

Le dossier :

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

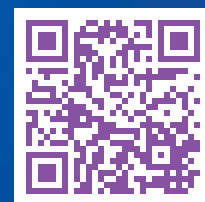
Le billet de A. Bourrillon

**Insuffisance d'apport calcique
et risque de fracture chez l'adolescent**

APLV et difficultés alimentaires du jeune enfant

**Supplémentation en vitamine D :
pourquoi les recommandations françaises
ne sont-elles plus adaptées ?**

**Désinfection de la peau des atopiques :
utile ou délétère ?**



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman, Pr A. Bourrillon,
Pr A. Casasoprana, Pr B. Chevallier,
Pr L. de Parscau, Pr C. Dupont,
Pr J.P. Farriaux, Pr E.N. Garabédian,
Pr J. Ghisolfi, Pr J.-P. Girardet, Pr A. Grimfeld,
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,
Pr C. Jusselme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire: 0122 T 81118
ISSN: 1266 – 3697
Dépôt légal: 4^e trimestre 2020

Sommaire

Octobre 2020

n° 242

BILLET DU MOIS

- 3** Derrière les masques
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

C. Weil-Olivier

- 4** Éditorial
6 Aspects épidémiologiques
14 Aspects cliniques et biologiques
22 Traitements et vaccins
25 Conclusion

REVUES GÉNÉRALES

- 27** Supplémentation en vitamine D :
pourquoi les recommandations
françaises ne sont-elles pas (plus)
adaptées ?
J. Bacchetta,
A. Bertholet-Thomas
35 APLV et difficultés alimentaires
du jeune enfant : quand s'inquiéter ?
Que proposer ?
A. Lecoufle
39 Insuffisance d'apport calcique
et risque de fracture chez
l'adolescent
J.-P. Salles



REPÈRES PRATIQUES

- 47** Désinfection de la peau des
atopiques : utile ou délétère ?
C. Duretz

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 50** Un score pour différencier une
méningite bactérienne d'une
méningite aseptique aux urgences
chez l'enfant

Un nouveau traitement préventif
contre le VRS pour les enfants
prématurés
J. Lemale

Un encart SUOER de Sanotek est inséré dans ce
numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 13.

Image de couverture
© Andrii Vodolazhskiy@shutterstock.com

Billet du mois

Derrière les masques



A. BOURRILLON

Ce billet est dédié aux organisateurs et participants aux congrès et réunions de Pédiatrie dont l'engagement demeure plus que jamais nécessaire, afin de maintenir les liens précieux de leur présence à l'enfant.

Conférences au Palais des Congrès de Saint-Malo.

À chacun des quatre étages du grand auditorium, très régulièrement espacés, des visages masqués.

Étonnantes présences. Auxquelles offrir notre présence.

Derrière les masques.

Je garde en mémoire ces jeux de théâtre qui nous proposaient de porter un masque dépourvu de toute expression et exigeaient de nous d'imprimer à nos mouvements sur scène une présence *visible* derrière une apparente neutralité, semblable à celle de notre tête en celluloïd...

Aucun effort de concentration ne pouvait nous permettre l'exercice.

La Présence s'invitait en nous : présence à l'autre, présence à soi.

Il en était alors, comme dans ses dessins ou les parties vides font respirer le trait, lui donnant son sens et sa force.

"Accueillir le visage est percevoir l'intime présence de l'autre", écrivait le philosophe Emmanuel Levinas. Celle qui porte les attentes et guette la confiance. L'authentique rencontre.

C'est la rencontre qui permet de rejoindre *l'autre* là où il est et de ne pas le perdre.

C'est la rencontre qui surprend, étonne et émerveille l'enfant dans ses propres découvertes.

C'est la rencontre qui ne peut dissimuler le rayonnement de l'être.

Même derrière les masques.

Entre la *transparence* et les *secrets* des visages, les masques nous conduiront peut-être à réinventer ces jeux *secrets* dont les règles *transparentes* permettent le partage.

