

[Highlight anniversaire: pédiatrie](#)

# Avancées récentes et excitantes en pédiatrie

Prof. Dr méd. Klara M. Posfay-Barbe<sup>a</sup>; Anne Mornand<sup>b</sup>, médecin diplômée

Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève:

<sup>a</sup> Service de Pédiatrie générale; <sup>b</sup> Service des spécialités pédiatriques

Traitement révolutionnaire de la mucoviscidose, dépistage précoce de maladies rares mais soignables, meilleure prise en charge globale des enfants: que de révolutions en pédiatrie!

## Augmentation de l'espérance de vie chez les personnes atteintes de mucoviscidose

Ces vingt dernières années, des progrès importants ont été effectués en pédiatrie. Choisis de façon subjective, certains ont eu, selon nous, un impact important sur la (sur)vie des enfants.

La mucoviscidose reste la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, touchant environ 1 nouveau-né sur 2500–3000. Cette pathologie multisystémique résulte d'une anomalie génétique entraînant la dysfonction de la protéine CFTR («cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein»), canal membranaire permettant des échanges ioniques et assurant ainsi le fonctionnement adéquat de divers organes. La majeure morbi-mortalité reste liée à l'atteinte pulmonaire qui en découle. Au fil des dernières décennies, l'espérance et la qualité de vie des enfants atteints n'ont fait qu'augmenter grâce à de constants progrès (organisation des soins en centres spécialisés, prise en charge nutritionnelle adaptée, antibiotiques inhalés, etc.). Il en résulte que la majeure partie des patients atteignent désormais l'âge adulte: la survie médiane pour un enfant né en 2018 étant d'environ 50 ans. Néanmoins, tous ces progrès ont concerné la prise en charge symptomatique de cette maladie, peinant à faire voir le jour à un traitement curatif. Ces dernières années, des traitements totalement révolutionnaires, modulateurs de la protéine CFTR, se sont développés, visant à restituer le fonctionnement du canal CFTR, et répondant ainsi enfin à la promesse d'un traitement curatif. Plusieurs molécules et associations de molécules ont vu le jour, permettant d'étendre leur indication à un nombre croissant, mais toujours restreint de patients, ces traitements étant spécifiques à des mutations. Depuis décembre 2020, Swissmedic a approuvé la mise à disposition d'une trithérapie, nommée

Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), particulièrement efficace, pour tout patient porteur d'au moins une mutation F508del, mutation la plus fréquente de la maladie, portée par environ 50% des patients à l'état homozygote et 80% à l'état hétérozygote. Ce traitement conduit à une amélioration rapide, sensible et durable de la fonction respiratoire (+10 à 14% sur le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]), de l'état nutritionnel, des symptômes et de la qualité de vie. Montrant des effets jamais égalés par l'addition de tous les traitements symptomatiques développés jusqu'à ce jour, décrits comme «miraculeux» par les patients, sans pour autant alourdir la charge thérapeutique, ce traitement a l'avantage d'une prise orale (gélules), matin et soir. Certains effets indésirables (céphalées, perturbation des tests hépatiques, éruptions cutanées, douleurs abdominales), sa mise à disposition initialement autorisée pour les patients de plus de 12 ans puis dès 6 ans depuis décembre 2021, ainsi que son coût extrêmement élevé (environ 13 000 CHF par mois) restent un frein à son accessibilité. Environ 10% des patients restent non éligibles du fait de leur génotype.

## Extension du dépistage néonatal

Si le test de Guthrie existe depuis maintenant presque 60 ans en Suisse, il a longtemps consisté dans le dépistage de 5 maladies qui avaient comme caractéristique d'être rares, mais pour lesquelles l'impact du traitement précoce permettait de sauver des enfants de maladies sévères, voire mortelles. De nos jours, 10 maladies sont dépistées chez tous les enfants nés en Suisse: la phénylcétonurie, l'hypothyroïdisme, le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD), la galactosémie, le syndrome adrénogénital, le déficit en biotinidase, la mucoviscidose, l'acidurie glutarique type 1, la maladie du sirop d'érable



Klara M. Posfay-Barbe



Anne Mornand

et l'immunodéficience combinée sévère (SCID) et la lymphopénie sévère. Sur près de 90 000 échantillons analysés en 2020, 97 enfants ont eu un résultat identifié comme anormal. Ces tests sont bien entendu confirmés par des analyses additionnelles. L'identification précoce permet une prise en charge immédiate par des spécialistes et, parfois, de sauver des vies. Par exemple, tant que le dépistage néonatal n'incluait pas le dépistage du SCID, les nourrissons étaient souvent diagnostiqués lors d'un épisode de sepsis sévère, voire post-mortem. Le diagnostic précoce a permis de débiter des suivis rapprochés et des traitements antimicrobiens prophylactiques, mais aussi d'envisager une greffe de moelle avant que des comorbidités grèvent la maladie de base.

