qu'en Suisse, les enfants mesurent jusqu'à 3.5 cm de plus au 50^e percentile à partir de l'âge de 2 ans. À partir de 5 ans, le 3^e percentile des enfants actuels se situe jusqu'à 4 cm au-dessus de la courbe de l'OMS. Selon Prof. Urs Eiholzer, «il y a donc beaucoup plus d'enfants en dessous du 3^e percentile que ce que l'on pourrait penser sur la base des courbes de l'OMS.» De plus, les nouvelles courbes de croissance suisses sont en grande partie identiques à celles de l'Allemagne, de l'Autriche et de la partie septentrionale de l'Italie.

Prochaines étapes

À la demande de la pédiatrie suisse (Société Suisse de Pédiatrie), le PEZZ prendra également en compte les données de mesure de 10 000 enfants de Suisse romande et du Tessin. Prof. Urs Eiholzer part du principe que ces données ne modifieront pas les nouvelles courbes de croissance. Pédiatrie suisse a signé un accord avec le PEZZ et reconnaît les courbes du PEZZ comme les nouvelles courbes de croissance pour la Suisse. L'association professionnelle distribuera les courbes aux cabinets de pédiatrie en 2025.

Auteure: Susanna Steimer Miller

1. Eiholzer et al. Contemporary height, weight and body mass index references for children aged 0 to adulthood in Switzerland compared to the Prader reference, WHO and neighbouring countries. *Annals of Human Biology*, 1.11.2019.
2. The increase in child obesity in Switzerland is mainly due to migration from Southern Europe – a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021.
3. *Atlas Wachstum – Anthropometrische Referenzdaten für Kinder in der Schweiz*; PEZZ-Verlag ISBN 978-3-033-07993-9, 2020.

Les références sont disponibles sur demande.

Avec l'aimable soutien de Novo Nordisk Pharma AG – The Circle 32/38 – 8058 Zurich

Quoi de neuf dans les maladies rhumatologiques pédiatriques?

Dre MANEL MEJBRI^a, Dre AIKATERINI KORYLLOU^b et Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^a

Rev Med Suisse 2025; 21: 328-32 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.906.328

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et le lupus érythémateux systémique (LES) sont des maladies rhumatologiques pédiatriques complexes avec une composante génétique significative. Ces affections englobent divers sous-types, chacun présentant des défis diagnostiques et thérapeutiques uniques. Les avancées récentes en biothérapie et en génétique ont révolutionné la prise en charge de ces maladies, permettant des traitements plus ciblés et efficaces. Cet article explore les différents aspects de l'AJI et du LES, ainsi que les vascularites systémiques pédiatriques et quelques déficits immunitaires associés à une dysimmunité, en mettant l'accent sur les progrès récents dans la compréhension et le traitement de ces maladies.

What is new in pediatric rheumatological diseases?

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE) are complex pediatric rheumatologic diseases with a significant genetic component. These conditions include various subtypes, each of which presents unique diagnostic and therapeutic challenges. Recent advances in biotherapy and genetics have revolutionized the management of these diseases, allowing for more targeted and effective treatments. This article explores the different aspects of JIA and SLE, as well as pediatric systemic vasculitis and certain immune deficiencies associated with dysimmunity, and highlights recent progress in the understanding and treatment of these diseases.

INTRODUCTION

Les maladies rhumatologiques pédiatriques constituent un ensemble de pathologies complexes et variées, marquées par une inflammation chronique pouvant entraîner des séquelles importantes si elles ne sont pas prises en charge de manière adéquate. Parmi ces affections, on peut citer l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), le lupus érythémateux systémique (LES) de l'enfant ou encore les vascularites pédiatriques. Les récentes avancées en génétique et en biothérapie ont révolutionné la compréhension et la prise en charge de ces pathologies, permettant de mieux cibler les mécanismes sous-jacents et d'offrir des traitements plus personnalisés. Cet article se propose de fournir une vue d'ensemble de ces trois pathologies, avec les données épidémiologiques, les critères diagnostiques, ainsi que les avancées thérapeutiques, dans la perspective d'améliorer les soins et la qualité de vie des patients.

^aUnité d'immunologie-vaccinologie-rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bUnité romande d'immuno-allergologie et rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Département de la femme-mère-enfant/Centre hospitalier universitaire vaudois et Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
manel.mejbri@hug.ch | aikaterini.koryllou@chuv.ch | geraldine.blanchardrohner@hug.ch

ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE

L'AJI englobe un groupe de maladies hétérogènes qui ont en commun la présence d'une atteinte articulaire inflammatoire chronique évoluant depuis plus de 6 semaines au niveau d'au moins une articulation, débutant avant l'âge de 16 ans et sans cause identifiable.¹

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 2 millions d'enfants et de jeunes adultes souffrent d'une AJI.² L'incidence de l'AJI varie considérablement selon les régions et les groupes ethniques, avec une incidence estimée de 1,6 à 23 pour 100 000 enfants et une prévalence estimée de 3,8 à 400 pour 100 000 personnes.³ Cela en fait l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les jeunes, bien qu'elle soit relativement rare dans l'ensemble.

Selon la classification de l'International League of Associations of Rheumatology,⁴ l'AJI se divise en plusieurs sous-types, chacun ayant des caractéristiques et des fréquences spécifiques (tableau 1).

Forme oligoarticulaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente, représentant environ 50% des cas d'AJI. Elle touche principalement les filles de moins de 5 ans et se caractérise par l'atteinte d'une à quatre articulations, souvent les genoux et les chevilles. Elle a généralement un bon pronostic. Les enfants atteints d'AJI oligoarticulaire peuvent présenter des anticorps antinucléaires (AAN) positifs, ce qui augmente le risque de développer une uvéite antérieure chronique.⁵ L'atteinte oculaire peut précéder l'atteinte articulaire ou survenir au cours des 5 à 7 premières années suivant le début de l'arthrite. Elle est souvent asymptomatique (œil blanc) et peut être uni- ou bilatérale. Au vu de la discordance entre l'évolution articulaire et ophtalmologique, un examen ophtalmologique doit impérativement être répété régulièrement, notamment tous les 3 mois pendant les 4 premières années.⁶

Forme polyarticulaire

Représentant environ 30% des cas, cette forme affecte cinq articulations ou plus et se divise en deux sous-types: avec facteur rhumatoïde (FR) positif (moins de 2%, plus fréquent chez les adolescentes) et sans FR. Le sous-type avec FR positif, souvent observé chez les adolescentes, a une évolution plus sévère, avec des atteintes articulaires symétriques persistantes et un risque accru de handicap à long terme. Le sous-type sans FR, plus hétérogène et touchant les deux genres, présente une évolution variable, mais comporte un risque significatif de limitation fonctionnelle.

TABLEAU 1 Classification des arthrites juvéniles idiopathiques

AAN: anticorps antinucléaires.

Forme	Fréquence	Sexe-ratio	Âge du début	Atteinte articulaire	Symptômes systématiques	Risque d'uvéite	Biologie	Évolution
Oligo-articulaire	50%	F>>>M	Petite enfance (pic 2-4 ans)	≤ 4 articulations Asymétrique Membres inférieurs (genoux/cheville) Peu destructrice	-	42% Forme d'œil blanc Surveillance ophtalmologique 1x/3 mois	Syndrome inflammatoire ++ FR- Si AAN+: atteinte oculaire +++	Rémission dans 50% des cas
Polyarticulaire • FR -	30%	F>>M	Distribution biphasique (2-4 ans et 12 ans)	> 4 articulations Hétérogène	-	25% 4%	AAN+ 45% (souvent) chez les filles < 5 ans à début oligoarticulaire	Évolution par poussées ou continues Rémission dans 23% des cas FR- et 6% des cas FR+ Risque fonctionnel ++ Destructrice
• FR +		F>M	Adolescence	Symétrique, destructrice				
Systémique	10-15%	F=M	2-7 ans	Symétrique, grosses articulations	Fièvre, rash cutané lymphadéno-pathie organomégalie	< 1%	Syndrome inflammatoire + FR-	Rémission dans 50% des cas Complication majeure : syndrome d'activation macrophagique
Associée aux enthésites	15%	M>>F	Préadolescence, adolescence	Asymétrique, membres inférieurs, enthésopathie, spondylarthrite	-	5-20% Uvéite antérieure unilatérale, non granulomateuse symptomatique (œil rouge)	HLA-27+ : 70%	Articulaire : variable Oculaire : favorable si traitement précoce
Psoriasique	2-11%	F>M	Distribution biphasique (2-5 ans et 12-13 ans)	Dactylite, atteinte axiale	Lésions cutanées unguéales	7%	-	-
Indifférenciée	10-15%	-	-	-	-	-	-	-

Forme systémique

Aussi appelée maladie de Still, l'AJI systémique est une forme particulière d'AJI, qui se démarque des autres sous-types. Appartenant au groupe des maladies auto-inflammatoires, elle combine inflammation articulaire et symptômes systémiques, tels que fièvre, éruptions cutanées, sérosité, adénopathies, organomégalie et inflammation biologique. C'est la forme la plus aiguë et grave, représentant 10 à 15% des AJI.⁷ Survenant entre 2 et 7 ans, elle touche autant les garçons que les filles. La complication la plus grave est le syndrome d'activation macrophagique, présent dans environ 10% des cas.⁸

Forme enthésique

Souvent observée chez les garçons autour de 10 ans, cette forme d'arthrite représente 15 à 20% des cas d'AJI et implique une inflammation aux points d'insertion des tendons. Dans près de 40% des cas, la maladie peut évoluer à l'adolescence, avec une atteinte des articulations sacro-iliaques ou de la colonne vertébrale. Faisant partie des spondylarthropathies,⁹ elle se caractérise par des symptômes essentiellement extra-axiaux chez les enfants. Environ 70% des patients sont porteurs du gène *HLA-B27*, qui prédispose à d'autres spondylarthrites. Les patients peuvent également présenter une uvéite aiguë symptomatique.

Forme psoriasique

Cette forme, représentant environ 10% des cas d'AJI, associe des symptômes d'arthrite à ceux du psoriasis.¹ Elle touche

principalement les filles et inclut des signes cutanés comme le psoriasis, souvent avec dactylite. Il existe deux sous-groupes principaux: l'un, majoritairement féminin, débute entre 2 et 5 ans et est souvent associé à des AAN positifs et parfois à une uvéite asymptomatique; l'autre, qui débute entre 12 et 13 ans, touche surtout les garçons et ressemble à l'arthrite associée à l'enthésite.^{1,9}

Forme indifférenciée

Cette forme concerne 10 à 15% des patients avec AJI qui ne rentrent pas dans les autres catégories.

Bien que l'AJI ne soit pas directement héréditaire, des facteurs génétiques comme les allèles *HLA-DRB104* et *HLA-DRB111* sont associés à certains types d'AJI.⁹ D'autres gènes, tels que *PTPN22* et *IL2RA*, jouent également un rôle. Ces découvertes aident à différencier les catégories d'AJI et peuvent mener à des traitements plus ciblés.

Prise en charge

La prise en charge de l'AJI, assurée par une équipe multidisciplinaire, vise à obtenir la rémission des manifestations articulaires, à prévenir les atteintes oculaires et fonctionnelles, et à offrir un soutien psychosocial. Les biothérapies ont révolutionné le traitement, en particulier les inhibiteurs du TNFα (étanercept, adalimumab, infliximab), réduisant significativement l'inflammation et améliorant la qualité de vie. Les inhibiteurs de l'interleukine-1 (anakinra) et de l'interleukine-6

(tocilizumab) sont particulièrement efficaces pour l’AJI systémique. Apparus plus récemment, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) représentent une option pour les enfants résistants aux traitements traditionnels.¹⁰ Ces traitements permettent une gestion plus personnalisée de l’AJI en ciblant les mécanismes spécifiques de l’inflammation.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE DE L’ENFANT

Le LES est une maladie auto-immune systémique rare appartenant à la famille des connectivites. Chez l’enfant, l’incidence varie de 0,36 à 2,5 pour 100 000 par an, avec une prévalence de 1,89 à 34,1 pour 100 000. La maladie touche principalement les filles (ratio filles/garçons de 4:1), bien que cette prédominance soit moins marquée avant l’âge de 10 ans.^{11,12} Le lupus juvénile est plus agressif que celui de l’adulte, avec un risque accru d’atteinte rénale, cardiovasculaire et neuropsychiatrique, nécessitant souvent des traitements plus lourds. L’âge médian de présentation est de 11 à 12 ans, et un début avant l’âge de 5 ans est souvent atypique et associé à un pronostic réservé. Les différences ethniques influencent la présentation et l’évolution de la maladie, avec une atteinte rénale plus sévère chez les patients d’origine africaine ou caribéenne par rapport à ceux d’origine caucasienne.^{11,13} Il est intéressant de noter que, parmi les Caucasiens, on observe un nombre plus élevé de patients masculins présentant une moindre positivité des AAN et/ou des anticorps anti-ADN double brin, ce qui pourrait indiquer des formes atypiques et/ou monogéniques de la maladie.¹¹

Le diagnostic et le traitement du LES chez l’enfant sont complexes en raison de la variabilité des phénotypes cliniques. Certains patients présentent des formes légères, tandis que d’autres développent des symptômes potentiellement mortels. Le diagnostic repose sur les critères internationaux de l’EULAR-ACR (European League Against Rheumatism-American College of Rheumatology) 2019 et du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 (tableau 2).^{14,15}

L’étiologie du LES est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques. La rupture de la tolérance des cellules B et la production d’auto-anticorps et d’interféron de type I sont caractéristiques de la maladie.¹¹⁻¹⁶

Les études des formes familiales, des formes précoces et des formes syndromiques ont mis en évidence des variants génétiques associés au LES (*STAT1*, *TNFAIP3*) et identifié le lupus monogénique avec une trentaine de gènes définis (*TREX1*, *DNASE1*, etc.).^{11,16}

La prise en charge repose sur les recommandations internationales pour les adultes¹⁷ et vise à prévenir les séquelles, ainsi qu’à améliorer la qualité de vie et la survie des patients. Le traitement de base repose sur les glucocorticoïdes, l’hydroxychloroquine et un traitement de fond adapté. Les agents biologiques ciblant spécifiquement la voie de la maladie, tels que le rituximab et le bélimumab, sont de plus en plus utilisés. Des études spécifiques aux enfants commencent à émerger. Le concept «*treat-to-target*» pourrait améliorer le pronostic et réduire les effets indésirables des traitements.

TABLEAU 2 Lupus érythémateux systémique

Critères de classification EULAR/ACR 2019.
Un total ≥ 10 points permet d’affirmer l’existence d’un lupus érythémateux systémique avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 93%.
AAN: anticorps antinucléaires.

Ces critères ne peuvent être appliqués que si la recherche d’AAN est ≥ 1/80^e sur les cellules HEp2 ou le test équivalent

Manifestation clinique	Points	Manifestation biologique ou histologique	Points
Fièvre	2	Leucopénie	3
Délire	2	Thrombopénie	4
Psychose	3	Hémolyse d’origine auto-immune	4
Convulsion	5	Protéinurie > 0,5 g/24 heures	4
Alopécie non cicatricielle	2	Glomérulonéphrite lupique classe 2 ou 5	8
Érosion buccale	2	Glomérulonéphrite lupique classe 3 ou 4	6
Lésions cutanées de lupus discoïde ou subaiguës	4	Anti-cardiolipine ou anti-bêta2GPI ou anticoagulant circulant	2
Lésions cutanées de lupus aigu	6	C3 ou C4 bas	3
Épanchement pleural ou péricardique	5	C3 et C4 bas	4
Péricardite aiguë	6	Anti-ADN natif ou anti-Sm	6
Atteinte articulaire	6		

(Adapté de réf.¹⁴).

VASCULARITES SYSTÉMIQUES DE L’ENFANT

Les vascularites sont des maladies systémiques caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins, avec une présentation clinique variable selon la taille des vaisseaux et les organes impliqués. Elles peuvent affecter tous les systèmes et causer une morbidité et une mortalité significatives. L’incidence annuelle est estimée à 23 pour 100 000 enfants au Royaume-Uni.¹⁸ Les vascularites les plus courantes chez l’enfant sont la vascularite à immunoglobulines A (IgA) et la maladie de Kawasaki. Les vascularites systémiques rares chez l’enfant, bien que moins fréquentes que chez l’adulte, présentent souvent un phénotype plus sévère. Les principales sont la maladie de Behçet (MB), la périartérite noueuse, la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA), l’artérite de Takayasu et les vascularites monogéniques. Chacune d’entre elles a une incidence probablement inférieure à 1 pour 100 000.¹⁹

Maladie de Behçet

La MB est une maladie auto-inflammatoire touchant les vaisseaux de taille variable, avec une prévalence atteignant 77 à 100 cas pour 100 000 le long de la Route de la soie.¹⁸ Chez l’enfant, le diagnostic est souvent difficile en raison d’un tableau clinique incomplet avant l’âge de 16 ans, malgré la présence de symptômes dès la petite enfance. Des antécédents familiaux ainsi qu’une atteinte neurologique et gastro-intestinale sont plus fréquemment retrouvés chez l’enfant. Les ulcères génaux

sont plus fréquents chez les filles, tandis que l'uvéïte est plus sévère chez les garçons. Des critères pédiatriques ont été établis en 2016 pour optimiser le diagnostic (**tableau 3**).²⁰

Périartérite noueuse

C'est une vascularite systémique nécrosante des artères de taille moyenne. Chez l'enfant, son incidence est mal connue, mais elle semble être la troisième vascularite la plus fréquente après la vascularite à IgA et la maladie de Kawasaki. Elle touche à la fois les filles et les garçons, avec un âge médian de présentation de 9 à 10 ans. Le pronostic dépend du délai diagnostique, avec une évolution favorable dans la majorité des cas (**tableau 4**).^{19,21,22}

Vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Ces vascularites incluent la GPA, la PAM et la GEPA. Ce sont des vascularites des petits vaisseaux, rares mais sévères, avec un risque élevé de morbidité et de mortalité souvent lié à un retard diagnostique. La plus fréquente chez l'enfant est la GPA (**tableau 4**), avec un âge médian de présentation de 11,6 ans et une légère prédominance masculine.¹⁹ Le diagnostic repose sur des critères établis en 2008.²¹ La prise en charge est souvent complexe et lourde, et le pronostic est étroitement lié au délai diagnostique.

Artérite de Takayasu

C'est la seule vascularite des gros vaisseaux chez l'enfant, touchant l'aorte et ses branches. Rare, elle peut survenir chez le nourrisson, avec un âge médian de 11 ans. Elle est plus fréquente chez les filles et les Asiatiques. Le délai diagnostique est souvent très long, avec une présentation clinique variable. L'hypertension artérielle est le symptôme le plus fréquent chez l'enfant (**tableau 4**).^{12,19,23}

Vascularites monogéniques

Ces vascularites liées à une mutation génétique, comme le déficit en adénosine désaminase 2, l'haploinsuffisance de A20

TABLEAU 3		Critères de classification pour la maladie de Behçet pédiatrique²⁰
------------------	--	--

Il faut 3 points sur 6 pour classer le patient comme atteint de MBP.
MBP: maladie de Behçet pédiatrique.

Manifestation clinique	Valeur	Description
Aphthose buccale récidivante	1	3 épisodes/année au moins
Ulcération ou aphthose génitale	1	Typique avec cicatrice
Atteinte cutanée	1	<ul style="list-style-type: none"> Folliculite nécrotique Lésions acnéiformes Érythème noueux
Atteinte oculaire	1	<ul style="list-style-type: none"> Uvéïte antérieure Uvéïte postérieure Vascularite rétinienne
Signes neurologiques	1	À l'exception des céphalées isolées
Signes vasculaires	1	<ul style="list-style-type: none"> Thromboses veineuses Thromboses artérielles Anévrismes artériels

TABLEAU 4		Critères de classification des vascularites pédiatriques
------------------	--	---

PAN, GPA et artérite de Takayasu.

GPA: granulomatoses avec polyangéïte; PAN: périartérite noueuse.

