

## Lu pour vous

Prymula R, Siegrist C-A et coll.

### Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomized controlled trials

The Lancet, 2009, 374, 1339–1350.

#### Summary

##### Background

Although fever is part of the normal inflammatory process after immunisation, prophylactic antipyretic drugs are sometimes recommended to allay concerns of high fever and febrile convulsion. We assessed the effect of administration of paracetamol at vaccination on infant febrile reaction rates and vaccine response.

##### Methods

In two consecutive (primary and booster) randomized, controlled, open-label vaccination studies, 459 healthy infants were controlled from 10 centres in the Czech Republic. Infants were randomly assigned with computer-generated randomisation list to receive three prophylactic paracetamol doses every 6–8 h in the first 24 h ( $n = 226$ ) or no prophylactic paracetamol ( $n = 233$ ) after each vaccination with ten-valent pneumococcal, non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with the hexavalent diphtheria-tetanus-3-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus types 1, 2 et 3-H. *influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) and oral human rotavirus vaccines. The primary objective in both studies was the reduction in febrile reactions of 38.0°C or greater in the total vaccinated cohort. The second objective was the assessment of immunogenicity in the according-to-protocol. These studies are registered with ClinicalTrials.gov, numbers NCT00370318 and NCT00496015.

##### Findings

Fever greater than 39.5°C was uncommon in both groups (after primary: one of 226 participants [ $< 1\%$ ] in the prophylactic paracetamol group vs three of 233 [ $1\%$ ] in the no prophylactic paracetamol; after

booster: three of 178 [ $2\%$ ] vs two of 172 [ $1\%$ ]). The percentage of children with temperature of 38°C or greater after at least one dose was significantly lower in the prophylactic paracetamol group (94/226 [ $42\%$ ] after primary vaccination and 64/178 [ $36\%$ ] after booster vaccination) than in the no prophylactic paracetamol group (154/233 [ $66\%$ ] after primary vaccination and 100/172 [ $58\%$ ] after booster vaccination). Antibody geometric mean concentration (GMCs) were significantly lower in the prophylactic paracetamol group than in the no prophylactic paracetamol group after primary vaccination for all ten pneumococcal vaccine serotypes, protein D, antipolyribosyl-ribitol phosphate, antidipteria, antitetanus, and antipertactin.

After boosting, lower antibody GMCs persisted in the prophylactic paracetamol group for antitetanus, protein D, and all pneumococcal serotypes apart 19 F.

##### Interpretation

Although febrile reactions significantly decreased, prophylactic administration of antipyretic drugs at the time of vaccination should not be routinely recommended since antibody responses to several vaccine antigens were reduced.

### Commentaire Mustapha Mazouni

Cette étude randomisée et contrôlée très intéressante, va probablement conduire les pédiatres et les parents à modifier leur attitude dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre lors des vaccinations du nourrisson [vaccins contre *le pneumocoque* (10 sérotypes), vaccin *hexavalent* (diphthérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire, Hib, hépatite B) associé au vaccin oral anti-rotavirus administré entre 3 et 4 mois]. Elle démontre comment l'administration préventive de paracétamol réduit les réactions fébriles lors d'une primo-vaccination et après le premier rappel de vaccination. En effet le pourcentage d'enfants avec une fièvre de 38°C ou plus, après chaque vaccination, est de 40–50% plus faible après une prophylaxie au paracétamol au moment de la vaccination et lors des 24 h suivantes. Elle

a montré en outre que les épisodes fébriles de plus de 39°C sont peu fréquents dans les groupes avec ou sans prophylaxie par le paracétamol. Mais le fait important qui est rapporté dans cette étude est la découverte inattendue de la diminution substantielle des réponses primaires des anticorps (après la primo-vaccination et le rappel) pour un certain nombre d'antigènes: *pneumocoque* (10 sérotypes), *Hib*, *diphthérie*, *tétanos*, *coqueluche a-cellulaire*. C'est le premier travail de ce type qui est rapporté dans la littérature. Diverses hypothèses ont été avancées par les auteurs pour tenter d'expliquer ce phénomène biologique. Ils pensent que le mécanisme le plus attractif serait l'interférence du paracétamol avec les inter-réactions précoces des cellules dendritiques, les cellules T et les cellules B, lors de la première réponse immune à travers une réduction des signaux inflammatoires au point d'injection. Ceci pourrait expliquer aussi la diminution de l'effet du paracétamol sur l'immunogénicité de la dose de rappel.