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

Éditorial



C. WEIL-OLIVIER
Professeur Honoraire de Pédiatrie,
Université Paris 7.

Résumer en quelques pages l'aventure extraordinaire dans tous les sens du terme que nous vivons en temps réel depuis janvier 2020 avec la pandémie virale de SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) est quasiment impossible. Il ne se passe pas une journée sans une évolution marquante. Elle est sous-tendue non seulement par le rythme de la pénétration de ce virus dans les populations mondiales, mais aussi par celui des connaissances scientifiques publiées, amplifié par le mégaphone de l'univers médiatique et des réseaux sociaux, suivi par la succession des décisions des autorités de santé et des politiques qui en découlent.

Ont ainsi été intriqués d'innombrables études scientifiques et médicales sur la COVID-19 publiées à un rythme frénétique, des avis d'opinion abondamment médiatisés souvent sans analyse rationnelle des faits avérés, des aspects émotionnels qui ont envahi tous les secteurs de la communication numérique, des conséquences sociétales présentes et à venir. On pourrait résumer ainsi : (encore) beaucoup d'inconnues dans différents registres (en y intégrant tout ce que l'on ne sait pas que l'on ne sait pas) alors que les gens souhaiteraient tant lever les incertitudes par des connaissances (voire des certitudes, vraies un jour, fausses le lendemain), comprendre ce qui arrive et se sentir rassurés.

Démêler les fils de cette pandémie reste complexe. Se tenir au courant en temps réel est un défi permanent devant l'abondance de publications, l'avalanche de prises de parole publique, d'informations données heure par heure par les médias, d'interviews parfois contradictoires. Il reste difficile de déduire d'attitudes aussi différentes observées en Suède, à Hong Kong, aux États-Unis ou en Nouvelle-Zélande ce qui pourrait survenir dans un autre pays si l'on adoptait la même attitude. Les autorités décisionnelles nationales ont associé de façon variable des mesures de confinement plus ou moins strictes, des fermetures d'écoles, de collèges, d'universités, des capacités de tests diagnostiques. Il est pourtant essentiel de repérer ce qui a été opérationnel dans différents contextes pour essayer de savoir ce qui est applicable et utile dans notre pays par exemple.

Prédire est un art imparfait. Les virus mutent parfois, chaque épisode de l'épidémie est unique et apporte son lot de surprises, les attitudes des personnes qui la traversent sont parfois inattendues. Il faut donc de l'humilité devant ce phénomène nouveau, accepter l'incertitude inhérente à l'évolutivité et à la nouveauté, en gardant l'esprit ouvert sur les connaissances progressives fondées sur des faits.

Définition d'une pandémie

L'agent infectieux (ici le coronavirus SARS-CoV-2) est nouveau, il est transmissible d'homme à homme et s'est répandu rapidement dans le monde.

Rappel sur les pandémies antérieures¹

À Venise dès le XI^e siècle, l'isolement en lazaret (de saint Ladre, protecteur des lépreux) est requis pour lutter contre la lèpre et la quarantaine (*quaranta giorni*), au cours du XIV^e siècle, pour se protéger d'une épidémie dramatique de peste bubonique en Europe (années 1347 à 1352, venue aussi d'Asie, elle a décimé 30 à 50 % de la population "européenne" de l'époque). Au XIX^e siècle aux États-Unis, les épidémies répétées de fièvre jaune conduisent l'état fédéral à décréter des mesures de quarantaine, puis de même vis-à-vis du choléra amené par bateau d'Europe. Des mesures drastiques telle la destruction par le feu de Chinatown à Honolulu ont lieu en 1899 devant une bouffée de peste noire. Plus proches de nous, les épidémies d'Ebola, de SARS, de MERS (*Middle East respiratory syndrome*) et de Zika ciblent des régions – ou des peuples – spécifiques.

Les pandémies de grippe se sont répétées, plus ou moins marquées, plus ou moins marquantes, depuis celle à H1N1 de 1918, terrible par ses conséquences (20 à 50 millions de décès en Europe, Chine, Inde et aux États-Unis), jusqu'à celle de 2009-2010 aussi à H1N1, particulièrement modeste. Calquer ce que l'on connaît des pandémies de grippe sur la pandémie actuelle à coronavirus a faussé le débat dans plusieurs registres.