Vascularite	Critères de classification
PAN pédiatrique	Anomalie vasculaire histologique ou angiographique avec 1 des 5 signes suivants: <ul style="list-style-type: none"> Atteinte cutanée Atteinte musculaire Hypertension artérielle Neuropathie périphérique Atteinte rénale
Granulomatoses avec polyangéïte	Au moins 3 des 6 signes suivants: <ul style="list-style-type: none"> Histologie avec inflammation granulomateuse Atteinte des voies aériennes supérieures Sténose laryngo-trachéo-bronchique Atteinte pulmonaire Atteinte rénale ANCA positifs
Artérite de Takayasu pédiatrique	Anomalies vasculaires de l'aorte ou d'une de ses branches principales et des artères pulmonaires montrant une dilatation ou un anévrisme avec 1 des 5 signes suivants: <ul style="list-style-type: none"> Absence de pouls ou de claudication Tension artérielle asymétrique aux 4 membres Présence de souffle Hypertension artérielle Inflammation biologique

(Adapté de réf.²²).

ou la vasculopathie précoce associée à STING, sont un groupe de vascularites récemment découvert. Elles apparaissent dès les premières années de vie et se distinguent par une inflammation systémique persistante pouvant causer des lésions vasculaires sévères. Une bonne connaissance de ces maladies est nécessaire pour améliorer leur pronostic, souvent réservé.¹⁸

La prise en charge des vascularites pédiatriques rares repose sur les recommandations internationales pour les adultes, avec des recommandations spécifiques à l'enfant. Une prise en charge précoce joue un rôle majeur et permet d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital chez ces patients.^{18,22}

DYSIMMUNITÉ ET MALADIES RHUMATOLOGIQUES

Les maladies rhumatologiques pédiatriques sont complexes, avec une composante génétique et un phénotype variable. Certains déficits immunitaires primaires associés à une dysimmunité offrent une meilleure compréhension de la régulation du système immunitaire et permettent de localiser les cibles génétiques et les mécanismes moléculaires responsables. Par exemple, la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 est liée à une mutation du gène *AIRE*, causant une perte de tolérance centrale. Les enfants présentent une candidose mucocutanée chronique et des maladies auto-immunes (gastrite, hépatite, pneumonite, néphrite ou syndrome de Sjögren). Le syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'*X*, causé par une mutation du gène *FOXP3*, provoque une dysrégulation des cellules T régulatrices, entraînant une triade associant entéropathie, eczéma et endocrinopathie, ainsi que d'autres maladies auto-immunes. Un déficit en CD25, récepteur des cellules T régulatrices, entraîne des maladies auto-immunes et infectieuses. Actuellement, la signalisation via le CD25 est exploitée pour

restaurer la fonction des cellules T régulatrices dans les maladies auto-immunes comme le lupus.²⁴ Un autre exemple est la voie JAK-STAT (Janus kinase and signal transducer and activator of transcription), qui est ubiquitaire et dont dépendent beaucoup de cytokines, d'hormones et de facteurs de croissance pour initier une réponse cellulaire. Des mutations gain de fonction de *STAT3* provoquent une auto-immunité tôt dans la vie. Les stratégies thérapeutiques sont axées sur des traitements anti-interleukine-6 et anti-JAK. Similairement, des mutations gain de fonction de *STAT1* impliquent une réponse exagérée à l'interféron de type I et II et peuvent se présenter sous forme de maladie auto-immune comme le lupus. Le traitement est basé sur les inhibiteurs de JAK 1 et de JAK 2 comme le ruxolitinib.²⁵

CONCLUSION

Les maladies rhumatologiques pédiatriques, comme l'AJI, le LES, les vascularites systémiques et certains déficits immunitaires primaires ciblant l'auto-régulation immunitaire, constituent des défis cliniques majeurs en raison de leur hétérogénéité et de leur complexité. Les avancées en génétique et en biothérapie ont significativement amélioré leur prise en charge, offrant de meilleures perspectives de traitement et une qualité de vie améliorée pour les patients. Une approche multidisciplinaire et personnalisée reste essentielle pour optimiser les résultats et mieux comprendre les mécanismes de ces maladies.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La connaissance des maladies rhumatologiques rares permet une prise en charge précoce de ces patients, améliorant ainsi leur pronostic tant fonctionnel que vital.
- La compréhension des facteurs génétiques impliqués dans les maladies rhumatismales à début précoce permet d'identifier les enfants à risque et de mettre en place des mesures préventives et des interventions précoces, réduisant ainsi la sévérité et l'impact à long terme de ces maladies.
- Les avancées en biothérapie, telles que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha, de l'interleukine-6 et de Janus kinase, permettent de personnaliser les traitements en fonction des mécanismes spécifiques de chaque maladie rhumatismale, ce qui augmente leur efficacité tout en réduisant leurs effets indésirables, offrant ainsi une meilleure qualité de vie aux patients.
- Une approche multidisciplinaire reste essentielle pour optimiser la prise en charge.

1 Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.

2 Dave M, Rankin J, Pearce M, Foster HE. Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Jun 12;18(1):49. DOI: 10.1186/s12969-020-00443-8.

3 Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):112-7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

4 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 Feb;31(2):390-2.

5 *Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):187-207. DOI: 10.1007/s40744-016-0040-4.

6 *Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1107-17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.

7 Consolaro A, Giancane G, Alongi A, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world:

an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Apr;3(4):255-63. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.

8 Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):927-41.

9 **Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 27;8(1):5. DOI: 10.1038/s41572-021-00332-8.

10 *Murray GM, Sen ES, Ramanan AV. Advancing the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr;3(4):e294-e305.

11 *Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Feb 10;23(3):20. DOI: 10.1007/s11926-021-00985-0.

12 Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018 May;196:22-30.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.

13 Aggarwal A, Fernandes TAP, Migowa A, et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus (cSLE): An International Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024 Oct;24(10):559-69. DOI: 10.1007/s11882-024-01169-3.

14 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-12. DOI: 10.1002/art.40930.

15 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. DOI: 10.1002/art.34473.

16 Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102361. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102361.

17 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762.

18 *Özen S, Sönmez HE, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Feb;32(1):137-47. DOI: 10.1016/j.berh.2018.09.007.

19 de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):656-71. DOI: 10.1093/rheumatology/key322. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr 1;59(4):919. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa057.

20 Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):958-64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208491.

21 Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):798-806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.

22 *Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30(Suppl.1):i94-103. DOI: 10.1093/ndt/gfu393.

23 Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1806-14. DOI: 10.1093/rheumatology/keq167.

24 von Spee-Mayer C, Siebert E, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1407-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207776.

25 Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1629-1640.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.022.

* à lire
** à lire absolument

Vitiligo et pelade chez l'enfant : le point de vue dermatologique

Dr MAËL BLANCHARD^a, Dr DAVID ALVAREZ MARTINEZ^a, Dre MARIE-ANNE MORREN^{b,c},
Dr EMMANUEL LAFFITTE^a et Dre YASSAMAN ALIPOUR TEHRANY^a

Rev Med Suisse 2025; 21: 333-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.906.333

Le vitiligo et la pelade sont deux dermatoses acquises auto-immunes chroniques relativement fréquentes dans la population pédiatrique. Le vitiligo correspond à un trouble de la pigmentation et la pelade à une alopecie non cicatricielle. Il s'agit donc de pathologies stigmatisantes qui peuvent avoir un fort impact sur la santé mentale et la qualité de vie des jeunes patients ainsi que de leurs parents. Il n'existe pas de grandes études prospectives concernant les thérapeutiques dans la population pédiatrique. L'expérience du dermatologue pédiatrique et la décision partagée avec le patient et ses parents au regard du rapport bénéfices-risques individuel sont donc essentielles à une prise en charge adéquate.

Vitiligo and alopecia areata in children: the dermatologist's perspective

Vitiligo and alopecia areata are chronic autoimmune dermatoses that are relatively common in the pediatric population. Vitiligo is a pigmentation disorder and alopecia areata is a non-scarring alopecia. Both conditions can be highly stigmatizing and have a significant impact on the mental health and quality of life of young patients and their families. There are no large-scale prospective therapeutic studies in the pediatric population. As a result, the expertise of the pediatric dermatologist, along with shared decision-making with the patient and his/her parents, is critical for effective management. This process should carefully consider the individual benefit-risk ratio to ensure the best possible outcome.

INTRODUCTION

Le vitiligo et la pelade sont deux dermatoses acquises auto-immunes chroniques relativement fréquentes dans la population pédiatrique.^{1,2} Ce sont des pathologies stigmatisantes qui peuvent avoir un fort impact sur le vécu et la qualité de vie des jeunes patients et de leurs parents.^{3,4}

VITILIGO DE L'ENFANT

Le vitiligo est caractérisé par l'apparition de macules dépigmentées sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses, reflétant la perte des mélanocytes fonctionnels dans l'épiderme (hypomélanose mélanocytopenique).⁵ C'est un trouble acquis

de la pigmentation dont l'évolution est chronique et récidivante. Bien que la maladie débute de plus en plus à l'âge adulte,⁶ la moitié des cas de vitiligo survient avant l'âge de 20 ans, autant chez les filles que chez les garçons.⁷

Physiopathologie

La pathogenèse du vitiligo est complexe, impliquant plusieurs gènes de susceptibilité ainsi que des facteurs déclenchants environnementaux, dont les traumatismes mécaniques (phénomène de Koebner: l'apparition de lésions spécifiques à une maladie dermatologique sur une peau saine, après un traumatisme).⁸ Des antécédents familiaux sont retrouvés dans environ 30% des cas de vitiligo. Les lymphocytes Th1 et CD8+ cytotoxiques autoréactifs, ainsi que les fibroblastes, jouent un rôle clé dans le processus menant à la destruction des mélanocytes de l'épiderme. Un contingent de lymphocytes T mémoires persiste ensuite dans les lésions et est probablement à l'origine de la récurrence locale.

Présentation clinique

La lésion primitive du vitiligo est une macule dépigmentée d'extension centrifuge, aux limites nettes et convexes. Le vitiligo est classé en trois grands groupes: segmentaire, non segmentaire et mixte. Le vitiligo segmentaire (**figure 1**), qui représente environ 5 à 16% des cas,¹ est unilatéral et plus fréquent dans l'enfance. Il progresse rapidement en 6 à 24 mois, puis se stabilise. Le vitiligo diffus ou non segmentaire (**figure 2**) est de distribution symétrique et affecte en général le visage, le cou, les zones péri-orificielles, les plis, les organes génitaux ainsi que les reliefs articulaires. Le vitiligo mixte

FIG 1 Vitiligo segmentaire



^aService de dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de dermatologie et vénéréologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cUnité de dermatologie pédiatrique, Hôpital de l'enfance de Lausanne, Chemin de Montétan 16, 1004 Lausanne
mael.blanchard@hug.ch | david.alvarezmartinez@hug.ch | marie-anne.morren@chuv.ch
emmanuel.laffitte@hug.ch | yasaman.alipourtehrany@hug.ch

FIG 2	Vitiligo non segmentaire
--------------	---------------------------------



associe un vitiligo segmentaire et non segmentaire. Les signes de maladie évolutive sont le vitiligo trichrome (bordure hypochromique mal limitée), la dépigmentation périphérique en confettis, les lésions à composante inflammatoire (parfois prurigineuses) et la survenue récente d'un phénomène de Koebner. Les signes de mauvais pronostic sont la leucotrichie et une atteinte généralisée chez le sujet jeune.⁸

Diagnostic

Le diagnostic du vitiligo pédiatrique est avant tout clinique, en l'absence de diagnostic différentiel pour une dépigmentation cutanée complète acquise. La lampe de Wood est un outil utile pour évaluer les lésions, leur étendue et les signes d'activité, en particulier chez les sujets de phototype clair. Une biopsie cutanée n'est pas nécessaire, sauf en cas de doute. Les pathologies associées à une dépigmentation ou à une hypopigmentation cutanée, qu'elles soient congénitales (*naevus depigmentosus*, macules hypopigmentées dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville et piébaldisme) ou acquises (hypopigmentation postinflammatoire, lichen scléro-atrophique, pityriasis versicolor, pityriasis alba et mycosis fongoïde hypopigmenté), sont différenciables par d'autres signes dermatologiques éventuellement associés.

Pronostic et évolution

L'évolution spontanée du vitiligo est imprévisible. Le vitiligo segmentaire est habituellement moins évolutif que le vitiligo généralisé. Environ 10% des vitiligos segmentaires évoluent vers le vitiligo mixte. Quel que soit le régime de traitement, la réponse thérapeutique est en général meilleure au niveau du visage et du cou, puis du tronc. Une réponse complète est souvent plus difficile à obtenir au niveau des membres, en particulier aux extrémités.

Les données à long terme concernant les risques de cancers cutanés (mélanomes et carcinomes cutanés) chez les adultes atteints de vitiligo sont très rassurantes.⁹ Toutefois, un suivi cutané en dermatologie à long terme est recommandé. Bien que peu fréquente, une possible association du vitiligo avec diverses pathologies auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, maladie d'Addison et diabète de type 1) est établie. Les symptômes et signes cliniques de ces maladies doivent être recherchés. Les seuls examens recommandés sont un dosage de la thyrostimuline et des anticorps anti-thyroperoxydase.

Prise en charge

La décision de traitement doit intégrer autant les parents que l'enfant (en fonction de son âge et de son stade de développement). En l'absence de souhait de repigmentation, une abstention est envisageable.

Le retentissement psychique du vitiligo sur le patient et son entourage doit être évalué et pris en compte dès la première consultation. L'éducation thérapeutique du patient doit insister sur le caractère chronique de la maladie et la nécessité d'une adhérence thérapeutique prolongée (6 à 24 mois) pour obtenir des résultats. Le phénomène de Koebner et la prévention des stress mécaniques par frottement durant la phase active de la maladie doivent être expliqués.

Un suivi spécialisé à long terme est recommandé. Les signes de maladie active doivent être enseignés afin qu'un traitement puisse rapidement être mis en place pour limiter l'extension des lésions.

La prise en charge actuelle du vitiligo pédiatrique repose sur les dermocorticoïdes d'activité forte 1 x/jour (classe 3, sur des zones limitées, en évitant le visage), les inhibiteurs de la calcineurine topiques 2 x/jour et la photothérapie par ultraviolets B (UVB)¹⁰ à raison de 2 ou 3 séances par semaine sur des jours non consécutifs.⁵ À noter que l'usage extensif ou sur le très long terme des dermocorticoïdes expose aux effets indésirables cutanés, voire systémiques, liés à cette classe de molécules. La combinaison synergique d'un traitement topique et d'une photothérapie (dès que l'enfant est en âge de respecter les consignes, telles que le port de protections oculaires) ou au moins d'une héliothérapie naturelle contrôlée apporte les meilleurs résultats. Il est important de noter que les données de sécurité à long terme concernant la photothérapie par UVB sont rassurantes pour la population adulte et pédiatrique atteinte de vitiligo.^{11,12}

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) topiques (ruxolitinib) sont déjà approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine et dans de nombreux pays européens chez les patients de plus de 12 ans avec un vitiligo non segmentaire,¹³ mais ne sont à l'heure actuelle pas commercialisés en Suisse.

En ce qui concerne les inhibiteurs de JAK systémiques, les protocoles n'ont inclus que des personnes âgées de plus de 18 ans. Une étude en cours (NCT06118411) inclut des patients de 12 ans ou plus. Les effets indésirables à long terme (infections, risque cardiovasculaire, thromboses, tumeurs malignes) font l'objet d'analyses et doivent être pris en compte, surtout s'il s'agit d'enfants.

L'usage de la corticothérapie systémique (en schéma « mini-pulse ») est possible pour le vitiligo pédiatrique avec une atteinte extensive en progression, mais est restreint dans cette population du fait des effets indésirables systémiques associés.¹⁴

Une fois la repigmentation obtenue, il existe un risque de récurrence de 40 à 50% lors de la première année. Un traitement préventif efficace consiste en l'application d'un inhibiteur de la calcineurine topique deux fois par semaine.

L'efficace^{1,2} concept thérapeutique dual

pour peau eczémateuse^{1,2}
et **peau du sujet âgé^{1,2}**

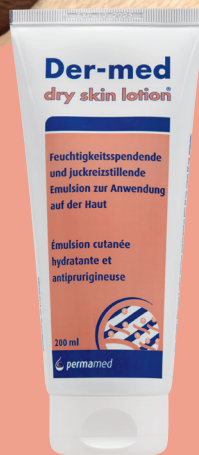
- Liporestitution active^{1,2}
- Action antiprurigineuse active²
- Pour un microbiome cutané renforcé³

Remboursé par les caisses-maladie⁴,
Quote-part de 10%⁴

LEADER
DU MARCHÉ⁵
N°1



150 ml + 500 ml



200 ml + 500 ml

Dermi

 **permamed**
l'entreprise pharma-
ceutique indépendante



Permamed AG
Ringstrasse 29, 4106 Therwil, Suisse
Téléphone +41 61 725 20 20
www.permamed.ch

 **Swiss made**
développé & fabriqué

Der-med - C: principe actif: Disodium undecylenamido MEA-sulfosuccinate 30 mg/g. **I:** traitement adjuvant (nettoyage de la peau) lors de diverses affections cutanées; convient également pour les parties intimes. **P:** utiliser comme du savon liquide. **CI:** hypersensibilité à l'un des composants. **MG/PE:** aucunes connues. **IA:** aucune connue. **GA:** peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. **EI:** rares: rubéfections, picotements. **CR: D, PR:** 150 ml + 500 ml. **Der-med dry skin lotion - C:** principes actifs: Macrogol-9 aether laurilicum (Polidocanolum 600) 30 mg/g, Ureum 50 mg/g. **I:** dermatoses sèches et/ou prurigineuses, p.ex. dermatoses par déshydratation. **P:** appliquer 2 à 3 fois par jour. **CI:** hypersensibilité à l'un des composants. Dermite aiguë, dermatose suintante ou infectée. **MG/PE:** chez les nourrissons, sur avis médical uniquement. Éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. **IA:** l'urée peut favoriser la libération d'autres principes actifs à partir de médicaments à usage externe et accélérer leur pénétration dans la peau. Ce risque est connu pour les corticostéroïdes, le dithranol et le 5-fluoro-uracile. **GA:** Grossesse: prudence requise. **Allaitement:** ne pas utiliser. **EI:** occasionnels: après application sur une peau enflammée sensation de brûlures, rougeurs, prurit, exacerbation d'eczéma ou autres réactions d'hypersensibilité. **CR: D, PR:** 200 ml + 500 ml. **TA:** Permamed AG, 4143 Dornach. **Information complète sur le médicament:** www.swissmedinfo.ch.

Références: 1. Information professionnelle Der-med, www.swissmedinfo.ch 2. Information professionnelle Der-med dry skin lotion, www.swissmedinfo.ch 3. Torres T. et al. Update on Atopic Dermatitis. Acta Med Port 2019 Sep; 32(9):606-613. 4. OFSP Liste des spécialités, date de consultation: 04.07.2024, www.spezialitaetenliste.ch 5. IQVIA D11A Übrige Dermatologica, MAT, CHF 07/2024, APO/SDA. Les données, resp. les publications référencées sont mises à disposition sur demande. ©: Der-med et Der-med dry skin lotion sont des marques enregistrées.

Sans détailler les liens de causalité, certains auteurs ont relevé une importante prévalence d'hypovitaminose D chez les patients avec un vitiligo pédiatrique. Un dépistage peut être envisagé.¹⁵

PELADE DE L'ENFANT

La pelade, ou alopecia areata (AA), correspond à une alopecie non cicatricielle d'origine auto-immune. C'est un motif de consultation fréquent en dermatologie pédiatrique, le premier épisode d'AA ayant lieu avant l'âge de 20 ans dans 40% des cas, avec légère prédominance chez les filles. L'évolution de la maladie est en général chronique récidivante, avec des rémissions spontanées possibles. Les données manquent pour guider la prise en charge de cette pathologie chez l'enfant.