A la suite de ces résultats, une question se pose: dans quelle mesure l'administration préventive du paracétamol pourrait diminuer la protection de la population vaccinée? Ceci est surtout valable pour **l'haemophilus influenzae** et **le pneumocoque**, pour lesquels de hautes concentrations d'anticorps sont nécessaires pour interrompre un état de porteur et pour réduire la transmission dans la population, ce qui pose un vrai problème. Il en est de même pour **B. pertussis**. En attendant de confirmer ces résultats importants, les auteurs proposent que l'administration prophylactique du paracétamol lors de la primo-vaccination et du rappel ne devrait pas être indiquée de façon routinière sans avoir au préalable pesé avec soin les bénéfices et les risques d'une telle prescription.

Pierce MC, Kacsodor K et coll.

### Bruising characteristics discriminating physical child abuse from accidental trauma

Pediatrics 2010, 125, 67–74.

#### Summary

##### Objective

Our objective was to conduct a pilot study to identify discriminating bruising charac-

teristics and to model those findings into a decision tool for screening children at high risk for abuse.

### Methods

A case-control study of children 0 to 48 months of age who were admitted to a PICU because of trauma was performed. Case subjects (N 42) were victims of physical abuse, and control subjects (N53) were children admitted because of accidental trauma during the same time period. Bruising characteristics (total number and bodyregion) and patient age were compared for children with abusive versus accidental trauma. The development of a decision rule for predicting abusive trauma was accomplished with the fitting of a classification and regression tree through binary recursive partitioning.

### Results

Ninety-five patients were studied. Seventy-one (33 of 42 patients in the abuse group and 38 of 53 in the accident group) were found to have bruising, and the characteristics were modeled. Characteristics predictive of abuse were bruising on the torso, ear, or neck for a child 4 years of age and bruising in any region for an infant 4 months of age. A bruising clinical decision rule was derived, with a sensitivity of 97% and a specificity of 84% for predicting abuse.

### Conclusions

Discriminating differences exist in bruising characteristics for abusive versus accidental trauma. The body region- and age based bruising clinical decision rule model functions as a clinically sensible screening tool to identify young children who require further evaluation for abuse.

## Commentaire Mustapha Mazouni

A l'heure actuelle il n'existe pas, dans la littérature pédiatrique, de «guidelines» pour aider le clinicien à différencier les ecchymoses (blessures ou bleus) en rapport soit avec un accident, soit avec une maltraitance. Les auteurs rapportent ici une étude contrôlée, rétrospective de cas d'enfants hospitalisés en unité de soins intensifs pédiatriques soit pour maltraitance (groupe 1) et soit pour traumatisme par accident (groupe 2). Avec une méthodologie rigoureuse ils développent un modèle clinique sensible sous forme de «règle de décision» pour identifier les enfants et les nourrissons porteur

d'ecchymoses, qui sont à haut risque de maltraitance et qui nécessitent une évaluation supplémentaire. Ainsi selon ce modèle les caractéristiques prévisibles d'une maltraitance sont représentées par des ecchymoses sur le *torse* (thorax, abdomen, postérieur, les fesses, la région génito-urinaire et la hanche), *oreilles ou cou* chez un enfant de moins de 4 ans (régions regroupées désignée TEN = torse + ear + neck) et des ecchymoses dans n'importe quelle région du corps chez un enfant âgé de moins de 4 mois. Le modèle propose de répondre à trois questions: 1. Chez un enfant de moins de 4 ans les ecchymoses se trouvent-elles dans les régions regroupées (TEN)? 2. Chez un enfant de moins de 4 mois y a-t-il une ecchymose dans n'importe quelle région du corps? 3. Y a-t-il une preuve et une confirmation officielle d'accident de l'ecchymose?

Ce modèle classe de manière correcte les ecchymoses avec une sensibilité à 97% et une spécificité à 84%. Il représente une technique purement d'exploration qui ne tient pas compte des données personnelles de l'enfant et de sa famille et comment elles sont générées.