Des structures internationales ont progressivement été mises en place : en 1838, un conseil sanitaire international, fondé sous l'impulsion de la France, est destiné à coordonner les mesures transfrontalières en cas d'épidémies. En 1920, le Comité d'hygiène de la Société des Nations dresse pour la première fois la liste des maladies quarantenaires. En 1948, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se substitue au Comité d'hygiène et oblige ses membres à faire une déclaration obligatoire des maladies épidémiques. En 2020, les États-Unis décident de se retirer du budget de l'OMS (dont ils représentent 22 %) avec un préavis d'un an, tout en conservant quelques actions ciblées (actions en Syrie, en Lybie et éradication de la polio au Pakistan et en Afghanistan).

Certains groupes envisagent comme risque de fréquence de survenue des pandémies (qui à l'origine sont des zoonoses) l'hypothèse de la perte progressive d'habitat pour les espèces sauvages du fait des déforestations successives. Ces espèces se rapprocheraient alors, faute de mieux, des habitats domestiqués, expliquant ainsi le saut d'agents infectieux du réservoir naturel vers l'homme *via* un animal domestiqué. Le nombre d'espèces sauvages aurait diminué de 68 % entre 1970 et 2016, seuls 25 % de la planète peuvent encore être considérés "à l'état sauvage", la déforestation servant essentiellement à produire de l'alimentation (rapport de fondation WWF et de la Société zoologique de Londres²).

Une bibliographie commune à tous les articles est présentée en fin de dossier.

¹ www.cdc.gov/quarantine/historyquarantine.html

² livingplanet.panda.org/en-gb/?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=44f6a8b6bc-briefing-dy-20200911&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-44f6a8b6bc-45477642

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ? Aspects épidémiologiques

→ C. WEIL-OLIVIER

Le coronavirus responsable est parmi les virus que l'on connaît le mieux ! [1]

Les coronavirus sont une vaste famille, très répandus dans la nature dans toutes les espèces, essentiellement animales. Leur nom vient de leur enveloppe virale ayant l'apparence d'une couronne avec une frange de grandes projections bulbeuses. Ce sont des virus à ARN (moins stables que les virus à ADN mais beaucoup plus que les virus de la grippe avec leur génome à ARN fragmenté). Sept d'entre eux sont capables de donner des manifestations cliniques chez l'humain : quatre coronavirus (HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63 and HCoV-229E) qui donnent des rhumes et les virus responsables du SARS-CoV-1, du SARS-CoV-2 et du MERS.

Avec une vitesse inédite, le virus SARS-CoV-2, qui fait une centaine de nanomètres de diamètre, a été isolé, son génome étant intégralement identifié le 10 janvier (publication chinoise le 03 février 2020 de Wu *et al.* dans la revue *Nature*³). Ce virus à ARN possède un génome important de 30 000 bases. Son taux de mutation est relativement bas, en faisant un virus plutôt stable encore à l'heure actuelle [2] : on décrit sur des prélèvements de janvier et février 2020 l'apparition de la mutation D614G, qui est depuis fin juin trouvée dans tous les échantillons de SARS-CoV-2 mondiaux.

On ne peut à ce jour rattacher cette mutation à une atténuation de la souche virale en termes de virulence.

La surveillance génomique [3] permet de mieux savoir comment le virus dissémine en temps réel. Le réseau ARTIC est un consortium international de chercheurs en universités ou instituts en Europe et aux États-Unis. Une analyse fine des changements dans le génome en temps réel contribue à la surveillance des chaînes de transmission, ce qui peut guider les mesures de contrôle.