Physiopathologie

L'origine de cette dermatose auto-immune du follicule pileux est multifactorielle. Des facteurs environnementaux, tels que les infections virales, le stress physique ou émotionnel et l'exposition aux antibiotiques dans les premières années de vie, ont été associés à un surrisque.¹⁶ Environ un patient sur cinq a un parent atteint, suggérant une composante héréditaire.¹⁷ Des études récentes ont révélé le rôle significatif de l'IFN- γ et des cellules T CD8+ NKG2D+ dans la pathogenèse de l'AA. Les cellules T CD8+ NKG2D+ produisent de l'IFN- γ via les voies JAK1 et JAK2 pour stimuler la production d'IL-15 dans les cellules épithéliales folliculaires. L'IL-15 se lie ensuite à la surface des cellules T CD8+ NKG2D+, ce qui stimule davantage la production d'IFN- γ via les voies JAK1 et JAK3, formant ainsi une boucle de rétroaction positive. Cependant, les facteurs déclencheurs initiaux qui induisent une production excessive d'IFN- γ par les cellules T et NK présentes dans la peau chez les patients atteints d'AA ne sont pas encore complètement élucidés.

Présentation clinique

Elle se caractérise par une alopecie aiguë, typiquement sur une ou plusieurs plaques rondes bien délimitées, avec une peau sous-jacente d'apparence normale, sans inflammation ni desquamation (figure 3). Les modifications unguéales, qui ne

sont pas spécifiques de l'AA, comprennent le pitting, la trichonychie, voire l'onycholyse. Dans les formes plus sévères, on peut observer une alopecie complète du cuir chevelu (pelade totale), avec également une atteinte des cils, des sourcils et des autres zones pileuses du corps (pelade universelle).

Diagnostic

Le diagnostic de l'AA est basé sur ses caractéristiques cliniques, un test de traction positif (anormal si > 15% des cheveux tirés cèdent) et des caractéristiques trichoscopiques typiques (points jaunes, points noirs et points d'exclamation) (figure 4).¹⁸ L'alopecie de traction, la trichotillomanie et l'alopecie androgénétique précoce peuvent être écartées sur la base de l'anamnèse et de l'examen clinique. La sévérité de l'atteinte est le plus souvent évaluée au moyen du Severity of Alopecia Tool (SALT), qui correspond à la superficie relative de cuir chevelu atteint (en pourcentage). L'AA est modérée à partir d'un score SALT de 20 et sévère à partir d'un score de 50.

Pronostic et évolution

Le cours de la maladie est imprévisible, celle-ci pouvant évoluer vers une maladie active à vie comme vers une rémission spontanée en quelques semaines. Les facteurs de mauvais pronostic sont la rapidité de la progression, l'étendue de l'atteinte, la distribution en ophiasis de la perte de cheveux (bande pariéto-temporo-occipitale) et la durée de la maladie (pronostic moins bon dès 12 mois).¹⁹ L'atteinte unguéale, l'atteinte faciale (cils, sourcils, barbe), un nombre de rechutes supérieur à trois et le caractère réfractaire aux traitements seraient également des facteurs pronostiques négatifs.

La morbidité liée à cette dermatose est principalement marquée par son caractère affichant et ses répercussions sur la santé mentale.²⁰

Les affections auto-immunes classiquement associées à l'AA incluent les dysthyroïdies, la cœliaquie, le vitiligo, le lupus érythémateux et le diabète de type 1. L'association entre l'AA et le spectre des affections atopiques, dont la dermatite atopique, est également bien établie.

Prise en charge

Traitements topiques

La première ligne de traitement repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité forte (classe 3) à très forte (classe 4). Ce traitement est généralement bien toléré chez les enfants. Bien que les injections intralésionnelles de triamcinolone soient efficaces, leur utilisation est limitée chez les enfants en raison de la douleur associée.

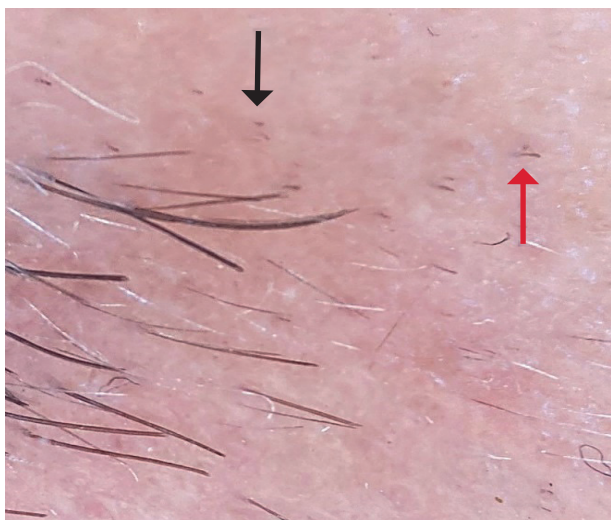
De petites séries de cas ont rapporté l'efficacité des inhibiteurs de JAK topiques, tels que le ruxolitinib et le tofacitinib, pour le traitement de l'AA. Cependant, ces traitements restent utilisés de manière off-label, et les données concernant leur efficacité et leur sécurité chez les patients pédiatriques demeurent limitées.

Les prostaglandines topiques, sous forme de collyre, se révèlent efficaces pour stimuler la repousse des cils.



FIG 4 Aspect dermoscopique d'une pelade

A. Flèche noire: point noir; flèche rouge: point d'exclamation. B. Flèche bleue: point jaune.



L'immunothérapie topique par diphénylcyclopropénone ou ester dibutylique de l'acide squarique est parfois utilisée. Les études montrent des réponses variables au traitement, avec une réponse complète chez environ un tiers des patients.²¹ Ces produits sont cependant de plus en plus difficiles à obtenir en Suisse.

Traitements systémiques

Les corticostéroïdes systémiques, utilisés en monothérapie chez les enfants atteints d'AA, ont montré une efficacité dans 73% des cas. Cependant, ils sont associés à un taux de rechute élevé.

La thérapie pulsée par prednisolone orale et la thérapie pulsée par méthylprednisolone intraveineuse sont les schémas les plus utilisés.²²

Le méthotrexate est prescrit dans l'AA chronique. Huit études ont évalué son utilisation, seul ou en association avec des

corticostéroïdes ou de l'azathioprine, chez 42 patients pédiatriques. Cependant, la réponse est essentiellement partielle et le risque de rechute est important après l'arrêt du traitement.²³

Des preuves de plus en plus solides suggèrent que les inhibiteurs de JAK systémiques pourraient être efficaces dans le traitement de l'AA. Toutefois, les données disponibles sur leur utilisation chez les enfants restent limitées. Le ritlécitinib est le premier traitement approuvé par la FDA pour l'AA chez les adolescents de plus de 12 ans.

Le dupilumab est un inhibiteur de l'IL-13 et de l'IL-4, autorisé pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Dans les cas d'AA associée à une dermatite atopique, il pourrait représenter une option intéressante, mais son utilité reste débattue.²⁴

L'AA pédiatrique étant associée à un risque augmenté de troubles anxieux et de dépression, un soutien psychologique de l'enfant, voire de ses proches, a toute sa place. L'introduction d'un traitement doit être bien discutée avec l'enfant et/ou ses parents.

CONCLUSION

Le vitiligo et la pelade sont fréquemment rencontrés en dermatologie pédiatrique. Bien que la compréhension physiopathologique de ces pathologies s'améliore, les progrès thérapeutiques qui en découlent bénéficient principalement aux patients adultes, du fait d'un manque d'études dans la population pédiatrique. La classe thérapeutique des inhibiteurs de JAK pourrait profondément modifier les perspectives pour les formes sévères de ces maladies.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

M. Blanchard: <https://orcid.org/0000-0001-9955-7172>

D. Alvarez Martinez: <https://orcid.org/0000-0002-5351-860X>

M.-A. Morren: <https://orcid.org/0000-0002-4860-5194>

E. Laffitte: <https://orcid.org/0000-0002-5476-0879>

Y. Alipour Tehrany: <https://orcid.org/0000-0001-9483-3238>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le vitiligo et la pelade sont des pathologies stigmatisantes qui peuvent avoir un fort impact sur la santé mentale et la qualité de vie des jeunes patients, ainsi que de leurs parents.
- Le diagnostic du vitiligo et de la pelade est clinique.
- L'introduction d'un traitement doit être bien discutée avec l'enfant et ses parents au regard du rapport bénéfices/risques individuel.
- Les inhibiteurs de Janus kinase offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la pelade et le vitiligo chez les enfants.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les termes anglais «vitiligo» et «alopecia areata», associés aux termes «paediatric», «child» et «adolescent», ont été recherchés dans Medline via Pubmed. La littérature anglophone pertinente a été sélectionnée pour cet article.

- 1 Patel R, Pandya AG, Sikirica V, et al. Prevalence of Vitiligo among Children and Adolescents in the United States. *Dermatology*. 2023;239(2):227-34.
- 2 Ali NS, Tollefson MM, Lohse CM, Torgerson RR. Incidence and comorbidities of pediatric alopecia areata: A retrospective matched cohort study using the Rochester Epidemiology Project. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug;87(2):427-9.
- 3 **Paller AS, Rangel SM, Chamlin SL, et al. Stigmatization and Mental Health Impact of Chronic Pediatric Skin Disorders. *JAMA Dermatol*. 2024 Jun 1;160(6):621-30.
- 4 Prendke M, Kanti-Schmidt V, Wilborn D, et al. Quality of life in children and adolescents with alopecia areata-A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan 6.
- 5 **Renert-Yuval Y, Ezzedine K, Grimes P, et al. Expert Recommendations on Use of Topical Therapeutics for Vitiligo in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients. *JAMA Dermatol*. 2024 Apr 1;160(4):453-61.
- 6 Jin Y, Santorico SA, Spritz RA. Pediatric to Adult Shift in Vitiligo Onset Suggests Altered Environmental Triggering. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan;140(1):241-3.e4.
- 7 Martin LB, García Diaz FJ, Bernabeu Wittel J, Coronel Rodríguez C. A Single-Center Retrospective Study of Pediatric Vitiligo in a Tertiary Hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. 2024 Jun;63(6):779-84.
- 8 **van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Nov;37(11):2173-84.
- 9 *Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):162-71.
- 10 Sethi S, Silverberg N. Short and Long-Term Outcomes of 308-nm Laser for Pediatric Vitiligo. *J Drugs Dermatol*. 2022 Jul 1;21(7):773-5.
- 11 Bae JM, Ju HJ, Lee RW, et al. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol*. 2020 May 1;156(5):529-37.
- 12 Lommerts JE, Njoo MD, Rie MA, Wolkerstorfer A, Bekken MW. Twenty-year follow-up using a postal survey of childhood vitiligo treated with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol [En ligne]*. 2017 Sep 1;177(3):e60-1. (Cité le 28 août 2024). Disponible sur: <https://academic.oup.com/bjd/article/177/3/e60/6673355>
- 13 Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1445-55.
- 14 Weingarten M, Schwartz M, Heath C, Silverberg NB. The Pediatric Dermatologist's View of Pediatric Vitiligo. *J Drugs Dermatol*. 2024 Feb 1;23(2):e77-8.
- 15 Meiyun L, Li X, Xiaoyi L, Dan D. Epidemiologic and clinical differences between early-onset and later-onset childhood vitiligo: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jul;91(1):125-7.
- 16 Kim SR, Park SH, Koh SJ, Park H. Association of Infantile Antibiotic Exposure and its Changes with Pediatric Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2025 Jan;145(1):188-90.e15.
- 17 Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):403-23.
- 18 Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Apr;38(4):687-94.
- 19 ASAMI Consensus Survey Study Group, Moussa A, Bennett M, et al. The Alopecia Areata Severity and Morbidity Index (ASAMI) Study: Results From a Global Expert Consensus Exercise on Determinants of Alopecia Areata Severity. *JAMA Dermatol*. 2024 Mar 1;160(3):341-50.
- 20 *Lauron S, Plasse C, Vaysset M, et al. Prevalence and Odds of Depressive and Anxiety Disorders and Symptoms in Children and Adults With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2023 Mar 1;159(3):281-8.
- 21 *Wąskiel-Burnat A, Kołodziejak M, Sikora M, et al. Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jun;35(6):1299-308.
- 22 **Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1318-34.
- 23 *Metko D, Mehta S, Sibbald C. Dupilumab for the treatment of alopecia areata in pediatric patients with atopic dermatitis: A scoping review. *Pediatr Dermatol*. 2024 Nov-Dec;41(6):1123-6.
- 24 Tiwary A, Mishra D, Chaudhary S. Comparative Study of Efficacy and Safety of Topical Squaric Acid Dibutylester and Diphenylcyclopropenone for the Treatment of Alopecia Areata. *N Am J Med Sci*. 2016 Jun;8(6):237-42.

* à lire

** à lire absolument

Maladies auto-immunes du système nerveux central chez l'enfant

Efficacité ou immaturité immunitaire?

Dre STÉPHANIE GARCIA-TARODO^a, Pre CAROLINE POT KREIS^b et Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^c

Rev Med Suisse 2025; 21: 339-44 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.906.339

Les maladies auto-immunes touchant le SNC peuvent s'inscrire dans une maladie systémique comme le lupus érythémateux systémique (LES) ou une atteinte exclusivement neurologique comme la sclérose en plaques. Alors que les phénotypes cliniques démontrent un certain chevauchement, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents divergent dans chaque condition. La rareté de ces maladies dysimmunitaires à l'âge pédiatrique sous-entend une efficacité, ou une immaturité du système immunitaire, à prévenir ou rectifier des réactions d'auto-immunité induites par divers agents environnementaux. Toutefois, lorsque ces maladies s'installent dans cette tranche d'âge, elles sont souvent très inflammatoires et il convient de connaître leurs critères diagnostiques et mécanismes physiopathologiques, afin d'initier un traitement précoce et ciblé.

Autoimmune diseases of the central nervous system in children

Efficacy or immaturity of the immune system?

Autoimmune diseases affecting the CNS can be part of a systemic disease, such as systemic lupus erythematosus, or an exclusive neurological disorder, such as multiple sclerosis. While the clinical phenotypes show some overlap, the underlying pathophysiological mechanisms diverge in each condition. The rarity of these dysimmune diseases in paediatrics implies the effectiveness, or immaturity, of the immune system in preventing or rectifying autoimmune reactions induced by various environmental agents. However, when such diseases commence in this age group, they show a particularly inflammatory course which warrants the awareness of their diagnostic criteria and underlying mechanisms, to ensure prompt and appropriate treatment.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques du système nerveux central (SNC) débutant à l'âge pédiatrique sont de plus en plus reconnues, avec une clinique, un terrain de susceptibilité et une physiopathologie qui ne peuvent pas toujours s'extrapoler des données de chez l'adulte. L'atteinte neurologique

peut s'inscrire dans une maladie inflammatoire systémique se manifestant typiquement de manière séquentielle, comme dans le neurolupus, ou constituer une maladie neurologique exclusive, telle que la sclérose en plaques ou l'encéphalite auto-immune, affectant à divers degrés les étages cérébral et médullaire. Alors que les mécanismes physiopathologiques varient entre ces différentes entités, la présentation clinique se caractérise typiquement par des manifestations aiguës ou subaiguës de déficits neurologiques, associées à des signes d'inflammation radiologiques et du liquide céphalorachidien. L'élaboration récente de critères diagnostiques spécifiques pour l'âge pédiatrique permet de diagnostiquer ces maladies plus précocement et d'introduire une immunothérapie plus ciblée pour ralentir le cumul d'invalidité et un degré d'handicap chez ces jeunes patients, pouvant compromettre l'insertion professionnelle et socioéconomique à l'âge adulte.

Différents mécanismes immunopathologiques sont identifiés parmi ces maladies auto-immunes du SNC, incluant des processus médiés par les cellules ou les anticorps, déclenchés par une infection, et liés à une susceptibilité génétique, survenant chez des enfants essentiellement en bonne santé. Chaque maladie spécifique est rare en pédiatrie, mais ensemble elles sont relativement fréquentes. En prenant trois exemples, nous passons en revue les connaissances actuelles sur les processus menant à la perte d'autorégulation et les particularités à l'âge pédiatrique.

MALADIES DÉMYÉLINISANTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ENFANT

Les syndromes démyélinisants acquis (SDA) pédiatriques représentent un groupe de maladies inflammatoires caractérisé par une démyélinisation immune-médiée du cerveau et/ou de la moelle épinière. L'incidence d'un premier épisode démyélinisant durant l'enfance est de 2 pour 100 000 enfants par année,¹ et plus d'un tiers d'entre eux évolueront vers une forme récidivante chronique. Le premier événement de démyélinisation du SNC chez les enfants peut représenter la présentation clinique initiale d'une sclérose en plaques, d'une maladie associée aux anticorps de la glycoprotéine myéline-oligodendrocyte (MOGAD), d'une neuromyéélite optique associée aux anticorps aquaporine-4 (AQP4-NMOSD), ou survenir en tant que maladie monophasique.²

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante chronique du SNC où le système immunitaire détruit progressivement la gaine de myéline autour des fibres nerveuses.

^aUnité de neurologie pédiatrique, Service des spécialités, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cUnité d'immunologie-vaccinologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
stephanie.porri@hug.ch | caroline.pot-kreis@chuv.ch
geraldine.blanchardrohner@hug.ch

Débutant dans la majorité des cas chez le jeune adulte, celle à début pédiatrique, définie par l'apparition des premiers symptômes avant l'âge de 18 ans, représente 2 à 5% des cas.³ La période pubertaire constitue une phase de transition significative dans cette maladie, puisque 80-85% des enfants la débutant sont péripubères ou postpubères. La prévalence est similaire entre les filles et les garçons d'âge prépubère, mais le sexe-ratio monte à 3:1 en période postpubère, un écart qui tend à se creuser davantage sur les dernières décennies. Cette prépondérance suggère le rôle des hormones sexuelles femelles dans la perte d'autorégulation immunitaire au niveau du SNC.

L'étiologie de la SEP pédiatrique est multifactorielle avec une interaction complexe entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux (tableau 1).⁴ L'évolution est caractérisée par des poussées rapprochées et moins par une forme progressive, les dix premières années suivant l'apparition de la maladie, comparé à la SEP chez l'adulte. Toutefois, les enfants développent des déficits à un âge plus jeune, avec des manifestations importantes de la SEP pédiatrique telles que l'atteinte cognitive, la fatigue et la dépression, exerçant un impact majeur sur leur qualité de vie. Le cumul d'invalidité motrice et cognitive est atteint à un âge biologique environ 10 ans plus tôt pour ces personnes arrivant à l'âge adulte. Les stratégies thérapeutiques actuelles, en particulier l'instauration rapide de traitements de fond très efficaces (tableau 2), réduisent le nombre de poussées et le risque de progression.^{2,5}

L'inflammation est présente au sein du SNC à tous les stades de la maladie, mais particulièrement active dans les phases précoces, notamment à l'âge pédiatrique. La réaction immunitaire est médiée par les cellules des immunités adaptative et innée. L'invasion par des lymphocytes T CD4+ est une étape initiale marquante dans le développement de la maladie. Des réponses T CD4+ accrues dirigées contre les peptides myéliniques et une proportion plus élevée de cellules mémoires TH17 sont retrouvées chez les enfants avec une SEP non traitée, comparé aux patients adultes et aux cas contrôles.⁶ De

plus, une diminution précoce des cellules T naïves est décrite, suggérant un déséquilibre homéostatique vers des cellules T matures chez ces enfants.⁷ Une étude récente sur les caractéristiques physiopathologiques des lésions retrouvées dans la SEP pédiatrique rapporte une atteinte 50% plus élevée des axones myélinisés chez les enfants d'âge prépubère, avec un nombre plus important de macrophages et de microglies au sein des lésions pédiatriques comparé aux adultes, relevant un rôle de l'immunité innée dépendant de l'âge, dans la constitution des lésions.⁸ Les lymphocytes B sont aussi impliqués dans la pathogenèse de la SEP, contrairement aux données antérieures. Les études montrent des taux plus élevés de cellules B pro-inflammatoires et moins de cellules B régulatrices chez les enfants avec une SEP.³ Malgré ces constatations, les mécanismes physio-immunologiques sous-jacents induisant cette dysrégulation immunitaire précoce à l'âge pédiatrique restent pour l'instant peu compris. L'utilité du neurofilament à chaîne légère (NFL) dans le sérum et le LCR comme biomarqueur de lésions axonales a été démontrée dans la SEP pédiatrique et autres syndromes démyélinisants acquis avec des taux plus élevés (> 26,7 pg/ml) associés à un risque accru de maladie chronique.⁹

ENCÉPHALITES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ENFANT

Les encéphalites auto-immunes (EA) incluent un ensemble de maladies liées à des autoanticorps dirigés contre des protéines neuronales ou gliales exprimées à la surface des cellules ou en intracellulaire. La condition la plus fréquente rencontrée dans la population pédiatrique est l'encéphalite liée aux anticorps antirécepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), où ces derniers sont dirigés contre la sous-unité NR1 de ce récepteur. Parmi ceux qui développent une EA à anti-NMDA-R, 40% ont moins de 18 ans.¹⁰ Elle représente la deuxième cause d'encéphalite immuno-médiée chez les enfants après l'encéphalomyélite démyélinisante aiguë (ADEM), avec une incidence annuelle estimée à 1-1,5 enfant/million. Dans une des grandes séries de la littérature (577 patients), 81% des patients sont de sexe féminin, prépondérance particulièrement marquée en âge postpubertaire.¹¹ Un quart des filles entre l'âge de 12-18 ans présentent lors du diagnostic une tumeur sous-jacente, et principalement des tératomes ovariens.¹² Cette association tumorale diminue chez les enfants prépubères.