## McGowan KE, Castiglione D A et coll.

### The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing

Pediatrics, 2009, 124, 1572-1578.

#### Summary

##### Objective

The goal was to evaluate the impact of immunoglobulin A endomysial antibody testing on the incidence and clinical presentation of childhood celiac disease.

##### Methods

The incidence and clinical presentation of celiac disease in patients 18 years of age in 1990-1996 (pretesting group) versus 2000-2006 (testing group) were compared.

##### Results

The median age at diagnosis was 2 years (95% confidence interval: 2-4 years) in the pretesting group (N36), compared with 9 years (95% confidence interval: 8-10 years) in the testing group (N 199; P. 001); the female/male ratios (1.6: 1) were similar

(P .982). The incidence of celiac disease increased from 2.0 cases per 100 000 children (pretesting group) to 7.3 cases per 100 000 children (testing group; P. 0256). The frequency of classic celiac disease presentations decreased from 67% (pretesting group) to 19% (testing group; P. 001), but the incidence of classic celiac disease did not differ (0.8 vs 1.6 cases per 100 000; P. 154). In the testing group, 13 previously unrecognized clinical presentations were observed in 98 children, including 35 with family history, 18 with abdominal pain, and 14 with type 1 diabetes mellitus. The frequency of Marsh IIIc lesions decreased from 64% (pretesting group) to 44% (testing group; P. 0403). In the testing group, classic celiac disease remained predominant (67%) in young children (3 years), whereas atypical gastrointestinal and silent presentations predominated in older children.

### Conclusions

Antibody testing for celiac disease tripled the incidence of celiac disease and quadrupled the median age at diagnosis.

## Commentaire Mustapha Mazouni

L'introduction dans la pratique clinique en 1997, du test sérologique de détection des anticorps contre l'endomysium et de la transglutaminase tissulaire (IgA. EMA) a contribué largement à la compréhension de la maladie coeliaque en tant que maladie multisystémique, avec une myriade de présentations. Cette étude rétrospective sur une population canadienne a montré des résultats très intéressants concernant l'incidence et la fréquence de la forme classique et de la maladie en général. Mais elle a surtout signalé l'importance des formes atypiques (avec prédominance des symptômes gastro-intestinaux) et un recul de l'âge au diagnostic depuis l'utilisation du test sérologique. Elle démontre que la présentation classique est associée très souvent à des titres très élevés d'IgA. EMA avec des lésions intestinales plus sévères que dans les formes atypiques (avec un score de Marsh élevé). Elle suggère aussi que la présentation clinique de la maladie est en train de changer au Canada (hypothèse avancée par les auteurs = allaitement maternel passé de 25% en 1965 à 85% en 2003, introduction tardive du gluten versus âge tardif de diagnostic et formes atypiques). Contrairement à d'autres

études, elle apporte un nouvel éclairage sur les formes se présentant avec *une douleur abdominale chronique* en l'absence de tout autre symptôme; elle recommande dans ce cas de rechercher systématiquement la maladie coeliaque. Enfin elle pose la question de l'avenir lointain (retard pubertaire, anémie, diminution de la minéralisation osseuse, maladies auto-immunes, infertilité ou cancer) des formes asymptomatiques non traitées.

### Guarner J, Kalach N et coll.

#### **Helicobacter pylori diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009**

Europ J Pediatr, 2010, 169, 15–25.

#### Summary

The array of tests that can be used for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection is large, and it can be confusing to define which test to use particularly in children where results may not be comparable to those obtained in adult patients. Using PubMed, we reviewed the English literature from January 1999 to May 2009 to identify articles that determined sensitivity and specificity of *H. pylori* invasive and non-invasive diagnostic tests in children.

We excluded articles that presented a review of the literature, abstracts, case reports, or series where children's results could not be separated from adult populations. Of the tissue based methods, rapid urease tests have better sensitivity than histology to detect presence of *H. pylori*; however, histology can detect the pathology associated with disease including gastritis, intestinal metaplasia, and other conditions that could be the cause of the child's symptoms.