La protéine S (pour *spike*) de surface [4] est la zone d'interaction avec le récepteur cellulaire humain (le *human angiotensin-converting enzyme 2* ou hACE2), identique à celui du SARS. Sa conformation est "ouverte" ou "fermée". Elle peut être modifiée par une mutation en favorisant la conformation ouverte, ce qui permet une entrée plus facile dans les cellules (**fig. 1 et 2**). Le virus entre dans les cellules de l'épithélium nasal en se fixant sur leur hACE2 et détourne à son profit une protéase (molécule TMPRSS2) utilisée pour consolider la fixation, ce qui lui permet d'entrer dans la cellule. Utilisant la "machinerie" locale, il libère son matériel génétique qui se réplique avec l'aide d'une ARN polymérase produite et fabrique des protéines pour reformer des virions qui, sortis de la cellule, iront infecter les cellules voisines. Les facteurs de l'entrée de SARS-CoV-2 sont exprimés largement dans les cellules de l'épithélium nasal (comme le sont aussi les gènes de la réponse immune innée) [5].

Le réservoir principal du SARS-CoV-2 est la chauve-souris, un mammifère volant. Celle-ci sait "tolérer" dans sa réponse immune le coronavirus qui, lorsqu'il arrive chez l'homme, crée

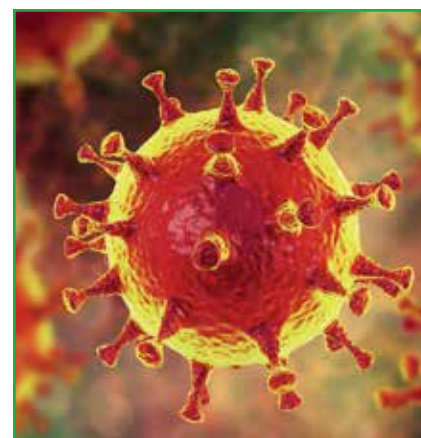


Fig. 1 : Les protéines S sont les spicules qui hérissent l'enveloppe des coronavirus donnant une apparence de couronne, d'où leur nom (Alamy Stock Photo).

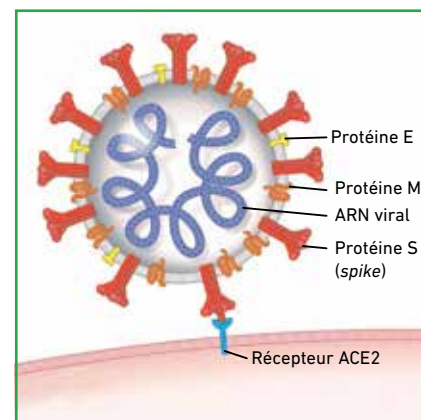


Fig. 2 : Schématisation de la structure du virus SARS-CoV-2 par Jane Whitney.

³ www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3

une maladie parfois sévère⁴. Un hôte animal intermédiaire entre cette dernière et l'homme est très vraisemblable : civette, chameau (ou pangolin sans que l'on puisse formellement l'affirmer). Le saut entre l'animal et l'homme a probablement eu lieu fin novembre 2019, l'hypothèse la plus vraisemblable du lieu initial de contamination humaine restant un marché de Wuhan en Chine vendant notamment des animaux sauvages vivants. On peut probablement exclure l'idée sans fondement que le virus s'est échappé d'un laboratoire travaillant sur les coronavirus à Wuhan.

Le virus a circulé à bas bruit sur plusieurs continents avant l'officialisation de la pandémie. Au Royaume-Uni, l'analyse de près de 30 000 génomes a montré que le nouveau coronavirus provenait de personnes venues directement de Chine dans moins de 0,1 %, la majorité provenant de France et d'Espagne [6].

■ Transmission

En quelques semaines, l'extension de la pandémie a été mondiale, liée à la contagiosité du virus, facilitée par la persistance des voyages inter- et intra-continentaux de sujets déjà infectés. La pandémie a été officiellement annoncée le 20 février 2020 (OMS) alors que, dès le 23 janvier, la Chine confirmait la transmission d'homme à homme, faisant de la COVID une maladie contagieuse sérieuse. Sont intervenues (négalement) la perspective du Nouvel An chinois à respecter (beaucoup de voyages nationaux et internationaux pour des retrouvailles familiales), une sous-estimation publique (ou politique ?) possible voire probable de la gravité, mêlée à des prérogatives de souveraineté locales. Il a fallu près de 15 jours pour que l'OMS puisse envoyer une mission scientifique en Chine, dans la région de

Wuhan, mission soigneusement endiguée par les autorités locales.