L'EA à anti-NMDA-R est la conséquence d'une rupture de tolérance et l'induction d'une réponse immunitaire contre les composants du soi. La phase prodromale pseudo-infectieuse présente dans 70% des cas suggère le rôle d'agents infectieux (*Mycoplasma pneumoniae*, VZV, influenza, HSV) dans l'induction d'auto-immunité par mimétisme moléculaire ou libération d'antigènes lors des dégâts tissulaires.¹³ La réaction immunitaire initiée en périphérie induit l'arrivée des lymphocytes T activés et B mémoires au sein du SNC à travers une barrière hémato-encéphalique altérée. Ces cellules activent des plasmocytes producteurs d'IgG anti-NR1 dans le SNC (synthèse intrathécale), ce qui explique la détection de ces autoanticorps dans le sérum et dans le LCR dans les EA. La liaison de l'autoanticorps à son récepteur glutamatergique entraîne une endocytose intraneuronale du complexe et, par conséquence, une diminution d'expression des récepteurs de surface des

TABLEAU 1

Facteurs de risque de la SEP à début pédiatrique

OR: odds ratio; RR: risque relatif; SEP: sclérose en plaques.

Facteurs de risque		Odds ratio/ risque relatif
Génétique	HLA DRB1*15:01	1,94
	HLA DRB1*11	0,09
	HLA DRB1*03	2,44
Environnemental	Infection EBV ancienne	4,5 (OR)
	Taux sérique élevé de vitamine D	0,72
	Obésité	1,17 (OR)
	Microbiote intestinale	-
	Absence d'allaitement maternel	4,43 (OR)
	Tabagisme passif	2,12 (RR)
	Polluants: monoxyde de carbone	5,45 (OR)
	Herbicides	2,72 (OR)

LuVit® Love it!

La vitamine D₃ pour toute la famille

- ➔ Dosage simple et flexible grâce à la pipette¹
- ➔ Goût neutre¹
- ➔ Convient à toutes les générations,
car sans alcool¹



ADMIS PAR LES CAISSES-MALADIE

LuVit®D3. C: 1 ml de solution contient 4000 U.I. de cholecalciférol. **I:** Prophylaxie et traitement de la carence en vitamine D, du rachitisme et de l'ostéomalacie. **P/M:** Prendre non dilué à l'aide de la pipette doseuse. Posologie usuelle pour la prophylaxie: 1^{re} année de vie: 400 U.I. par jour, de 2 à 60 ans: 600 U.I. par jour, à partir de 60 ans: 800 U.I. par jour. Posologie usuelle en cas de carence sévère chez l'adulte: 1600 – 2000 U.I. par jour. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou aux excipients. Hypercalcémie et/ou hypercalciurie, hypervitaminose D, pseudohypoparathyroïdie, propension à la formation de calculs rénaux contenant du calcium. **PR:** Augmentation de l'absorption du calcium. Surveiller les taux de calcium en cas de traitement au long cours et, le cas échéant, réduire la dose. Veiller aux symptômes d'un surdosage. Prudence en cas de sarcoïdose et/ou de diminution de la fonction rénale. Ne pas combiner avec d'autres produits contenant de la vitamine D. **IA:** Renforcement de l'effet des glycosides cardiaques (arythmies). Risque accru d'hypercalcémie en cas d'utilisation de diurétiques thiazidiques. **EI:** Dans le cadre de surdosages de vitamine D3 (à partir de 10 000 U.I. par jour pendant au moins 6 mois chez des sujets sains). **Prés.:** Pour la prévention: flacon de 10 ml avec pipette doseuse (D). **Prés.:** Pour la thérapie: flacon de 30 ml avec pipette doseuse (B). Pour de plus amples informations voir www.swissmedinfo.ch. Mise à jour: mai 2023. Drossapharm AG, 4002 Bâle.

Références: 1 Information professionnelle de LuVit® D₃, www.swissmedinfo.ch. Toutes les références sont disponibles sur demande auprès de Drossapharm.

DROSSA PHARM

Entreprise suisse
Indépendance
Fiabilité

TABLEAU 2 Immunothérapies disponibles en pédiatrie pour traiter la sclérose en plaques

Médicaments	Mode d'administration	Posologie	Taux de réduction de rechute annuelle	Principaux effets secondaires
Interféron bêta-1a (Rebif, Avonex) Interféron bêta-1b (Betaferon)	Sous-cutané (Rebif, Betaferon) Intramusculaire (Avonex)	Dès 2 ans: Rebif 22 µg 3 x/sem Dès 12 ans: Rebif 44 µg 3 x/sem Avonex 30 µg 1 x/sem Betaferon 250 µg 1j/2	30-35% (étude REPLAY)	Réactions au site d'injection, symptômes grippaux, convulsion
Glatiramer acétate (Copaxone)	Sous-cutané	Dès 12 ans: 20 mg 1 x/jour	30% (études observationnelles rétrospectives)	Réactions au site d'injection, tachycardie postinjection
Fingolimod (Gilenya)	Per os	10-18 ans et < 40 kg: 0,25 mg 1 x/jour 10-18 ans et > 40 kg: 0,5 mg 1 x/jour	50-65% (étude PARADIGMS)	Bradycardie, œdème maculaire, lymphopénie, infections
Tériflunomide (Aubagio)	Per os	10-18 ans et < 40 kg: 7 mg 1 x/jour 10-18 ans et > 40 kg: 14 mg 1 x/jour	30% (étude TERIKIDS)	Hépatotoxicité, infections, alopecie, insuffisance rénale, neuropathie périphérique
Natalizumab (Tysabri)	Perfusion intraveineuse	Off-label < 18 ans: 6 mg/kg (max. 300 mg) 1 x/mois	70-80% (études observationnelles prospectives)	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (JC virus), réactions de perfusion
Rituximab (Mabthera)	Perfusion intraveineuse	Off-label < 18 ans: 750 mg/m ² 1 x/6 mois	50-80% (études observationnelles rétrospectives)	Réactions de perfusion, infections, hypogammaglobulinémie
Ocrélizumab (Ocrevus)	Perfusion intraveineuse	Off-label < 18 ans: 25 à 40 kg: 300 mg 1 x/6 mois > 40 kg: 600 mg 1 x/6 mois	OPERETTA 1 et 2 en cours	Réactions de perfusion, infections, hypogammaglobulinémie

neurones GABAergiques. Ce déséquilibre active les synapses excitatrices à l'origine d'une hyperactivité corticale et des manifestations neuropsychiatriques.

La présentation clinique rapportée dans l'EA anti-NMDA-R est relativement stéréotypée avec l'identification de trois stades. Il s'associe sur une période généralement de quelques semaines des symptômes psychotiques ou une dysfonction cognitive, suivis de convulsions, de mouvements involontaires, d'une altération de conscience et de manifestations dysautonomiques. Chez les jeunes enfants de < 12 ans, les changements comportementaux sont les symptômes initiaux, incluant une irritabilité, de l'agitation, des persévérances ou une réduction de parole, d'apparition aiguë. Le diagnostic d'une encéphalite auto-immune à anticorps spécifique n'est pas toujours évident à démontrer en pratique, ou à différencier d'autres maladies métaboliques ou neurodégénératives. Le développement récent de critères diagnostiques d'EA en pédiatrie (tableau 3) a permis d'octroyer un degré de probabilité devant une suspicion clinique, en fonction de la présence de marqueurs biologiques et radiologiques.¹⁴ Cette démarche permet l'inclusion d'enfants à suspicion clinique, qui ne remplissent pas la totalité des critères paracliniques, diminuant le risque de retard thérapeutique dans ses formes plus frustes, mais rendant la démarcation des entités neuropsychiatriques d'origine non immune plus floue.

Le traitement de l'EA anti-NMDA est ciblé sur les mécanismes d'induction d'autoanticorps avec les immunoglobulines et les corticostéroïdes en intraveineux en première ligne, combiné à 5 cycles de plasmaphèreses, donnés d'emblée dans les formes sévères, ou après 1 semaine dans les formes réfractaires. En cas de réponse suffisante, le traitement se prolonge

par des bolus mensuels durant 6 à 12 mois. En cas de réponse insuffisante, après 2 semaines de traitement, le rituximab ou le tocilizumab est ajouté en deuxième ligne. Une récupération complète est attendue dans 80% des cas, parfois sur une période prolongée jusqu'à 2 ans.

MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES AVEC ATTEINTE NEUROLOGIQUE CHEZ L'ENFANT

Parmi les maladies inflammatoires systémiques affectant le SNC, le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire multisystémique complexe avec une importante hétérogénéité clinique, évoluant sous forme de poussées-rémission. Le lupus pédiatrique ou juvénile représente 15 à 20% des cas, avec une prédominance féminine chez les adolescentes et une prédilection ethnique chez les personnes d'origines africaine, hispanique ou asiatique.¹⁵ Une histoire familiale positive est présente dans 10% des cas avec une susceptibilité génétique plus évidente à l'âge pédiatrique. Cette contribution génétique repose sur un polymorphisme hérité et/ou acquis puisque des mutations monogéniques ne sont retrouvées que dans 1-4% des cas.¹⁶

Les manifestations neurologiques se présentent typiquement au début de la maladie ou dans les 2 premières années.¹⁵ Ces signes résultent de mécanismes immunitaire, inflammatoire ou ischémique, et la contribution de ces différents processus pathophysiologiques varie d'un enfant à l'autre. Cela souligne la nécessité d'une stratification clinique basée sur les phénotypes immunitaires. Il y a typiquement plus d'enfants négatifs aux autoanticorps (ANA-, dsDNA-) dans la tranche d'âge < 7 ans. La distribution fille:garçon est équilibrée à ce jeune

TABLEAU 3 Critères de classification des encéphalites auto-immunes pédiatriques¹⁰

EA: encéphalites auto-immunes; EEG: électroencéphalogramme; LCR: liquide céphalorachidien; SNC: système nerveux central.

Caractéristiques	Critères diagnostiques	Catégories		
		EA possible	EA probable	EA certaine
Début aigu ou subaigu	Symptômes neurologiques et/ou psychiatriques sur \leq 3 mois	Oui	Oui	Oui
Signes cliniques de dysfonction neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état de conscience (clinique ou EEG) • Déficits neurologiques focaux • Difficultés cognitives • Régression aiguë du développement • Mouvements anormaux (tics exceptés) • Symptômes psychiatriques • Convulsions nouvelles 	\geq 2 signes	\geq 2 signes	\geq 2 signes
Signes paracliniques inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> • Signes inflammatoires dans le LCR • Signes inflammatoires à l'IRM • Signes inflammatoires à la biopsie cérébrale 	Pas disponible	\geq 1 signe	\geq 1 signe
Sérologie EA	Autoanticorps EA dans le sérum et/ou le LCR	Pas disponible	Non	Oui
Exclusion d'autres causes	Notamment les autres causes d'inflammation du SNC	Oui	Oui	Oui

âge, mais augmente à 5:1 chez les enfants plus grands et les adolescents, présentant un phénotype à autoanticorps positifs, soulignant le rôle des facteurs hormonaux dans la pathogenèse de la forme plus classique du LES. La présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) est typiquement associée aux processus ischémiques,¹⁶ se traduisant cliniquement par des céphalées, une vasculopathie des petites artères, des crises convulsives, une chorée et un tableau de psychose. L'atteinte cognitive insidieuse et les troubles de l'humeur type dépression ont été assimilés plus fréquemment à la présence d'autoanticorps anti-NR2 (sous-groupe des dsDNA) et anti-ribosomal P).

Plus de 95% des LES juvéniles ont une signature interféron de type I avec l'immunité innée jouant un rôle primordial dans cette maladie. Alors que l'interféron de type I peut activer le système adaptatif et entraîner, entre autres, un déséquilibre des cellules T effectrices et régulatrices, les autoanticorps dérivés des lymphocytes B et les complexes immuns formés peuvent à leur tour stimuler les cellules dendritiques plasmacytoïdes à produire de l'IFN de type I, créant ainsi un feedback inflammatoire en boucle.¹⁶ L'inflammation systémique amène un taux élevé de cytokines circulantes, activant les cellules immunitaires résidentes dans le SNC et menant à la production intrathécale d'autoanticorps et à la déposition de complexes immuns, à l'origine des lésions vasculaires et parenchymateuses. La voie dysimmune empruntée dans cette maladie multisystémique et les conséquences lésionnelles focales et/ou diffuses du SNC représentent d'importants facteurs à assimiler lors du diagnostic et en vue de la décision thérapeutique.

Des guidelines diagnostiques ont été adaptées pour le lupus juvénile, mais il existe encore peu de recommandations sur les stratégies thérapeutiques pour cet âge. L'approche multidisciplinaire est primordiale pour une coordination optimale des soins entre neurologues, immuno/rhumatologues, psychologues, physiothérapeutes, et un lien rapproché avec la famille et l'école. Le temps vers la rémission est souvent long. Les médicaments immunosuppresseurs comme la cyclophosphamide et les corticostéroïdes à hautes doses sont souvent

utilisés en première intention, puis un relais par des immunosuppresseurs au long cours comme l'azathioprine, le cellcept et les agents ciblant les lymphocytes B comme le rituximab.¹⁵ Le bélimumab, un anticorps monoclonal ciblant le stimulateur des lymphocytes B (BLYS), a été récemment approuvé dès l'âge de 5 ans mais reste peu utilisé en cas de neurolupus en raison du risque d'effets secondaires neuropsychiatriques. L'hydroxychloroquine est recommandée chez tous les patients. Certaines thérapies sont ajoutées en fonction du processus immunopathologique sous-jacent tel qu'un traitement antiagrégant en cas d'aPL persistants. À l'avenir, une meilleure compréhension de la physiopathologie moléculaire du neurolupus va permettre de développer une approche thérapeutique mieux ciblée.

CONCLUSION

Les maladies inflammatoires du SNC débutant à l'âge pédiatrique présentent des caractéristiques cliniques et physiopathologiques distinctes par rapport aux adultes. Elles requièrent une reconnaissance rapide grâce à l'introduction de critères diagnostiques précis, permettant une prise en charge précoce, et un traitement immunomodulateur ciblé, réduisant ainsi l'impact à long terme sur la qualité de vie. Une meilleure compréhension des mécanismes immunopathologiques et des biomarqueurs pourrait améliorer la gestion thérapeutique future de ces maladies.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les critères diagnostiques spécifiques pour les enfants permettent d'identifier précocement les maladies inflammatoires du système nerveux central, et de mettre en place des traitements immunomodulateurs efficaces, réduisant le risque de progression vers des séquelles à long terme.
- Une compréhension approfondie des mécanismes physiopathologiques chez les enfants permet de personnaliser les traitements. L'utilisation de médicaments ciblant spécifiquement les réponses immunitaires anormales peut améliorer les résultats cliniques et limiter les effets secondaires.
- Une approche multidisciplinaire avec les médecins spécialistes en coordination étroite avec l'école et la famille est nécessaire pour soutenir l'enfant dans son développement et son insertion socioéducative, tout en gérant les aspects médicaux complexes liés à ces maladies.

1 Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl.2): S67-73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002881.

2 Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol*.

2021 Feb;20(2):136-49. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30432-4.

3 **Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun;25(3):793-814. DOI: 10.1212/CON.0000000000000730.

4 *Cappa R, Theroux L, Brenton JN. Pediatric multiple sclerosis: genes, environment, and a comprehensive therapeutic approach. *Pediatr Neurol*. 2017 Oct;75:17-28. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.0057.

5 Chitnis T, Aen G, Belman A, et al. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9): 2733-41. DOI: 10.1093/brain/awaa199.

6 Vargas-Lowy D, Kivisäkk P, Gandhi R, et al. Increased TH17 response to myelin peptides in pediatric MS. *Clin Immunol*. 2013 Mar;146(3):176-84. DOI: 10.1016/j.clim.2012.12.008.

7 Balint B, Haas J, Schwarz A, et al. T-cell homeostasis in pediatric multiple sclerosis: old cells in young patients. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):784-92. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2ce0e.

8 Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2015 Apr;77(4):655-67. DOI: 10.1002/ana.24364.

9 Wong YYM, Bruijstens AL, Barro C, et al. Serum neurofilament light chain in pediatric MS and other acquired demyelinating syndromes. *Neurology*. 2019 Sep 3;93(10):e968-74. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008057.

10 **Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11): 1460-9. DOI: 10.1177/0883073812448838.

11 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognosis factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2): 157-65. DOI: 10.1016/

S1474-4422(12)70310-1.

12 Gold SM, Willing A, Leipoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol*. 2019 Mar;41(2): 177-88. DOI: 10.1007/s00281-018-0723-8.

13 Le Guen E, Doukhan R, Hamdani N, et al. Anticorps anti-NR1 dans l'encéphalite anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate et la schizophrénie. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jan;31(1):60-7. DOI: 10.1051/medsci/20153101014.

14 *Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jan 17;7(2): e663. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000663.

15 **Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209: 108274. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108274.

16 Appenzeller S, Pereira DR, Julio PR, et al. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):571-81. DOI:10.1016/S2352-4642(22)00157-2.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Maladies auto-immunes du système nerveux central chez l'enfant

Efficacité ou immaturité immunitaire?
(voir article p. 339)

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. La SEP pédiatrique est une maladie plus inflammatoire qu'à l'âge adulte
- B. Le neurofilament à chaîne légère est un biomarqueur du risque de maladie chronique dans la SEP
- C. L'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDA-R chez l'enfant n'est pas associée à une tumeur ovarienne/testiculaire
- D. Le tableau classique du LES avec des ANA et dsDNA est plus souvent retrouvé chez les jeunes enfants
- E. Le bélimumab est un immunosuppresseur adapté aux patients avec des manifestations neuropsychiatriques

Vitiligo et pelade chez l'enfant: le point de vue dermatologique

(voir article p. 333)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Le vitiligo correspond à une forme d'hypopigmentation acquise
- B. Le diagnostic de vitiligo est posé par le dermatopathologiste sur la base de l'examen d'une biopsie cutanée
- C. Les enfants atteints de pelade ont plus souvent une dermatite atopique que la population générale
- D. Le «PEPPER score» permet de caractériser l'étendue de l'alopécie dans le cadre d'une pelade

Maladies thyroïdiennes auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent

(voir article p. 320)

2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) sont associées à d'autres maladies auto-immunes telles que le vitiligo
- B. Les MTAI sont diagnostiquées à la puberté et avec une prédominance féminine
- C. Le goitre est la présentation la plus fréquente d'une thyroïdite de Hashimoto
- D. Le carbimazole peut induire des effets indésirables graves, tels qu'une agranulocytose à rechercher en cas de fièvre et maux de gorge.