Culture of gastric tissues or stool has 100% specificity but sensitivity is low. Of the serologic tests, immunoblot has the best sensitivity. The urea breath tests have > 75% sensitivity for detection of *H. pylori* before and after treatment. Immunoassays in stool using monoclonal antibodies have > 95% sensitivity for detection of *H. pylori* before and after treatment. PCR testing can be performed in tissue and stool samples and can detect genes associated to antibiotic resistance. In summary, the current com-

mercial non-invasive tests have adequate sensitivity and specificity for detecting the presence of *H. pylori*; however, endoscopy with histopathology is the only method that can detect *H. pylori* and lesions associated with the infection.

### Commentaire Mustapha Mazouni

Dans cette revue de la littérature les auteurs ont sélectionné, avec une méthodologie rigoureuse, 121 articles de langue anglaise dont les études sur les tests diagnostiques avaient un niveau EBM de 1 et 2. En outre les auteurs ont exigé que la positivité d'un test devait toujours être «validée» par 2 autres tests positifs différents et ce chez le même patient. Les résultats sont présentés en 2 parties: les méthodes invasives et non invasives.

**En ce qui concerne les méthodes invasives**, la biopsie obtenue par endoscopie, toujours indiquée chez le patient symptomatique, permet de définir l'étiologie. *L'histopathologie* permet d'identifier aussi bien la présence d'*H. pylori* que les lésions en rapport avec l'infection et/ou une autre pathologie. *Le test rapide à l'uréase* effectué sur le fragment de biopsie a une sensibilité et une spécificité légèrement supérieures à celles obtenues par l'histopathologie. *La culture du fragment de biopsie* est la seule méthode avec 100% de spécificité, dont la sensibilité varie selon l'expérience du laboratoire. *La PCR et la méthode par FISH* (surtout pratiquées dans les institutions académiques) n'ont pas été largement utilisées dans les articles étudiés.

**En ce qui concerne les méthodes non invasives**, en particulier *la sérologie*, la sensibilité et la spécificité pour la détection d'anticorps (IgG et IgA) contre *H. pylori* chez l'enfant varient largement en fonction de l'échantillon utilisé (urine ou fluide oral). Les auteurs recommandent de ne pas utiliser la sérologie comme seule méthode de diagnostic de l'infection par *H. pylori*. Quant au *Breath test* il représente un test simple, sûr et non invasif pour la détection de *H. pylori* chez l'enfant âgé de plus de 6 ans avant et après traitement (au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et 2 semaines après l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à proton). Plusieurs protocoles sont disponibles pour réaliser ce test. Enfin les auteurs signalent que les conditions op-

timales pour réaliser ce test chez l'enfant de moins de 6 ans nécessitent encore d'autres études.

Quant aux *tests utilisant les selles* pour la détection de *H. pylori*, ils constituent une méthode très attractive car l'échantillon peut être facilement envoyé par courrier ou être gardé sans conséquence sur le résultat, soit à la température ambiante pendant 5 jours, soit au congélateur pendant des mois, voire des années. Une méta-analyse de la détection d'antigène de *H. pylori* utilisant la méthode EIA avec des anticorps monoclonaux ou polyclonaux démontre une sensibilité plus élevée avec des anticorps monoclonaux. *L'immuno-histochimie de selles* avec des anticorps monoclonaux est une autre méthode utilisable. Elle peut représenter une bonne alternative dans les cas où le *Breath test* ou la détection par anticorps monoclonaux dans les selles ne sont pas disponibles. La PCR dans les selles a une sensibilité plus basse en comparaison avec la méthode EIA utilisant des anticorps monoclonaux pour la détection d'antigènes de *H. pylori*. La PCR dans les selles peut être utilisée aussi pour déterminer la résistance à la clarithromycine, aux macrolides et aux quinolones. Mais pour la pratique clinique quotidienne, l'immunohistochimie des selles doit nécessairement être validée. Enfin *la culture des selles* (après une inactivation de la bile par de la cholestyramine) retrouvée dans un seul article, a montré une spécificité de 100% et une sensibilité de 21%.

Les auteurs rappellent en outre les recommandations des spécialistes Européens et Nord-Américains pour le diagnostic et le traitement de *H. pylori* chez l'enfant qui considèrent l'endoscopie avec biopsie comme la seule méthode fiable à utiliser pour le diagnostic d'un patient symptomatique porteur d'une infection à *H. pylori* et le *Breath test* comme le meilleur test non invasif pour détecter *H. pylori*.