### Des vaccins aux résultats spectaculaires

L'implémentation du vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b a quasiment totalement éradiqué les épiglottites et les méningites à *H. influenzae*. Le résultat est tellement spectaculaire qu'une majorité de jeunes pédiatres n'a jamais vu ces maladies. L'arrivée du vaccin conjugué contre 7, puis 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* a également eu un impact majeur ces 20 dernières années. Ce vaccin a principalement été développé pour prévenir les maladies invasives pneumococciques chez le jeune enfant, mais il s'est avéré utile pour des maladies moins sévères, comme les otites moyennes aiguës. Le deuxième vaccin introduit ces dernières années est le vaccin contre le papillomavirus (HPV). Ce virus est la cause la plus fréquente de maladies sexuellement transmissibles et touche environ 70% des personnes sexuellement actives. Si la plupart des infections sont asymptomatiques, une femme sur 5 aura une lésion précancéreuse ou cancéreuse suite à cette infection. De plus, une personne sur 10 aura des verrues génitales secondaires au HPV. La vaccination avant le début de l'activité sexuelle a donc permis de diminuer de près de 90% le cancer du col de l'utérus, mais elle a su être efficace également contre les verrues génitales chez les femmes et les hommes.

### Nouvelles techniques de diagnostic moléculaire et génomique

La médecine génomique, en utilisant de nouvelles techniques de séquençage à haut débit de l'ADN, per-

met de poser des diagnostics et personnaliser des thérapies. Ce séquençage analyse très rapidement l'exome, soit la partie du génome où se trouvent les 85% des mutations responsables de maladies héréditaires causées par un seul gène défectueux voire même le génome complet. Très souvent, ce dépistage évite aux patients atteints de maladies rares une errance médicale de plusieurs années. Un séquençage peut aussi rendre possible, dans certains cas, un traitement ciblé: en oncologie, il permet d'établir un diagnostic précis et prédire l'agressivité de la maladie, mais aussi de mettre en évidence des biomarqueurs tumoraux qui présageront, par exemple, l'efficacité ou non de certaines chimiothérapies de façon personnalisée. Un autre exemple existe aussi en microbiologie, où l'utilisation du séquençage révèle rapidement l'existence d'une résistance d'une bactérie à certains antibiotiques et permettra ainsi l'utilisation judicieuse d'un antimicrobien. L'impact de la médecine génomique en pédiatrie est important, car il permet de poser un diagnostic chez des enfants atteints de maladies rares, mais peut aussi améliorer la prise en charge thérapeutique des enfants chez lesquels les médicaments sont souvent peu étudiés.

Enfin, la création de deux entités suisses a été un accélérateur de connaissances pour les pédiatres: SwissPedDose en 2017, base de données nationale de posologie pédiatrique dont l'objectif est d'augmenter la sécurité de la prescription des médicaments chez les enfants; et SwissPedNet en 2012, réseau des centres de recherche clinique pédiatrique de Suisse qui promeut la qualité, favorise et coordonne des projets de recherche chez les enfants.

### Perspectives

La pédiatrie deviendra encore plus holistique et plus personnalisée, parce que les enfants ont des besoins spécifiques selon leur développement, leur environnement, leur âge et leurs maladies.

### Disclosure statement

KPB a déclaré avoir reçu des paiements à son institution pour sa participation à l'Advisory Board de MSD et au Research Prize Committee de Pfizer. AM a déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références complémentaires

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09050>.

#### Correspondance:

Prof. Dr méd.

Klara M. Posfay-Barbe  
Hôpital des Enfants,  
Hôpitaux Universitaires  
de Genève  
6, rue Willy-Donzé  
CH-1205 Genève  
[Klara.PosfayBarbe\[at\]  
hcuge.ch](mailto:Klara.PosfayBarbe[at]hcuge.ch)