Maladies auto-immunes digestives de l'enfant

(voir article p. 314)

5. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Un typage HLA est nécessaire pour tous les patients afin de confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque
- B. Il existe une corrélation entre le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin et l'utilisation précoce d'antibiotiques
- C. Les hépatites auto-immunes pédiatriques peuvent se présenter par une perturbation récidivante des tests hépatiques
- D. La cholangite sclérosante auto-immune se définit par la présence d'une atteinte des voies biliaires et d'une hépatite d'interface

Diagnostic précoce du diabète de type 1: une avancée vers la médecine de précision

(voir article p. 306)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- A. Le diabète de type 1 de stade 1 est défini par la présence de 4 autoanticorps DT1
- B. Les scores de risque génétique du diabète de type 1 sont basés sur les HLA, mais pas sur les allèles non HLA
- C. Les parents au premier degré d'enfants diagnostiqués avant l'âge de 7 ans ont un risque de DT1 plus élevé que ceux diagnostiqués à l'âge de ≥ 13 ans
- D. La maladie auto-immune associée la plus fréquente est la maladie d'Addison
- E. Le premier anticorps monoclonal de fond teplizumab peut ralentir la progression du stade 1 au stade 2

Quoi de neuf dans les maladies rhumatologiques pédiatriques?

(voir article p. 328)

6. Parmi les pathologies suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) ciblée(s) par la génétique?

- A. Les déficits immunitaires primaires
- B. Le lupus érythémateux systémique
- C. L'arthrite juvénile idiopathique de forme systémique
- D. Les vascularites à début précoce

Réponses correctes:
1AB, 2BCD, 3C, 4C, 5BCD, 6ABCD

Enseignement de la collaboration interprofessionnelle en médecine de famille

Regards croisés sur l'expérience du shadowing

Dr^e MARIE-GARANCE MEUWLY^{a,*}, Dr BAPTISTE PEDRAZZINI^{b,*}, Dr^e NICOLE JAUNIN-STALDER^b et MARIE-CLAUDE BOULET^b

Rev Med Suisse 2025; 21: 346-50 | DOI: 10.53738/REVMED.2025.21.906.346

Le shadowing est une méthode pédagogique qui consiste à accompagner des personnes dans leurs activités quotidiennes sans les perturber. Lors de leur stage de dernière année au cabinet du médecin de famille, les étudiants en médecine à l'Université de Lausanne rencontrent un patient à domicile et observent d'autres professionnels, enrichissant ainsi leur compréhension de la pratique collaborative. Afin d'illustrer cette méthode décrite dans l'article «Le shadowing comme méthode pédagogique pour enseigner la collaboration interprofessionnelle»^a récemment paru dans cette revue, celui-ci présente l'expérience d'une médecin stagiaire ayant vécu le shadowing avec une patiente et son réseau de soins.

Interprofessional collaboration in family medicine Teaching through shadowing: cross-views

Shadowing is a teaching method that involves accompanying people in their daily activities without disturbing them. During their final year externship in a family doctor's practice, medical students from the University of Lausanne meet a patient at home and observe other professionals, thus enriching their understanding of collaborative practice. To illustrate this method described in the article «Shadowing as a pedagogical method for teaching interprofessional collaboration»^a recently published in this journal, this article presents the experience of a trainee doctor who shadowed a patient and her care network during her externship in family medicine.

VÉCU DU SHADOWING EN MÉDECINE DE FAMILLE

Le shadowing est une méthode pédagogique consistant à suivre des individus dans leur vie quotidienne, les observer et dialoguer avec eux, sans perturber le cours normal de leurs activités.¹ Cet article propose de faire découvrir l'expérience de shadowing vécue par une médecin stagiaire (MGM) désormais médecin. Par son regard et ses réflexions à la problématique de la collaboration interprofessionnelle (CIP),

nous proposons de montrer tout l'intérêt de cette méthode pédagogique pour la valoriser et en appréhender les défis, notamment en santé ambulatoire.

MGM est maintenant médecin assistante en 3^e année et travaille dans le Service de chirurgie générale de l'hôpital de la ville de Zurich. En mars 2021, elle a effectué son stage en cabinet de médecine de famille à Echallens, qui est par la suite aussi devenu le lieu de sa première expérience en tant que médecin assistante. Lors de celui-ci, il lui a été proposé de tenter l'expérience du shadowing, qui était alors en phase de projet pilote. À cette étape de sa formation, les concepts de réseau de soins et de communication interprofessionnelle lui apparaissaient comme très abstraits. Grâce à la collaboration du CMS d'Echallens, elle a pu rencontrer une patiente, mais aussi une aide-soignante, une infirmière et la fille de la patiente. Suivre ces personnes dans leur rôle d'accompagnantes à domicile a été à la fois enrichissant sur un plan professionnel, mais surtout humain. La première étape du shadowing consistait à faire connaissance avec la patiente. MGM l'a ainsi rencontrée, à son domicile, en partageant un café.

VIGNETTE CLINIQUE

Madame G., 85 ans, habite en appartement protégé. Elle se mobilise à l'aide d'un rollator. Le **tableau 1** résume ses diagnostics et traitements. De nombreuses personnes sont engagées à ses côtés et constituent son réseau communautaire et de soins (**figure 1**). Le CMS intervient notamment à deux reprises tous les jours. Sa fille s'occupe de faire les courses et l'un de ses fils assume la curatelle.

Impressions de la médecin stagiaire concernant la situation de vie de Mme G.

Afin de s'affranchir de la vision purement médicale de Mme G. et dans le but de mieux comprendre ses liens avec le système de soins qui évolue avec elle, MGM l'a interrogée sur sa vision de sa santé. La patiente lui a expliqué ne pas être dérangée par l'oxygénothérapie, malgré le fait que le tuyau d'oxygène se coince fréquemment dans les roues de sa «Rolls Royce» (son déambulateur) et qu'il est périlleux pour elle de se pencher pour résoudre le problème. Elle disait aller «gentiment», mais qu'elle était très frustrée puisque sa sœur aînée, âgée de

^aClinique d'orthopédie, de chirurgie de la main et de traumatologie, Hôpital cantonal de Zurich, Hôpital Triemli, 8055 Zurich, ^bDépartement de médecine de famille, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne mariegarance.meuwly@gmail.com | baptiste.pedrazzini@unisante.ch nicole.jaunin@svmed-hin.ch | marie-claude.boulet@unisante.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

^aCet article illustre la méthode pédagogique décrite dans l'article Pedrazzini B, Meuwly MG, Jaunin-Stalder N, Boulet MC. Le shadowing comme méthode pédagogique pour enseigner la collaboration interprofessionnelle. Rev Med Suisse 2024; 20: 2135-8. DOI: 10.53738/REVMED.2024.20.895.2135

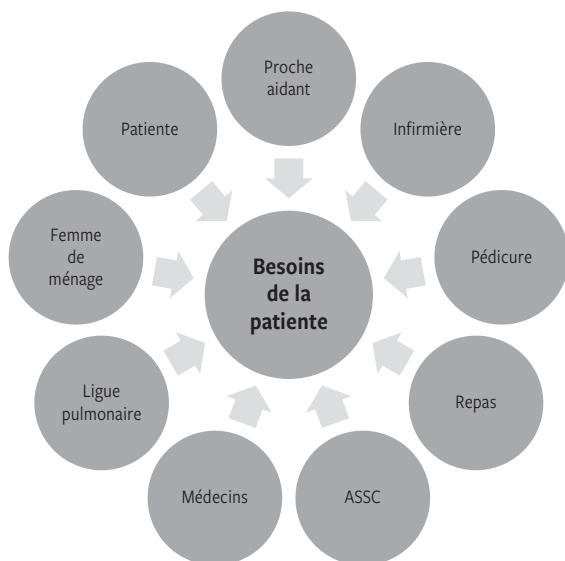
TABLEAU 1 Diagnostics et traitement de Mme G.

CPAP: ventilation en pression positive continue; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; SAOS: syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Diagnostics	Traitements
BPCO (stade II groupe C)	Vilantérol et bromure d'uméclidinium, oxygénothérapie
Diabète de type 2 avec polyneuropathie diabétique	Metformine et sitagliptine
Flutter auriculaire intermittent avec score CHA2DS2-VASc à 5, FEVG à 65%, HTAP	Rivaroxaban
SAOS	CPAP
Hypertension artérielle	Aldactone, diltiazem retard et torasémide
Syndrome des jambes sans repos	Pramipexole
Dégénérescence maculaire liée à l'âge	-
Troubles cognitifs mineurs	-

FIG 1 Réseau de soins de Madame G. perçu par la médecin stagiaire

À l'heure actuelle, les spécialistes de l'interprofessionnalité suggèrent que le patient soit un partenaire actif de soins au même titre que les autres professionnels de la santé. Il fait ainsi partie intégrante de son réseau de soins, de même que ses proches aidants. Ses besoins en santé sont au centre et correspondent à l'objectif commun à atteindre par les différents acteurs du réseau.²
ASSC: assistante en soins et santé communautaire.



94 ans, était en meilleure santé qu'elle. En pratique, MGM s'est trouvée face à une patiente détendue et heureuse de vivre à domicile, qui lui racontait apprécier les rencontres avec son voisin «quelque peu dément», plus pour les flûtes qu'il lui apportait que pour sa discussion.

MGM a ainsi été confrontée à l'image qu'elle s'était faite avant sa visite. Pour se préparer à celle-ci, elle avait lu le dossier de la patiente et s'était au préalable imaginé une situation de vie à domicile passablement bancale. Sans la connaître, elle avait appris qu'elle vivait en appartement protégé, que le personnel du CMS passait deux fois par jour, que sa fille s'occupait de

ses courses, etc. Tous des éléments qui lui avaient fait imaginer une patiente fragile avec une autonomie partiellement réduite sans pour autant qu'elle soit forcément déprimée ou avec une qualité de vie médiocre. Elle ne s'était simplement pas posé la question de savoir qui était l'être humain en face de qui elle allait se trouver.

Cela lui a fait prendre conscience qu'un être humain ne peut pas être résumé dans un dossier médical, qu'il est animé par son énergie, ses valeurs et ses envies et non pas par la liste de ses comorbidités. La patiente lui a fait reconnaître à quel point le maintien à domicile est important. Pour cela, MGM considère maintenant que la communication interprofessionnelle est indéniablement à la fois une valeur essentielle et une compétence nécessaire à la pratique du métier de médecin. Elle considère ainsi avoir mieux saisi l'expression «remettre la patiente au centre», ce qui est bien différent de notre interprétation médicale personnelle, parfois réductrice ou jugeante, d'une situation».

Après avoir fait connaissance avec la patiente et découvert sa situation médicale, MGM a pris contact avec le CMS et la fille de la patiente afin de planifier les différentes rencontres avec le réseau de soins et la patiente. Ces personnes ont été recontactées deux ans plus tard pour connaître leur point de vue au sujet de cette expérience.

INTERVIEW DE MARIE-CLAUDE AMAR (MCA)

MCA travaille alors en tant que responsable au CMS d'Echallens. C'est avec elle qu'un premier contact a été établi lors du lancement du projet afin de mettre en lien les différents intervenants.

Comment avez-vous vécu l'expérience du shadowing en médecine de famille?

«J'ai trouvé la démarche très intéressante. L'équipe l'a également appréciée sur le plan de l'interprofessionnalité. Il est vrai que cela donne l'impression que le futur médecin s'intéresse à notre activité. La preuve de cet intérêt au sein de l'équipe était qu'il n'y a eu aucune difficulté pour trouver quelqu'un qui veuille y participer. Je crois que les collaborateurs y voient la possibilité d'acquérir de nouvelles compétences. Aussi, d'un point de vue plus pratique, cela permet d'avoir un regard neuf sur le client, comme lorsque nous intégrons un nouveau collaborateur à l'équipe. C'est intéressant car cela permet de questionner le fonctionnement en place, d'analyser la situation de façon nouvelle.»

Que pensez-vous de cette méthode pédagogique?

MCA a mis cette expérience en miroir avec l'autre contact que les étudiants en médecine de Lausanne ont avec le CMS. «En 2^e année, les étudiants passent deux demi-journées au sein du CMS afin de se familiariser avec ce système ambulatoire. Pour moi, l'expérience du shadowing est préférable parce que les étudiants sont en fin de formation. Ce sont aussi potentiellement des personnes qui travailleront dans quelques années dans un cabinet. La proximité avec le patient et le fait d'aller à domicile rend l'expérience beaucoup plus riche.»

«Je pense qu'il serait bien d'intégrer à l'expérience un colloque de discussion avec tous les corps de métiers durant le shadowing. Cela permettrait à l'étudiant d'ancrer la situation et d'en débattre. L'équipe apprécie cela et est proactive dans ce type de discussion. L'obstacle principal reste toutefois le manque de temps. Il serait également intéressant d'avoir un retour par rapport à l'équipe 1 ou 2 mois après l'expérience du shadowing. Cela serait l'occasion de remettre en question les pratiques en place.»

Quels sont selon vous les ingrédients pour favoriser une CIP de qualité?

«Dans le cadre des soins à domicile, bien connaître les rôles de chacun est indispensable. Au quotidien, les soignants du CMS travaillent seuls sur le terrain. Avoir un lien avec le médecin de famille (MF), que celui-ci soit disponible, améliore la qualité de la prise en charge, particulièrement lorsqu'on rencontre une difficulté. Chaque occasion de développer ces liens est à saisir. Pour les soignants, se connaître et se reconnaître, c'est facilitant.»

INTERVIEW DE MADAME D., PROCHE AIDANTE ET FILLE DE LA PATIENTE DÉSORMAIS DÉCÉDÉE

Comment avez-vous vécu l'expérience du shadowing en médecine de famille et que pensez-vous de cette méthode pédagogique?

«J'ai trouvé bien d'être intégrée dans cette démarche parce que cela permet de sensibiliser les étudiants sur l'importance des proches aidants. J'ai apprécié que l'étudiante se soucie de comment je me sentais dans la situation. Cela m'a valorisée.»

Quels sont selon vous les ingrédients pour favoriser une CIP?

«Les proches aidants devraient être plus soutenus dans les démarches initiales. On est très démunis dans une telle situation, on ne sait pas comment se placer. J'ai dû passablement m'impliquer pour que le réseau se mette en place. Cela prend beaucoup d'énergie et malgré le soutien de ma famille, je me suis sentie très seule.»

«Une fois le réseau en place, j'ai apprécié le fait que les infirmières prennent facilement contact avec moi pour m'informer de l'évolution. J'ai regretté que le canal de communication soit souvent unilatéral et que l'on ne se préoccupe pas plus de mon ressenti sur la situation de ma maman.»

«J'ai eu du plaisir à m'occuper de ma maman mais ça a été un énorme investissement. J'aurais aimé avoir plus de soutien parce que je ne m'étais pas imaginé tout ce que cela implique d'être proche aidante. On prend un rôle mixte entre un proche et un soignant. C'est intense, spécial. Mon médecin traitant (NDLR, le même que sa maman) et le CMS m'ont bien entourée. L'approche empathique de mon médecin m'a bien aidée et c'était agréable d'avoir quelqu'un avec qui partager. Je me suis sentie écoutée.»

INTERVIEW DE CAROLINE LANDUYT (CL), INFIRMIÈRE RÉFÉRENTE AU CMS

CL était infirmière référente de la patiente et a participé au shadowing. La médecin stagiaire est venue observer une intervention au domicile de la patiente.

Comment avez-vous vécu l'expérience du shadowing?

«J'ai beaucoup apprécié l'expérience du shadowing. Je trouve la méthode efficace pour comprendre l'interprofessionnalité en médecine de premier recours. Je pense cependant que *la qualité de l'expérience dépend beaucoup de l'étudiant, de ses valeurs et de la posture qu'il adopte*. Il faut, pour que cela fonctionne, que le stagiaire s'intéresse réellement au travail de l'autre. Il faut se situer sur un même niveau, tant dans le projet de shadowing, pour comprendre le rôle de l'autre, qu'à long terme afin de pouvoir collaborer de manière efficace. Une clé pour cela est l'écoute de l'autre et cela nécessite une certaine maturité que l'on ne pourrait pas attendre d'un étudiant au début de ses études.»

Comment favoriser une CIP de qualité?

«L'expérience professionnelle paraît primordiale. Avec le temps, nous acquérons la maturité nécessaire pour exercer un leadership et une sensibilité adéquate pour exercer celui-ci lorsqu'il le faut. Cela permet de guider l'équipe de soins à tour de rôle en fonction des besoins du patient. Pour cela, il faut rester flexible mais également être prêt à assumer ensemble les décisions que l'on prend.»

«La clarification des rôles est d'autant plus simple quand les différents acteurs de santé sont formés à mener une discussion en interprofessionnalité. L'écoute est meilleure, chacun est en mesure de méta-communiquer et de valider les autres professionnels.»

«Pour une bonne CIP, certaines valeurs sont indispensables: le respect de la position de chacun, le soutien et la validation des autres soignants, la franchise et la transparence des propos.»

INTERVIEW DE JEAN-LUC VONNEZ (JLV), MÉDECIN DE LA PATIENTE

JLV est MF à Echallens depuis une dizaine d'années. Il reçoit régulièrement des stagiaires au cabinet.

Comment avez-vous vécu l'expérience du shadowing en médecine de famille?

«J'ai apprécié participer au shadowing même si, au départ, cette expérience a été confrontante pour moi. Le fait que quelqu'un ait l'opportunité de prendre le temps d'observer ma communication et ma manière de collaborer en interpro a été exposant. J'ai craint un peu que le regard externe sur la gestion de la CIP mette en lumière des lacunes dans la façon de collaborer avec les autres professionnels de la santé. Pour moi, c'est révélateur du manque de temps que nous avons pour prendre du recul et réfléchir. L'interprofessionnalité est vécue dans la course, on n'a malheureusement que peu de temps pour s'interroger sur la qualité de nos interactions.»

Que pensez-vous de cette méthode pédagogique?

«Je suis très séduit par l'idée d'être observateur sans action. C'est une bonne manière de se mettre à la place du patient et de poser un regard réflexif. En effet, en prenant activement part aux soins ou à la discussion, nous ne sommes plus en mesure d'avoir cette qualité de réflexion. Le shadowing est un outil extrêmement puissant pour travailler sur l'empathie et sur la réflexivité autour de la relation.»

«Se placer du point de vue du patient, comprendre ce qui se passe, permet de se rendre compte de notre impact en tant que soignant. Dans cette posture, il est possible de prendre la mesure des véritables perceptions du patient, d'entrer dans son monde. Le patient comprend-il ce qu'on fait? Saisit-il le rôle de chacun dans le réseau de soins?»

Quels sont selon vous les ingrédients pour favoriser une CIP de qualité?

«Le temps est l'une des clés pour la CIP. Opter pour une attitude d'envie de faire avec les autres plutôt que de détenir soi-même toutes les solutions en est une autre. Lorsqu'on se rend compte de l'intérêt de l'interprofessionnalité, c'est aussi un soulagement de ne plus devoir porter le patient seul. Nous ne sommes alors qu'un intervenant, qui a besoin des autres autant que les autres de nous.»

«Finalement, collaborer efficacement, c'est aussi renoncer à certaines idées préconçues et bien connaître les spécificités des partenaires avec qui on collabore.»