### Freytmuth F, Vabret A et coll.

#### **Les virus des bronchiolites aigües – Archives de Pédiatrie, 2010, 17, 1192–1201.**

#### Summary

In Normandy (France), human respiratory syncytial virus (hRSV) was detected in

64.1% of acute bronchiolitis in hospitalized children, rhinovirus in 26.8%, human metapneumovirus (hMPV) in 7.6%, and parainfluenza virus (PIV) in 3.4%. The viruses causing acute bronchiolitis in the community were hRSV (42%), rhinovirus (19.5%), coronavirus (8%), PIV (3.5%), and hMPV (2.5%). In 53.7% of the cases, hRSV infected infants (86.9%), 53.7% being less than 6 months of age. Of the hRSV cases, 48.2% were detected in November and December and 44.5% in January and February. The hRSV epidemic started the 1st or 2nd week of October but it varied from one year to another and from one region to another. HRSV acute bronchiolitis increased from 261 cases in epidemics from 1999–2003 to 341 cases from 2004–2009. Rhinoviruses gave acute bronchiolitis in 38.4% of cases. A rate of 54.6% of viruses was detected in September and October and 38.5% in March and April. A total of 34.2% of infected infants were under 6 months of age, 37.8% between 6 months and 2 years, and 19.5% were between 2 and 5 years old. HMPV epidemics coincided with hRSV epidemics, but they accounted for one-sixth the number of cases. HMPV infected infants (74%) who were older than those infected with hRSV, and the diagnosis was bronchiolitis (59%) and pneumonia (17%). PIV infections (about 100 cases per year) included PIV3 (62.7%), PIV1 (25.3%), and PIV2 (7.3%). PIV1 infections occurred every 2 years in the fall. PIV3 infections were observed every year during the fall and winter, with peaks of infections in the spring in the years without PIV1. There were acute cases of bronchiolitis in 29.8% of PIV3 infections and 18.3% in PIV1 infections.

### Commentaire Mustapha Mazouni

Dans cette mise au point sur les virus des bronchiolites aiguës (BA), les auteurs ont comparé la nature des virus isolés chez des patients hospitalisés (BA hospitalière), source la plus importante de cette mise au point, et dans une moindre mesure chez les patients suivis en pédiatrie ambulatoire (BA communautaire). La méthodologie virale exigée dans tous les travaux cités, est la recherche virale sur IFA sur des sécrétions nasales et en cas d'IFA négative, une seconde recherche virale est effectuée en culture et en PCR. Le virus respiratoire syncytial (VRS) demeure le principal agent viral de la BA (BA hospitalière et BA communautaire). Cependant un certain nombre d'autres

virus respiratoires ont été isolés dans les BA (*les rhinovirus, le métapneumovirus humain (MPV), les virus para-influenzae (PIV) et les coronavirus*) mais dont la répartition est différente selon qu'il s'agisse d'une BA hospitalière ou une BA communautaire. Les données épidémiologiques concernant ces virus sont largement présentées en posant un certain nombre de questions tout en les discutant. Par exemple pour le VRS les auteurs font remarquer certains faits intéressants: l'apparition du pic d'infection pendant l'hiver dans les pays à climat tempéré, la disparition du VRS entre les épidémies et sa réapparition à l'automne, l'alternance de fortes épidémies à début précoce avec les épidémies plus modérées et plus tardives, l'augmentation du nombre des BA hospitalisées dans le monde occidental, et enfin l'existence d'un lien probable entre le sous-groupe VRS A les BA sévères. Pour le rhinovirus cette étude démontre que ce ne sont pas des agents responsables seulement de rhinites aiguës (BA, bronchite, pneumonie, crise d'asthme). La BA à rhinovirus est significativement moins grave que celle à VRS. Pour certains auteurs l'association VRS/rhinovirus augmenterait le risque de BA grave. Quant au métapneumovirus humain il peut être responsable de BA qui à priori est moins sévère que celle liée à VRS. Les PIV sont surtout des agents de laryngites. Enfin le rôle des autres virus cités est plus réduit dans les BA.