MISE EN PERSPECTIVE

Une fois les différentes rencontres effectuées, un travail de réflexion est à mener en se basant sur les six compétences de base en CIP ([tableau 2](#)).³

Les patients dans différents endroits

Nous manquons d'occasion permettant d'inscrire les patients dans leur quotidien, en tant que personne et non plus en tant que patient. Nous, soignants, sommes parfois confrontés à la vision que se font les patients du monde médical par quelques situations de notre entourage. Mais dans ces cas, nous

	TABLEAU 2	Axes d'apprentissage au travers du shadowing	
--	------------------	---	--

Selon les six compétences clés en collaboration interprofessionnelle.

Compétences clés en collaboration interprofessionnelle	Mot-clé
Travail d'équipe	Écoute
Clarification des rôles	Remise en question
Communication interpersonnelle	Respect
Soins centrés sur la personne, ses proches et la communauté	Soutien
Résolution des conflits interprofessionnels	Ouverture
Leadership collaboratif	Horizontalité

manquons alors probablement de recul simplement par la place que prennent nos émotions.

En commençant à travailler comme médecin assistant, l'hôpital tend à nous enfermer dans une autre réalité. Un patient à l'hôpital n'est plus une personne à la maison. Elle devient une liste de diagnostics, de médicaments, une lettre de sortie à rédiger. En somme, durant une journée à l'étage, le dialogue avec les patients représente une infime partie de notre prise en charge. Le passage en ambulatoire ou une expérience telle que le shadowing nous rappellent quelque part que le monde médical ne représente pas le quotidien des patients. Le dialogue, la compréhension d'un patient dans son ensemble et la sensibilisation à sa propre vision de la santé sont pourtant essentiels à la prise en charge des *personnes*. «Je me trompe peut-être, mais j'ai l'impression qu'avoir pu voir Madame G. dans son quotidien il y a trois ans influence encore aujourd'hui mes premiers pas dans ma pratique hospitalière. Lorsqu'il s'agit de traiter un patient âgé polymorbide, pour qui le maintien à domicile est l'objectif le plus sacré de son séjour, je ne m'arrête pas à mon jugement seul de la clinique, je cherche activement à m'entourer de ses proches, de son réseau de soins afin d'appréhender la situation sous différents angles. Il ne s'agit plus de ma vision médicale seule mais d'un réseau qui se crée et je pense que la beauté humaine de ce qui se met en place autour du patient rend notre travail beaucoup plus riche.»

L'interprofessionnalité

Les premiers pas en tant que médecin assistant ne sont pas faciles et l'une des difficultés réside certainement dans l'interprofessionnalité. Nous étudions en moyenne 6 ou 7 années de notre vie, à Lausanne du moins, de manière plutôt solitaire. Nos vrais débuts en clinique sont les stages de 6^e année, durant lesquels nous sommes confrontés pour la première fois aux autres professionnels de la santé.

Collaborer avec ceux-ci, qui sont tous des personnes essentielles au quotidien des patients, que ce soit à l'hôpital ou en ambulatoire, est une nécessité quotidienne. Cela demande des compétences communicationnelles, la reconnaissance du rôle de l'autre et une vision globale des patients. Chacun répond à des priorités différentes. Harmoniser et replacer les besoins du patient au centre en intégrant ces priorités demande de l'énergie et le développement de compétences qui ne sont pas enseignées de manière approfondie. Même si certains sont naturellement à l'aise dans la CIP, ces compétences humaines et relationnelles au sein d'une équipe ne sont malheureusement pas une évidence.

Avec le vieillissement de la population, nous nous trouvons face à un défi démographique. Nous vivons longtemps, mais pour la majorité cela implique parallèlement une diminution de la santé. Nous tendons à autonomiser les personnes aussi longtemps que possible, ce qui implique une augmentation des soins à domicile; par conséquent, nous nous dirigeons vers un système de santé où les soins à domicile feront de plus en plus partie de l'ordinaire. En même temps, nous tendons à avoir une médecine toujours plus spécialisée. En tant que médecin, comprendre le système ambulatoire est donc nécessaire pour répondre correctement aux besoins des patients.

CONCLUSION

Le shadowing est une expérience immersive qui permet de s'interroger sur notre positionnement face aux patients et aux autres professionnels de la santé ainsi que sur l'importance des réseaux de soins qui gravitent autour des patients, particulièrement dans un setting ambulatoire. Cela permet d'améliorer la compréhension et le respect des autres professions de la santé, l'apprentissage du travail en équipe, la communication et la réflexion sur son propre positionnement afin de mieux appréhender les facteurs organisationnels et situationnels.

L'expérience du shadowing a un effet durable sur la perception de la CIP par les étudiants et est vécue de manière très positive par l'ensemble des partenaires des réseaux de soins. Cet enseignement leur permet de se rencontrer, de se questionner sur leur rapport interprofessionnel et a donc un effet bénéfique pour leurs collaborations futures et leurs soins communs aux patients.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

B. Pedrazzini: <https://orcid.org/0000-0003-3747-072X>

N. Jaunin-Stalder: <https://orcid.org/0090-0001-4704-0478>

1 **Shafran DM, Richardson L, Bonta M. A novel interprofessional shadowing initiative for senior medical students. *Med Teach*. 2015 Jan;37(1):86-9. DOI: 10.3109/0142159X.2014.929099.

2 Pomey MP, Flora L, Karazivan P, et al. Le «Montreal model»: enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de la santé.

Sante Publique. 2015(Suppl.1):41-50.

3 Consortium pancanadien pour l'interprofessionnalisme en santé. Référentiel national de compétences en matière d'interprofessionnalisme. Colombie-Britannique Udl: College of Health Disciplines, 2010.

**** à lire absolument**

Racisme dans les soins (partie 2) : biais implicites*

ELISE BLANDENIER^a, Dr JEAN BAPTISTE NGASSOP^b, Dr KEVIN MORISOD^b, Dre VÉRONIQUE GRAZIOLI^b, Dre NOLWENN BÜHLER VIREDAZ^c, KEVIN DZI^d, BRIGITTE PAHUD VERMEULEN^b, Pr PATRICK BODENMANN^b et Dr RAINER TAN^b

Rev Med Suisse 2025; 21: 351-5 | DOI: 10.53738/REVMED.2025.21.906.351

Comme l'ensemble de la population, toutes les soignantes et soignants ont des biais implicites envers les patientes et patients racisés. Contrairement aux biais explicites, les actes découlant des biais implicites ne sont pas intentionnels, mais peuvent néanmoins avoir des conséquences importantes sur les soins prodigués aux patientes et patients. De nombreuses études ont démontré que ce type de biais entraînait, entre autres, une gestion inadéquate de la douleur, une fausse identification de l'urgence et une mauvaise communication patient-soignant. Ce deuxième article d'une série sur le racisme dans les soins explore la diversité des formes que peuvent prendre les biais implicites, l'étendue de leurs répercussions dans la pratique et la manière dont les soignantes et soignants peuvent les atténuer dans le but de fournir des soins plus équitables aux patientes et patients racisés.

Racism in Health Care (part 2): implicit bias

All health providers have implicit biases that can result in discriminatory care for racialized patients. Contrary to explicit bias, such acts are unintended, but can nonetheless have important consequences to patient care. These types of biases have been found to result in inadequate pain management, a false identification of urgency, and poor patient-provider communication. This second article in a series on racism in healthcare, explores the various forms of implicit biases in care, the extent of their impact, and how health providers can mitigate them. The aim of this review will be to inform readers on how to provide more equitable care for racialized patients.

INTRODUCTION

Longtemps demeurée peu étudiée,¹ la discrimination raciale dans les soins est aujourd'hui un objet de recherche essentiel permettant, entre autres, d'améliorer la prise en charge des patientes et patients racisés. Comprendre les mécanismes du racisme dans les soins permet, en effet, de favoriser une prise en charge équitable pour toutes et tous.

Le racisme dans les soins s'exprime de manière diversifiée: les micro-agressions, le racisme structurel, institutionnel ou

encore intériorisé, les biais explicites et implicites. Un biais implicite est une croyance se traduisant par un comportement verbal ou non verbal ou des attitudes inconscientes² et ayant potentiellement pour conséquence, une discrimination dans la prise en charge des patientes et patients racisés. Dans une perspective sociologique, le terme «racisé» permet de nommer toutes les personnes concernées par de potentielles discriminations racistes.³ Ce terme est préféré à «personne de couleur» car il permet de mettre en avant les dynamiques structurelles racistes n'épargnant pas le domaine médical.

Ce deuxième article d'une série sur le racisme dans les soins⁴ présente les enjeux relatifs aux biais implicites en détaillant leurs origines et leurs influences dans la prise en charge des patientes et patients racisés. Pour des raisons de brièveté, il se limite à la question des biais implicites raciaux à l'égard des patients. Nous reconnaissons l'existence de préjugés implicites à l'égard des soignants et soignantes et d'autres formes de préjugés implicites (sexisme, âgisme, xénophobie) qui ont un impact significatif sur les issues cliniques et justifient des discussions plus approfondies sur les approches intersectorielles.

BIAIS IMPLICITES

Parce qu'il fait référence à la fois aux stéréotypes et aux préjugés,⁵ le terme de biais (*bias* en anglais) est particulièrement adapté pour décrire les comportements potentiellement discriminants des soignants envers les patientes et patients racisés. Les biais implicites s'opposent aux biais explicites qui sont généralement le reflet des croyances et attitudes d'un individu.⁶ Les biais explicites sont exprimés ouvertement et l'individu estime agir en concordance avec ses croyances.⁷ Le syndrome méditerranéen, par exemple, s'inscrit dans cette catégorie de biais. Lorsqu'un ou une soignante élicite un *syndrome* méditerranéen chez un ou une patiente, il ou elle dévalue, alors, consciemment l'intensité de la douleur de la patiente ou du patient du fait de son origine.⁸

À la différence des biais explicites, l'individu n'a généralement pas conscience des biais implicites, il y a donc souvent un décalage entre ce que la soignante ou le soignant désire faire et ce qu'elle ou il fait réellement.⁹ Les biais implicites reflètent l'intériorisation des normes et hiérarchies sociales. Par exemple, un médecin pourrait décider d'accentuer le temps consacré à la prévention durant sa consultation en présupposant une faible littératie en santé de sa patiente ou de son patient. Ainsi, les soignantes et soignants, bien que désireux d'offrir un soin équitable, peuvent, malgré tout, être

^aDoctorante, Institut de recherches sociologiques, Université de Genève, Uni-Mail, 1211 Genève 4, ^bDépartement vulnérabilités et médecine sociale, Centre universitaire de médecine générale et de santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne, ^cDépartement épidémiologie et systèmes de santé, Recherche et développement, Unisanté, 1011 Lausanne, ^dInstitut des humanités en médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1011 Lausanne
elise.blandenier@etu.unige.ch | jean.ngassop@unisante.ch | kevin.morisod@unisante.ch
veronique.grazioli@unisante.ch | nolwenn.buhler@unisante.ch | kevin.dzi@chuv.ch
brigitte.pahud@unisante.ch | patrick.bodenmann@unisante.ch | rainer.tan@unisante.ch
*Le premier volet de cet article: «Racisme dans les soins (partie 1): un enjeu d'équité en santé» est paru dans la RMS du 4 décembre 2024. DOI:2024.20.898.2302

TABLEAU 1

Manifestations des biais implicites raciales dans les soins

Communication patient-soignant

- Consultations plus courtes avec moins d'informations
- Discussions moins participatives
- Altération de la compréhension patient-soignant
- Discussions moins «patient-centrées»

Traitement différentiel

- Traitements inadéquats des douleurs liés à de fausses croyances sur la tolérance à la douleur des patients noirs et croyances erronées sur l'abus d'opioïdes

Évaluation d'urgence

- Sous-estimation de l'urgence de nombreuses situations cliniques, y compris les douleurs thoraciques
- Plus grand nombre de césariennes médicalement injustifiées

discriminants à leur insu du fait de leurs croyances et de leurs stéréotypes. Les biais implicites s'illustrent, dans toute forme d'interactions humaines,¹⁰ influencent nos actions¹¹ et peuvent nous inciter à présenter une réponse inadéquate à une problématique donnée.¹²

En se basant sur les résultats d'un test librement accessible en ligne évaluant les biais implicites (the Implicit Association Test (IAT): <https://implicit.harvard.edu/implicit/takeatest.html>) complété plus de 2 millions de fois par des participants du monde entier, on constate que les biais implicites sont largement et universellement répandus.¹³ Or, ceux-ci ont des conséquences concrètes sur les prises en charge et l'accessibilité à des soins de qualité dans le système sanitaire.¹⁴ Les biais implicites peuvent se présenter dans différents contextes (tableau 1) et mener à des erreurs ou à des retards dans les diagnostics et les traitements¹⁵ et représentent donc un enjeu de santé qu'il est primordial d'aborder dans un souci d'équité et de qualité des soins.

BIAS IMPLICITES DANS LA COMMUNICATION SOIGNANT-PATIENT

Les biais implicites peuvent transparaître dans les interactions patient-soignant. En effet, une revue systématique menée sur des données récoltées entre 1995 et 2016 aux États-Unis a démontré que les patientes et patients noirs ont une qualité de communication, avec la soignante et le soignant (peu importe leur race), moins bonne que les patientes et patients blancs.¹⁶ De plus, elles et ils reçoivent souvent moins d'informations, les discussions sont moins participatives, moins compréhensives, moins centrées et parfois les interactions sont plus courtes.¹⁶⁻¹⁸ Il est inquiétant de constater qu'en psychiatrie, des discriminations racistes ont également été démontrées dans l'usage plus fréquent de moyens coercitifs (mesures limitatives de liberté ou traitements d'urgence par injection) chez les patientes et patients racisés.¹⁹

L'expérience négative des patientes et patients racisés et le pressentiment des biais implicites des soignantes et soignants

^aDans cette étude, les chercheurs ont utilisé des vignettes imagées fabriquées par l'intelligence artificielle représentant des personnes issues de différentes parties du monde. La commande pour générer les images a été la suivante: homme ou femme de 50 ans; blanc; noir; nord-africain; asiatique portant un t-shirt blanc; une main sur la poitrine; visage exprimant une forte douleur.

influencent également les rapports entre patients et soignants.¹⁷ Les patientes et patients ayant perçu des biais racistes chez les soignantes et soignants sont moins susceptibles d'adhérer aux traitements proposés²⁰ et de solliciter des soins.²¹

BIAS IMPLICITES DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS

Le traitement inégal de la douleur est un exemple de conséquences néfastes des biais implicites dans la pratique médicale. Aux États-Unis, selon une méta-analyse, une patiente ou un patient noir a 22% moins de probabilités de recevoir une antalgie et 29% moins d'obtenir une antalgie à base d'opioïdes qu'une patiente ou un patient blanc alors que l'indication s'y prête.²² Selon des études s'intéressant à l'évaluation de la douleur par des cliniciennes et cliniciens confrontés à des cas hypothétiques divers, malgré une présentation clinique identique, les patientes et patients noirs se voyaient systématiquement attribuer des notes de douleur inférieures aux patientes et patients blancs et ainsi, se voyaient proposer moins d'antalgiques.²³⁻²⁵ Ces résultats inquiétants peuvent s'expliquer en partie. En effet, une étude américaine menée auprès d'étudiantes et d'étudiants de médecine et médecins-assistants blancs a démontré que 50% d'entre elles et eux croyaient au moins à l'une des fausses croyances suivantes: a) les terminaisons nerveuses des personnes noires sont moins sensibles que celles des personnes blanches; b) la peau des personnes noires est plus épaisse que celle des personnes blanches et c) le sang des personnes noires coagule plus rapidement que celui des personnes blanches.²⁴ À noter que même si certains cliniciens pensaient que les patientes et patients noirs ressentait plus de douleur que les patientes et patients blancs, ils ne proposaient pas pour autant plus d'analgésiques, ce qui démontre la complexité des biais implicites. Un autre facteur pouvant contribuer à l'inégalité des traitements antalgiques est l'existence de fausses croyances concernant l'abus d'opioïdes comme étant plus élevé chez les patientes et patients racisés,²⁶ alors qu'en réalité, aux États-Unis, il n'est pas plus fréquent chez cette catégorie de patientes et patients.²⁷

BIAS IMPLICITES DANS LES ÉVALUATIONS LORS D'URGENCES

Une étude menée auprès de plus de 1500 soignantes et soignants (médecins urgentistes, internes, infirmiers et infirmières) belges, français et suisses démontre que le genre et l'origine ethnique perçue^a ont une influence sur l'attribution d'un degré d'urgence chez les patientes et patients présentant des douleurs thoraciques.²⁸ Cette étude et de nombreuses autres montrent qu'en comparaison à des patientes et patients blancs, les patientes et patients noirs sont moins susceptibles de recevoir des soins d'urgence (ECG, test des enzymes cardiaques, prescription d'agents antiplaquetaires et/ou de benzodiazépines) par comparaison aux patientes et patients blancs.^{29,30} Cela s'explique très probablement en grande partie par les biais implicites des soignantes et soignants.^{28,31} À noter que ces constatations de discrimination s'appliquent également aux femmes.³²

Les biais implicites sont particulièrement présents dans des contextes d'urgence, de surcharge et de stress. Cela inclut donc les salles d'accouchements.³³ Ainsi plusieurs études montrent que les femmes noires étaient plus à risque de subir des césariennes médicalement injustifiées que les femmes blanches.³⁴

CONTEXTE SUISSE

La plupart des études attestant de l'impact négatif du racisme sur la santé des personnes racisées ont été réalisées aux États-Unis.³⁵ Or, en raison de la spécificité de son contexte historique et socioculturel, le contexte nord-américain ne permet pas d'effectuer des comparaisons satisfaisantes. Il paraît cependant raisonnable de penser que les constatations des chercheurs anglo-saxons peuvent être inférées au contexte suisse, ainsi l'histoire américaine comme celle européenne ont été «marquées par des injustices et des atrocités commises au nom d'une soi-disant supériorité raciale (ségrégation, esclavage, colonialisme, impérialisme)³⁶». En revanche, la spécificité du contexte sociopolitique suisse a besoin d'être prise en compte et les lacunes dans la recherche à cet égard devraient être comblées au plus vite. Selon une revue systématique sur le racisme dans les soins, aucune étude en Suisse ne s'est intéressée à cette thématique.³⁵

Dans l'une des seules études menée en Suisse évoquant le racisme dans les soins que nous avons pu identifier, Drewniak et coll. constatent que l'origine et le statut légal (utilisés ici comme proxy pour l'origine ethnique) des patientes et patients jouent un rôle significatif sur le jugement médical de l'urgence lors de la prise en charge.³⁷ À noter que cette étude n'est pas mentionnée dans la récente revue systématique citée précédemment.³⁵

À ces actes de discriminations s'ajoutent des besoins en santé spécifiques non comblés³⁸ comme les suivis pour les comorbidités somatiques et psychiatriques mettant à mal les valeurs d'équité et d'accessibilité aux soins en Suisse.

Les recherches menées dans le monde nous incitent à une réflexion sur nos pratiques cliniques et soulignent le besoin grandissant d'étude sur les biais implicites et autres discriminations.

QUELLES SOLUTIONS POSSIBLES?

Nous avons essayé de démontrer, dans cet article, qu'aucun médecin et plus largement aucune soignante ou soignant n'est à l'abri des biais implicites et est à risque de les voir se manifester dans ses prises en charge. Dans le premier article de cette série sur le racisme dans les soins, nous avons décrit les grands piliers structurels permettant de prévenir le racisme dans le système de soins.⁴ Ici, nous allons nous concentrer sur les méthodes de prévention au niveau de l'individu pour réduire ses biais ou tout du moins en diminuer les conséquences, en s'inspirant du cadre conceptuel de Marcelin et coll., (figure 1).²

Reconnaître le problème

Une première étape serait de prendre conscience que nous avons tous des biais implicites, de l'enjeu qu'ils représentent et de leurs effets délétères sur les prises en charge des patientes et patients racisés. Une façon de le faire serait de passer un test des biais implicites (Implicit Association Test).¹ Une recherche démontrait, en 2018, que les médecins s'estimant d'une objectivité à toute épreuve (free from bias) étaient ceux qui avaient les plus mauvais résultats aux tests de biais.^{39,40}

Être systématique²

Les protocoles, checklists ou systèmes d'aide à la décision clinique permettent souvent de contribuer à garantir un traitement équitable à tous les patientes et patients.⁴¹ Ce sont des outils de sécurité pour les patientes et patients qui permettent à la soignante et au soignant de se fixer un cadre. Il appartient aussi à la soignante et au soignant de se questionner sur sa propre pratique et de faire preuve d'introspection et de rigueur. Se questionner: Ai-je agi avec cette patiente ou ce patient comme avec les autres?

Acquérir des compétences cliniques transculturelles

Les compétences cliniques transculturelles sont définies comme un ensemble de connaissances, d'attitudes et de savoir-faire permettant aux soignantes et soignants de prendre en soin de manière adaptée des patientes et patients d'origines diverses.⁴² Les soignantes et soignants ayant acquis des compétences cliniques transculturelles sont plus à même

FIG 1 Comment mitiger ses biais implicites dans les soins



Reconnaître le problème

- Être conscient que nous avons tous des préjugés
- Les biais implicites ont des effets délétères sur la prise en charge médicale des patients racisés



Se questionner

- Avant toute décision, demandez-vous : « Ai-je agi avec ce patient comme avec les autres ? »



Être systématique

- Suivez des protocoles ou des checklists



Acquérir des compétences/humilité transculturelle

- Reconnaître ces biais
- Adopter une posture d'ouverture d'esprit, d'humilité et de curiosité

de reconnaître et d'identifier leurs biais implicites afin d'en éviter les conséquences négatives sur les patientes et patients racisés.⁴³ Cependant, il a récemment été avancé que les compétences transculturelles pouvaient avoir pour conséquence involontaire d'accroître les stéréotypes et de favoriser les attitudes et les comportements racistes.⁴⁴ En revanche, adopter une posture d'ouverture, d'humilité et de curiosité lorsque l'on est en contact avec des patientes et patients racisés peut encourager un dialogue plus ouvert.

CONCLUSION

Il semble fondamental de rappeler que malgré l'existence de lois luttant contre le racisme, ce dernier continue à être une réalité quotidienne et constante dans notre société pour beaucoup d'entre nous. De plus, le racisme est imbriqué avec d'autres types d'inégalités liées au genre, aux revenus, etc. qui influencent également les pratiques discriminatoires dans les soins. Les biais implicites ne parviennent pas à eux seuls à expliquer les discriminations dans les soins. La répartition inégale du pouvoir et des richesses dépasse largement le contexte hospitalier et du soin. De plus, les infrastructures et les institutions hospitalières contribuent à renforcer le racisme dans les soins. Les soignantes et soignants évoluent dans ce contexte et les pratiques discriminatoires ne sont pas les seuls résultats de biais implicites.⁴⁵

Comme démontré, sans intention de nuire, il est possible de commettre des discriminations sur la base de biais implicites avec des patientes et patients racisés. Ces discriminations

peuvent s'illustrer, notamment, dans des différences dans les stratégies de traitement où lors de l'évaluation dans le cadre de l'urgence, ainsi que par une détérioration de la communication entre la patiente, le patient et le prestataire de soins. Il est donc important de reconnaître nos biais implicites et leurs conséquences en gardant à l'esprit que l'intentionnalité ne régit pas forcément le résultat. Il s'agit de faire preuve de transparence, d'ouverture, et d'humilité afin de reconstruire la relation de confiance avec la patiente et le patient racisé.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

K. Morisod: <https://orcid.org/0000-0002-2615-5428>

N. Bühler Viredaz: <https://orcid.org/0000-0003-2941-8032>

K. Dzi: <https://orcid.org/0000-0002-6186-465X>

P. Bodenmann: <https://orcid.org/0000-0002-1058-1035>

R. Tan: <https://orcid.org/0000-0002-9273-9632>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les soignantes et soignants ont des biais implicites influençant les décisions cliniques à différents niveaux.
- Il est nécessaire de reconnaître ses biais implicites afin de prévenir de potentielles discriminations des patientes et patients racisés dans les soins.
- Il est possible de modérer l'impact des biais implicites en mettant en place des stratégies concrètes lors des prises en charge.

1 Sharma M, Kuper A. The elephant in the room: talking race in medical education. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2017 Aug;22(3):761-4.

2 **Marcelin JR, Siraj DS, Victor R, Kotadia S, Maldonado YA. The Impact of Unconscious Bias in Healthcare: How to Recognize and Mitigate It. *J Infect Dis.* 2019 Aug 20;220(220 Suppl.2):S62-73.

3 dos Santos Pinto J, Ohene-Nyako P, Pétrémont ME, et al. *Un/doing Race* [En ligne]. Seismo Verlag AG; 2022. (Cité le 26 juillet 2022). Disponible sur: www.seismoverlag.ch/fr/daten/un-doing-race-f/

4 Ngassop JB, Morisod K, Tan R et al. Racisme dans les soins (partie 1) : un enjeu d'équité en santé. *Rev Med Suisse.* 2024.20.898.2302-6.

5 **FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC Med Ethics.* 2017 Mar 1;18(1):19.

6 Quillian L. New Approaches to Understanding Racial Prejudice and Discrimination. *Annu Rev Sociol.* 2008 Jan;32(1):299-328.

7 Blair IV, Banaji MR. Automatic and Controlled Processes in Stereotype Priming. *J Pers Soc Psychol.* 1996;70(6):1142-63.

8 Dergham M, Charles R. Le «syndrome méditerranéen»: une stigmatisation par catégorisation des conduites de maladies. *Médecine.* 2020;460-4.

9 Burgess DJ, Van Ryn M, Crowley-Matoka M, Malat J. Understanding the provider contribution to race/ethnicity disparities

in pain treatment: insights from dual process models of stereotyping. *Pain Med.* 2006 Mar-Apr;7(2):119-34.

10 Staats C, Dandar V, St Cloud T, Wright RA. Proceedings of the Diversity and Inclusion Innovation Forum: Unconscious Bias in Academic Medicine [En ligne]. The Ohio State University: The Kirwan Institute for the Study of Race and Ethnicity; Association of American Medical Colleges, 2017, p. 105.

Disponible sur: https://store.aamc.org/downloadable/download/sample/sample_id/168/

11 Detmer D, Fryback D, Gassner K. Heuristics and biases in medical decision-making. *J Med Educ.* 1978 Aug;53(8):682-3.

12 Toscani P. Les biais cognitifs: entre nécessité et danger. *Futuribles.* 2019 Jan;(428):73.

13 Nosek BA, Smyth FL, Hansen JJ, et al. Pervasiveness and correlates of implicit attitudes and stereotypes. *Eur Rev Soc Psychol.* 2007 Nov;18(1):36-88.

14 Zestcott CA, Blair IV, Stone J. Examining the Presence, Consequences, and Reduction of Implicit Bias in Health Care: A Narrative Review. *Group Process Intergroup Relat.* 2016 Jul;19(4):528-42.

15 Green AR, Carney DR, Pallin DJ, et al. Implicit bias among physicians and its prediction of thrombolysis decisions for black and white patients. *J Gen Intern Med.* 2007 Sep;22(9):1231-8.

16 Shen MJ, Peterson EB, Costas-Muñiz R, et al. The Effects of Race and Racial

Concordance on Patient-Physician Communication: A Systematic Review of the Literature. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2018 Feb;5(1):117-40.

17 Hagiwara N, Penner LA, Gonzalez R, et al. Racial attitudes, physician-patient talk time ratio, and adherence in racially discordant medical interactions. *Soc Sci Med.* 2013 Jun;87:123-31.

18 Penner LA, Dovidio JF, Gonzalez R, et al. The Effects of Oncologist Implicit Racial Bias in Racially Discordant Oncology Interactions. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 20;34(24):2874-80.

19 Spector R. Is there racial bias in clinicians' perceptions of the dangerousness of psychiatric patients? A review of the literature. *J Ment Health.* 2009 Jul;10(1):5-15.

20 Haywood C, Lanzkron S, Bediako S, et al. Perceived discrimination, patient trust, and adherence to medical recommendations among persons with sickle cell disease. *J Gen Intern Med.* 2014 Dec;29(12):1657-62.

21 Czeisler ME, Marynak K, Clarke KEN, et al. Delay or Avoidance of Medical Care Because of Covid-19-Related Concerns - United States, June 2020. *2020;69(36).*

22 Meghani SH, Byun E, Gallagher RM. Time to take stock: a meta-analysis and systematic review of analgesic treatment disparities for pain in the United States. *Pain Med.* 2012 Feb;13(2):150-74.

23 Druckman JN, Trawalter S, Montes I, et al. Racial bias in sport medical staff's perceptions of others' pain. *J Soc*

Psychol. 2018;158(6):721-9.

24 Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *Proc Natl Acad Sci.* 2016 Apr 19;113(16):4296-301.

25 Trawalter S, Hoffman KM, Waytz A. Racial bias in perceptions of others' Pain. *PLoS One.* 2012;7(11):e48546.

26 Becker WC, Starrels JL, Heo M, et al. Racial differences in primary care opioid risk reduction strategies. *Ann Fam Med.* 2011 May-Jun;9(3):219-25.

27 Becker WC. Nonmedical use of opioid analgesics obtained directly from physicians: prevalence and correlates. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 13;171(11):1034-6.

28 Coisy F, Olivier G, Ageron FX, et al. Do emergency medicine health care workers rate triage level of chest pain differently based upon appearance in simulated patients? *Eur J Emerg Med* [En ligne]. 2023. (Cité le 16 janvier 2024). Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MEJ.0000000000001113>

29 Banco D, Chang J, Talmor N, et al. Sex and Race Differences in the Evaluation and Treatment of Young Adults Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *J Am Heart Assoc.* 2022 May 17;11(10):e024199.

30 Greenberg E, Schultz E, Cobb E, et al. Racial Variations in Emergency Department Management of Chest Pain in a Community-based Setting. *Spartan Med*

- Res J [En ligne]. 2022;7(1). (Cité le 4 février 2024). Disponible sur: <https://smrj.scholasticahq.com/article/32582-racial-variations-in-emergency-department-management-of-chest-pain-in-a-community-based-setting>
- 31 Mukhopadhyay A, D'Angelo R, Senser E, et al. Racial and insurance disparities among patients presenting with chest pain in the US: 2009-2015. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1373-6.
- 32 Ospel J, Singh N, Ganesh A, Goyal M. Sex and Gender Differences in Stroke and Their Practical Implications in Acute Care. *J Stroke.* 2023 Jan 31;25(1):16-25.
- 33 Saluja B, Bryant Z. How Implicit Bias Contributes to Racial Disparities in Maternal Morbidity and Mortality in the United States. *J Womens Health.* 2021 Feb;30(2):270-3.
- 34 Roth LM, Henley MM. Unequal Motherhood: Racial-Ethnic and Socioeconomic Disparities in Cesarean Sections in the United States. *Soc Probl.* 2012 May;59(2):207-27.
- 35 Hamed S, Bradby H, Ahlberg BM, Thapar-Björkert S. Racism in healthcare: a scoping review. *BMC Public Health.* 2022 May 16;22(1):988.
- 36 Mahon P. La notion de «race» dans le droit suisse: à jeter aux oubliettes? 2020. www.ekr.admin.ch/f585.html
- 37 Drewniak D, Krones T, Sauer C, Wild V. The influence of patients' immigration background and residence permit status on treatment decisions in health care. Results of a factorial survey among general practitioners in Switzerland. *Soc Sci Med.* 2016 Jul;161:64-73.
- 38 Bodenmann P, Jackson Y, Wolff H. Vulnérabilités, diversités et équité en santé [En ligne]. Chêne-Bourg: RMS; 2018. Disponible sur: <https://boutique.revmed.ch/vulnerabilites-diversites-et-equite-en-sante-1>
- 39 Klein JG. Five pitfalls in decisions about diagnosis and prescribing. *BMJ.* 2005 Apr 2;330(7494):781-3.
- 40 O'Sullivan E, Schofield S. Cognitive bias in clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018 Sep;48(3):225-32.
- 41 Beynon F, Salzmann T, Faye PM, et al. Systèmes d'aide à la décision clinique pour la pédiatrie en santé globale. *Rev Med Suisse.* 2023 Jul 26;19(836):1398-403.
- 42 White III AA, Chanoff D. Seeing patients: unconscious bias in health care. Cambridge, MA, États-Unis: Harvard University Press, 2011, 335 p.
- 43 Bodenmann P, Jackson Y, Green A, et al. Compétences cliniques transculturelles: l'expérience clinique en Suisse Romande. In: *Vulnérabilités, diversités et équité en santé* [En ligne]. 2^e éd. Chêne-Bourg: RMS; 2022. Disponible sur: www.revmed.ch/livres/vulnerabilites-diversites-et-equite-en-sante#tab=tab-shop
- 44 Lekas HM, Pahl K, Fuller Lewis C. Rethinking Cultural Competence: Shifting to Cultural Humility. *Health Serv Insights.* 2020 Dec 20;13:117863292097058.
- 45 Andaya E. Race-ing Time: Clinical Temporalities and Inequality in Public Prenatal Care. *Med Anthropol.* 2019 Nov-Dec;38(8):651-63.

** à lire absolument

Le juste prix des médicaments

INTERVIEW DU PR JOACHIM MARTI ET DE NIKLAUS MEIER PAR SOPHIE LONCHAMPT

Rev Med Suisse 2025; 21: 356-7 | DOI: 10.53738/REVMED.2025.21.906.356



PR JOACHIM MARTI

Professeur associé, Responsable du Secteur économie de la santé à Unisanté, Lausanne



NIKLAUS MEIER

Collaborateur scientifique en économie de la santé à la Haute école spécialisée bernoise, Doctorant en santé publique et épidémiologie à l'Université de Bâle

Pour garantir un accès équitable aux soins tout en maîtrisant les coûts de la santé, il est essentiel que les médicaments soient vendus à un prix juste. Mais la méthode actuelle de détermination des prix est-elle réellement équitable? Éclairages du Pr Joachim Marti, responsable du Secteur économie de la santé à Unisanté, et de Niklaus Meier, économiste de la santé à la Haute école spécialisée bernoise.

Comment l'OFSP fixe-t-il les prix des médicaments remboursés par l'assurance de base?

Joachim Marti (JM): pour qu'un médicament soit remboursé par l'assurance de base en Suisse, il doit d'abord figurer sur la liste des spécialités. Pour cela, il doit répondre à trois critères fondamentaux: efficacité, adéquation et économicité. La fixation du prix repose essentiellement sur deux informations: la comparaison «interne» avec des médicaments existant pour une indication similaire et la comparaison «externe» avec les prix pratiqués dans d'autres pays présentant des caractéristiques économiques similaires. Cependant, dans certains cas spécifiques (par exemple, dans le cas de médicaments utilisés en ambulatoire avec remboursement au cas par cas), les assureurs négocient le prix directement avec le fabricant. La loi ne précise néanmoins pas la méthode exacte de fixation des prix dans ces cas-là. La Haute école spécialisée bernoise (BFH) a donc développé un nouveau modèle, le Swiss Drug Pricing Model (SDPM), pour pallier ce manque.

En quoi consiste ce nouveau modèle?

Niklaus Meier (NM): nous avons développé ce modèle dans l'optique d'aider à fixer les prix de manière plus précise et plus rapide en combinant une série de critères pondérés. Le principe clé de ce modèle est de mieux refléter la véritable «valeur» des médicaments. Un traitement qui offre des bénéfices substantiels pour les patients, comme une amélioration significative de

la qualité de vie, devra être plus coûteux qu'un médicament moins efficace. Ces bénéfices doivent toutefois être étayés par des preuves scientifiques solides.

En quoi ce genre de modèle pourrait permettre une fixation des prix plus juste?

NM: le SDPM permet de combiner des informations cliniques provenant de diverses sources et de les évaluer de manière critique. Le résultat est un score qui permet de quantifier la valeur d'une nouvelle thérapie par rapport aux traitements existants. En utilisant la même approche pour différents médicaments et indications, nous créons une plus grande cohérence en termes de remboursement. Grâce à cela, une base pour de meilleures négociations entre les parties est également établie. On crée pour ainsi dire un langage commun. Cela permet également une plus grande transparence dans le processus, et donc, espérons-le, une plus grande acceptation de l'issue d'une négociation de prix par les différentes parties prenantes.

Pourquoi certains médicaments, en particulier en oncologie, offrent-ils si peu de bénéfices tout en ayant des coûts si élevés?

JM: la déconnexion entre les coûts des nouveaux traitements et leur efficacité supplémentaire par rapport aux traitements existants est un réel problème. Le phénomène est en effet particulièrement marqué en oncologie, un domaine où le nombre et le coût des traitements croissent fortement. En 2020, un médicament sur trois environ en bout de «pipeline» est oncologique. On se trouve dans une situation délicate où des traitements innovants, parfois sans alternative efficace, devraient être accessibles à tous les patients, et en parallèle une forte augmentation des dépenses de santé. Une problématique centrale réside dans le fait que, dans certains cas, les bénéfices sont marginaux par rapport aux coûts supplémentaires, et incertains. En effet, la mise sur le marché de traitements innovants repose sur des preuves peu solides, telles que des essais sans groupe de contrôle, ou une extrapolation sur la base de «critères de substitution» (surrogate endpoint).

NM: il est important de nuancer cette généralisation. Il y a eu de réels progrès dans le domaine des médicaments, mais effectivement, certains traitements ont des coûts qui ne sont pas justifiés par les bénéfices observés. Ce phénomène est particulièrement marqué pour les médicaments destinés au traitement des maladies orphelines. Bien que des prix élevés puissent être justifiés par les coûts associés au développement, ces tarifs restent trop souvent disproportionnés au regard de la valeur ajoutée réelle de ces traitements pour les patients.

En oncologie, les prix ont également évolué rapidement, car de nouveaux traitements arrivent constamment sur le marché. Parfois, cela se fait par itérations successives, avec des augmentations de prix à chaque nouveau médicament. Le problème est d'autant plus compliqué lorsque les traitements sont autorisés rapidement, sans suffisamment de preuves de leur efficacité

réelle. D'un point de vue purement économique, il faudrait redevenir plus strict en ce qui concerne les preuves. Cela prolongerait certes le délai entre le développement et l'autorisation et le remboursement, mais améliorerait considérablement la sécurité des négociations.

L'industrie exerce-t-elle trop d'influence dans la fixation de ces prix?

NM: je ne pense pas que ce soit un problème d'influence. Il faut néanmoins souligner la nécessité d'une négociation équilibrée. L'industrie doit effectivement avoir son mot à dire, puisqu'il s'agit de leurs produits. Une transaction n'est possible que si les deux parties, le fabricant et l'acheteur, se mettent d'accord. Il est donc essentiel d'établir un cadre clair pour la négociation des prix. C'est exactement le rôle que le SDPM tente de remplir: en apportant des critères clairs et fondés sur des preuves scientifiques, il facilite les discussions entre les assureurs et les fabricants, tout en permettant une plus grande transparence et une meilleure prévisibilité dans les négociations.

JM: selon moi, le problème de l'influence de l'industrie est réel en Suisse, où, comparativement à d'autres pays, la régulation des prix des médicaments est relativement faible. Cela peut poser un défi, notamment pour les traitements qui n'ont pas démontré de bénéfices clairs mais dont le coût est élevé. C'est une situation délicate, car il faut garantir l'accès aux traitements tout en maîtrisant les dépenses de santé. La transparence dans

le processus de fixation des prix est essentielle pour que la société puisse comprendre et accepter les décisions prises.

Comment adapter le modèle actuel pour fixer des prix plus justes?

JM: comme l'ont suggéré plusieurs chercheurs, il existe un «écart politique» entre les processus d'autorisation et de remboursement des médicaments. Les bénéfices des traitements ne sont pas toujours proportionnels à leur coût. Le SDPM est un bon point de départ pour ajuster les prix en fonction de la valeur réelle ajoutée par un traitement. Mais il est important que cette approche soit appliquée de manière transparente, afin que les patients et le public puissent comprendre comment ils sont fixés. Nous devons également être vigilants pour ne pas freiner les innovations importantes. L'équilibre entre un prix juste et l'encouragement de l'innovation reste un défi central dans ce processus.

NM: nous pensons que le SDPM peut offrir une alternative constructive aux mécanismes actuels de fixation des prix. En se concentrant sur le bénéfice supplémentaire d'un traitement et en le comparant à ceux existants, ce modèle peut contribuer à fixer des prix plus justes, basés sur des preuves solides. Il permet de dépasser les limitations des modèles actuels, comme la comparaison des prix à l'étranger ou la comparaison thérapeutique croisée, présentant des faiblesses et ne tenant pas toujours compte des spécificités des nouveaux traitements.

LU POUR VOUS Vaccin contre le virus respiratoire syncytial: à proposer aux patients avec BPCO

Dans les pays à revenu élevé, la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est estimée à 10%. Les mesures préventives des exacerbations aiguës de la BPCO incluent le vaccin contre la grippe et le Covid-19, mais d'autres virus respiratoires causent des exacerbations,

dont le virus respiratoire syncytial (VRS) lors d'épidémies hivernales. Cette étude prospective multicentrique européenne s'est intéressée à la fréquence des exacerbations légères et modérées de la BPCO liées au VRS, ainsi qu'à sa prise en charge en ambulatoire en suivant des patients atteints de

BPCO durant 3 saisons consécutives de VRS 2017-19. Les infections par VRS ont été détectées par RT-PCR et/ou tests sérologiques (anticorps anti-nucléoprotéine, préfusion et postfusion). Au total, 310 exacerbations ont été recensées chez 377 patients âgés de plus de 65 ans, lors de 1999 consultations. Le VRS a été retrouvé dans 8,7% des cas d'exacerbations (n = 27), avec un taux de détection plus important dans les échantillons des voies respiratoires inférieures. Près de 60% des cas n'ont été détectés que grâce aux tests sérologiques. D'autre part, le test sérologique de l'anticorps anti-nucléoprotéine pourrait améliorer le diagnostic des infections à VRS chez les personnes vaccinées exprimant l'anticorps antiprotéine fusion vaccinale.

Commentaire: l'infection à VRS joue un rôle important dans les exacerbations aiguës de la BPCO. Le vaccin contre le VRS est une mesure préventive à considérer pour ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de

vie des patients. En Suisse, deux vaccins (Abrysvo et Arexvy) sont actuellement recommandés par l'OFSP, mais pas encore remboursés par l'assurance obligatoire. Ils sont destinés aux personnes de plus de 75 ans ou âgées de 60 à 74 ans souffrant de maladies chroniques, avec une durée d'efficacité de 2 ans.

Dre Frédérique Jacqueroiz

Département de médecine de premier recours, Hôpitaux universitaires de Genève

Coordination: Dr Alexandre Gouveia

Unisanté
(alexandre.gouveia@unisanté.ch)

Wiseman DJ, et al. Respiratory syncytial virus-related community chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and novel diagnostics: a binational prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Oct 15;210(8):994-1001.



CARTE BLANCHE

POUR FRANÇOIS PILET



Dr Daniel Widmer

Quai Perdonnet 22
1800 Vevey
drdanielwidmer@hin.ch

Il y a quelques semaines, aux prises avec mon nouveau logiciel, je viens de terminer ma précédente Carte blanche, où je fais exploser mon ordinateur, désenchanté de ce monde tel qu'il va, vers toujours plus de data mises en boîtes: cette destruction symbolique m'a

fait du bien, mais combien plus ton livre arrivé le lendemain de l'explosion, et qui m'a réenchante.

Quel beau livre. Il y aura encore de la pâte humaine dans les algorithmes et du récit dans les directives. Que de belles histoires. Évidemment, le vieux lecteur que je suis s'identifie et évoque par analogie ses propres histoires avec le sentiment d'avoir fait les choses dans le même esprit même si parfois différemment.

Ton père était un artisan forgeron et tu es devenu un artisan de la médecine. Mon père était technicien mais aussi un peu forgeron de la télé et soudait ses circuits et ses lampes sous

mes yeux d'enfant: il y avait une âme dans le poste d'où jaillissait l'image miraculeuse,

âme faite de ses jurons grommelés quand la soudure lâchait et de son coup de poing sur le



tube quand il y avait du shimmy dans la vision. J'ai aimé la médecine comme nos parents ont aimé leur métier: par mon père, j'ai aussi voulu apprivoiser la technique.

Mais toute la magie s'est effondrée quand il n'a plus été possible de démonter son iPhone pour regarder dedans: la boîte est restée noire. Il en va de même de l'illusion technologique de la médecine du futur: un problème génère une solution sans que l'on comprenne quelles lampes et quels transistors se sont allumés.

Les constructeurs de boîtes noires sont les plus forts et ton coup de gueule contre le questionnaire diététique est entré dans l'oreille de l'intelligence artificielle des assureurs qui depuis m'ont obligé d'en remplir des centaines. La chicanologie est la discipline médicale de demain. Merci de nous suggérer l'esprit de résistance.

Merci par tes histoires de nous rappeler qu'il y a de la vie dans la boîte noire et que des lampes peuvent s'allumer encore. Merci pour les jeunes qui reprendront courage parmi

les algorithmes.

Je vais moi aussi prendre ma retraite dans une semaine et offrir un exemplaire de ton livre à chacun de mes successeurs. Pour que le regard transperce les écrans, que le toucher nous rappelle ce que disait Hippocrate: il n'y a pas de mesure ni de chiffres, il n'y a que la sensation du corps. Pour que la confiance prévale sur les contrats juridiques, que l'engagement du médecin l'aide vraiment à ne pas abandonner son patient à sa décision. Pour que l'on ne dise plus je travaille chez... mais je m'installe à

Vouvry, pour durer et me souvenir. Et pour tout le reste que tu racontes si bien avec humour, en sachant nous émerveiller et en redonnant du sens à notre métier. Jamais les data ne remplaceront les histoires. Merci François.

Lisez son livre: Pilet F. Des regards et des maux. Lausanne: Ed. Favre, 2025.

ZOOM

Midline vs Picline, le débat continue

La thérapie antimicrobienne parentérale ambulatoire (OPAT) est fréquemment utilisée pour traiter les infections graves nécessitant une administration prolongée d'antimicrobiens après la sortie de l'hôpital. Les cathéters centraux insérés par une veine périphérique (PICC) sont largement employés en raison de leur fiabilité, mais présentent un risque non négligeable de complications majeures telles que les infections liées au cathéter et les thromboses veineuses. Les cathéters Midline, plus courts et aussi insérés dans les veines périphériques, ont émergé comme une alternative potentiellement sûre, notamment pour des durées de traitement plus courtes (≤ 14 jours). Cependant, les données comparatives robustes sur les performances des Midline par rapport aux PICC dans le contexte de l'OPAT sont limitées. Cette étude visait à combler cette lacune en évaluant la sécurité et l'efficacité des deux dispositifs.

Méthode: étude rétrospective de cohorte menée dans 69 hôpitaux du Michigan (États-Unis) de janvier 2017 à novembre 2023. Inclusion: patient-e-s ayant reçu un cathéter Midline ou un PICC pour OPAT. Exclusion: patient-e-s recevant de la vancomycine ou ceux en soins intensifs. Issue primaire: complications majeures liées aux dispositifs (infections ou thromboses veineuses). Issue secondaire: complications mineures (migration, occlusion) et échec du dispositif (retrait prématuré).

Résultats: inclusion de 2824 patients, dont 70,8% ont bénéficié d'un cathéter Midline et 29,2% d'un PICC. Les complications majeures ont été observées chez seulement 1,6% des patients (44 cas). Les cathéters Midline ont montré un avantage clair, avec

un taux de complications majeures significativement plus faible (0,8%, 16 patients) par rapport aux PICC (3,4%, 28 patients; $p < 0,001$). Les complications mineures, bien que fréquentes, n'ont pas montré de différence significative entre les groupes, affectant 11,3% des patients (320 cas). Les avantages des cathéters Midline étaient particulièrement marqués pour des durées d'utilisation < 14 jours, avec un risque de complications majeures significativement réduit. Pour des durées > 14 jours, les taux de complications majeures et d'échec des dispositifs étaient similaires entre les deux groupes.

Interprétation: les cathéters Midline se révèlent être une alternative sûre et efficace aux PICC pour l'OPAT, en particulier pour des durées d'utilisation de



© gettyimages/Eugene Nekrasov

< 14 jours, où ils ont montré des taux de complications majeures significativement plus faibles. Pour des durées plus longues, les résultats étaient comparables, bien que les PICC soient légèrement plus souvent associés à des échecs liés aux complications mineures. Ces données renforcent l'intérêt des cathéters Midline dans des contextes de thérapie antimicrobienne ambulatoire, notamment lorsque des perfusions de courte durée sont prévues.

Conclusion: les cathéters Midline sont une alternative sûre et efficace aux PICC pour l'antibiothérapie parentérale ambulatoire, avec un risque réduit de complications majeures pour les traitements de courte durée (< 14 jours). Ils

offrent une option fiable et moins coûteuse pour optimiser la sécurité et la prise en charge des patients en ambulatoire.

Dr Virgile Zimmermann
Avec la collaboration du groupe

MIAjour, Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Lausanne

Paje D, et al. Midline vs peripherally inserted central catheter for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *JAMA Intern Med*. 2025 Jan 1;185(1):83-91. DOI:10.1001/jamainternmed.2024.5984

Les questions de sexe et de genre en recherche: un enjeu important, plus complexe qu'il n'y paraît

En 2014, le National Institutes of Health (NIH) américain a annoncé une nouvelle politique^a appelant à l'utilisation de matériel biologique masculin et féminin – animaux, tissus, cellules et lignées cellulaires – dans la recherche préclinique, ainsi qu'une plus grande inclusion de femmes dans les essais cliniques.¹ Le Canada et l'Union européenne ont institué des politiques similaires. Des directives ont aussi été introduites par les principaux organismes de financement de la recherche, les revues scientifiques et les entreprises pharmaceutiques, pour inclure le sexe^b comme une variable biologique dans les projets de recherche.² Les promoteurs de ces politiques expliquent que le fait d'exiger l'analyse du sexe devrait faire progresser la compréhension scientifique des différences entre les femmes et les hommes dans la santé humaine.

La pression conceptuelle et financière est donc forte sur la communauté biomédicale pour étudier de façon systématique le sexe comme une variable biologique. Cette politique s'applique cependant de façon inégale, montrant que les chercheurs ne sont pas toujours suffisamment armés pour répondre à ces enjeux, avec le risque de réponses simplistes et d'essentialisation.³ De plus, malgré l'inclu-

sion systématique du concept de genre à côté de celui de sexe dans les recommandations du NIH, ces dernières reposent sur le présupposé suivant: les différences biologiques entre les hommes et les femmes découlent principalement de différences sexuelles intrinsèques, liées aux chromosomes sexuels. En pratique, la politique du NIH impose la prise en compte du sexe dans la recherche, mais pas celle du genre (ou d'autres facteurs).² Le risque est que l'étude du sexe en tant que variable biologique conduise à le considérer comme la seule variable explicative, contribuant ainsi à des conceptions selon lesquelles les différences hommes/femmes sont binaires, omniprésentes et biologiquement fixes dans les populations humaines.¹

Cependant, plusieurs articles, recommandations et perspectives ont été publiés récemment dans les meilleurs journaux de biologie,^{4,5} y compris une série de plusieurs articles sur le sujet dans *Nature*,⁶ montrant comment les questions abordées sont plus complexes que la vision sexuée du NIH. Ainsi, bien que les hommes soient plus souvent atteints de syndrome métabolique, les femmes en présentant un ont un risque cardiovasculaire plus élevé, notamment en raison d'une prévalence accrue d'obésité abdominale et de dyslipidémie. Une étude récente, basée sur des données suisses, a dépassé l'approche purement biologique pour explorer le rôle du genre, révélant que des niveaux faibles d'éducation et de revenus réduisent la protection des femmes contre le syndrome métabolique.⁷ Ces résultats mettent en lumière l'importance des facteurs socioécono-

miques comme cibles pour des stratégies spécifiques de prévention, afin d'atteindre l'équité en matière de santé pour tous et toutes. Il est désormais clair que ces questions doivent être abordées avec les mêmes rigueur, curiosité et ouverture d'esprit que celles consacrées à nos projets de recherche habituels.

- 1 Lemarchand P. La catégorie homme/femme à l'épreuve de la recherche biomédicale. Qu'est-ce qu'une femme ? Catégories homme/femme: débats contemporains. Paris: Éditions Matériologiques, 2023 ;23-67.
- 2 Arnegard ME, Whitten LA, Hunter C, Clayton JA. Sex as a biological variable: A 5-year progress report and call to action. *J Womens Health*. 2020;29(6):858-64.
- 3 Richardson SS, Reiche M, Shattuck-Heidorn H, LaBonte ML, Consoli T. Focus on preclinical sex differences will not address women's and men's health disparities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(44):13419-20.
- 4 Pape M, Miyagi M, Ritz SA, et al. Sex contextualism in laboratory research: Enhancing rigor and precision in the study of sex-related variables. *Cell*. 2024;187(6):1316-26.
- 5 Rippon G, Losse K, White S. Impression management in sex and gender neuroscience research reporting: the MAGIC guidelines. *Nat Commun*. 2024;15(1):2826.
- 6 Ritz SA, Greaves L. We need more-nuanced approaches to exploring sex and gender in research. *Nature*. 2024;629(8010):34-6.
- 7 Alipour P, Azizi Z, Raparelli V, Norris CM, Kautzky-Willer A, Kublickiene K, et al. Role of sex and gender-related variables in development of metabolic syndrome: A prospective cohort study. *Eur J Int Med*. 2024;121:63-75.

PRE PATRICIA LEMARCHAND

Pneumologue et professeure de biologie cellulaire
L'institut du thorax
Nantes Université
44007 Nantes, France
patricia.lemarchand@univ-nantes.fr

^a Voir les recommandations du NIH <https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/NOT-OD-15-102%20Guidance.pdf>

^b On peut définir le sexe comme «une construction biologique multidimensionnelle basée sur l'anatomie, la physiologie, la génétique et les hormones», le genre «faisant référence aux rôles, comportements, activités et attributs d'une société donnée, à un moment donné, considérés comme appropriés pour les hommes et les femmes» (Gender Equality Glossary, UN Women Training Center).



Offre de formation pour les médecins

CONFORMER SA PRATIQUE AUX EXIGENCES LÉGALES

Institut de droit de la santé de l'Université de Neuchâtel
en collaboration avec la Société neuchâteloise de médecine

Vendredi 7 et samedi 8 mars 2025

www.unine.ch/ids/home/enseignements.html

ids
Institut de droit
de la santé

sm
Société
neuchâteloise
de médecine

REVUE
MÉDICALE
SUISSE

Public

- En priorité : les médecins détenteurs d'un diplôme étranger qui sollicitent la délivrance d'une autorisation de pratiquer à charge de l'assurance-maladie dans les cantons romands.
- Tous les médecins en pratique libérale ou hospitalière qui souhaitent améliorer leurs connaissances des questions juridiques en lien avec l'exercice de leur profession.

Objectifs du cours

- Acquérir les compétences juridiques nécessaires à une pratique conforme au droit suisse.
- Identifier les aspects de la pratique médicale qui posent ou sont susceptibles de poser des problèmes juridiques et être capable d'esquisser une solution.
- Identifier les outils juridiques adéquats et les ressources en cas de besoin.

Contenu du cours

- **Jour 1 :**
 - » Questions choisies de droit médical.
 - » Cas pratiques.
- **Jour 2 :**
 - » Organisation du système suisse de soins.
 - » Financement des soins.

Plan détaillé des cours disponible ici : www.unine.ch/ids

Intervenant-e-s

Rachel Christinat, Dr iur, avocate, maître-assistante à la Faculté de droit de Neuchâtel ;

Anne-Sylvie Dupont, Professeure, Facultés de droit de Neuchâtel et Genève, avocate spécialiste FSA responsabilité civile et droit des assurances (responsable de la formation).

Selon les besoins, d'autres personnes peuvent être associées.

A la fin du cours, le médecin dispose des réflexes juridiques fondamentaux pour une pratique respectant le cadre légal imposé par le droit suisse. Il est capable d'identifier les situations à risque pour lui-même et pour ses auxiliaires, d'adopter une attitude conforme au droit ou de maintenir une situation en attendant de recevoir les conseils d'une ou d'un juriste dans les cas plus délicats et de mieux résister aux pressions qu'exercent parfois sur lui la patientèle, les proches de la personne concernée ou les assurances.

Lieu

**Faculté de droit de l'Université de Neuchâtel
Salle D62**

Av. du 1^{er}-Mars 26
2000 Neuchâtel

Modalités pratiques

Date : **vendredi 7 et samedi 8 mars 2025**

Un cours est ouvert à partir de 6 inscriptions minimum.

L'horaire d'une journée de formation est le suivant :
8h30 - 12h00 et 13h30 - 17h00, avec une pause de 30 minutes par demi-journée.

L'enseignement dispensé est ainsi de 16 x 45 minutes. Des supports de cours sont remis aux participantes et participants.

Coût

CHF 1'000.- pour les deux jours (sans repas ni pauses).

Dès 10 participants, CHF 800.- par personne.

Inscription

Via le formulaire en ligne à renvoyer par e-mail à **foco.ids@unine.ch**.

Délai d'inscription

Les inscriptions sont acceptées jusqu'au 28 février 2025.

La nature connaît la solution.

Sinupret® aide en cas de sinusite.¹

C'est la saison
des refroidis-
sements!



- Dissout les mucosités^{2,3}
- A un effet anti-inflammatoire¹
- Décongestionne le nez bouché¹

En cas d'inflammations aiguës et chroniques
des sinus et des voies respiratoires.¹

admis par les caisses-maladie⁴

Sinupret® Drg. / Sinupret® forte Drg. / Sinupret® Gouttes / Sinupret® Sirop (médicaments phytothérapeutiques).

C: Racine de gentiane, fleurs de primevère avec calice, herbe de rumex crépu, fleurs de sureau, herbe de verveine. **I:** Inflammations aiguës et chroniques des sinus et des voies respiratoires. **P:** >12 ans: 2 drg. ou 1 drg. forte ou 50 gouttes ou 7.0 ml sirop 3 x par jour; >6 ans: 1 drg. ou 25 gouttes ou 3.5 ml sirop 3 x par jour; >2 ans: 15 gouttes ou 2.1 ml sirop 3 x par jour. **CI:** Hypersensibilité à un composant du médicament. **P:** Prudence en cas de gastrites connues et chez les patients ayant un estomac sensible, prudence chez les patients avec une intolérance au fructose/galactose, malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase; Sinupret Gouttes contient 19% vol. d'alcool; Sinupret Sirop contient 8% vol. d'alcool. **IA:** Aucune interaction connue. **GA:** Selon l'avis du médecin. **EI:** Occasionnellement: problèmes des voies digestives, réactions cutanées d'hypersensibilité. Réactions allergiques sévères. **E:** Sinupret Drg. 50; Sinupret forte Drg. 20*, 50*, 100*; Sinupret Gouttes 100 ml*; Sinupret Sirop 100 ml*. **Cat. D.** Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch *admis par les caisses-maladie. V03.1222

Références: **1** Sinupret®, www.swissmedicinfo.ch, consulté le 19.08.2024. | **2** Virgin F et al. The bioflavonoid compound, Sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. The Laryngoscope 2010; 120(5): 1051-1056. (in vitro & animal model) | **3** Zhang S et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. PLoS One 2014; 9(8): e104090. (in vitro) | **4** BAG Spezialitätenliste. www.spezialitätenliste.ch, consulté le 19.08.2024. Les références sont disponibles sur demande.

Biomed AG, Überlandstrasse 199, CH-8600 Dübendorf. © Biomed AG. 08/2024. All rights reserved.

BioMed®