De ce fait, le clignotant d'alerte aux autres pays/continents est arrivé tardivement par rapport au début vraisemblable de cette pandémie⁵.

>>> Comprendre la transmission d'homme à homme

L'OMS définit une gouttelette (*droplet*) comme étant une particule supérieure à 5 µm qui ne voyage pas au-delà d'un mètre. En réalité, il y a un continuum entre ces gouttelettes et les microgouttelettes des aérosols (taille dite inférieure à 5 µm). Les deux sont des petites quantités de liquide dont le spectre de taille évolue du petit à l'infiniment petit (microscopique). Les gouttelettes traversent l'air comme des mini-canon et tombent au sol plutôt vite alors que les microgouttelettes flottent pendant plusieurs heures, peuvent se déposer à distance, tout en étant plus concentrées à proximité de la personne émettrice et se diluant dans l'air avec la distance. L'OMS a formellement reconnu depuis début juillet 2020 (seulement) la transmission aérienne *via* des aérosols du virus SARS-CoV-2 [7] comme probablement beaucoup plus importante qu'elle n'a été reconnue pendant longtemps. Les conséquences pratiques sont importantes en termes de qualité de la ventilation naturelle des pièces (aération essentielle sans ventilateurs qui remettent en circulation les microgouttelettes, ni air conditionné en circuit fermé) et de distanciation sociale dans les espaces clos.

Plusieurs situations rapportées dans la littérature sous-tendent ces notions. En avril 2020, dans un restaurant de Guangzhou, en Chine du sud, des personnes sans contact étroit entre elles attablées à trois tables mal ventilées avec un système d'air conditionné poussant l'air

venant d'une personne distante infectée vers elles ont été contaminées. Il n'aurait pas pu s'agir de gouttelettes qui seraient tombées rapidement sur le sol avant d'atteindre ces tables. Aucun membre du personnel n'a été contaminé, ni aucun des autres dîneurs. De même aux États-Unis, une seule personne a infecté 52 des 60 personnes participant à une répétition de chorale en mars. Plus récemment, dans un car chinois, le défaut de la climatisation a entraîné la contamination non pas des passagers proches mais de ceux se trouvant à plusieurs rangées de la personne index. Enfin, alors que les études sur la contamination survenue sur le bateau de croisière Princess Diamond avaient initialement exclu le rôle du système d'air conditionné avec transmission de cabine à cabine lors de la quarantaine, de nouvelles études ont conclu au rôle prédominant de l'inhalation dans la transmission entre les passagers.

La contagiosité des personnes infectées est un point essentiel puisqu'il en découle la durée des mesures de "quatorzaine", terme créé pour cette pandémie par analogie avec les quarantaines d'autres épidémies (voir encadré). Une des caractéristiques reconnues du SARS-CoV-2 est d'être transmissible en phase pré-symptomatique, au tout début des symptômes, dans le créneau des 0 à 4 premiers jours après l'infection. Le virus produit au-delà d'une semaine n'est quasiment plus infectieux, ce qui atténue considérablement la contagiosité potentielle d'un sujet infecté [8, 9].

En date du 12 septembre, en France, la "quatorzaine" est ramenée à 7 jours ("septaine"). Une notion confondante initiale était due à la répétition de RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) nasopharyngées dont certaines restaient positives sur des durées plus longues, voire étaient retrouvées positives après une période de négativité. La RT-PCR

⁴ www.ft.com/content/743ce7a0-60eb-482d-b1f4-d4de11182fa9?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=658799261b-briefing-dy-20200908&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-658799261b-45477642

⁵ Arte, interview de François Godement, www.arte.tv/fr/videos/098652-000-A/la-faiblesse-de-l-oms-a-cree-les-conditions-de-la-crise/

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

identifie des fragments limités (et inertes) du génome viral, retrouvés parfois plusieurs semaines après le début de l'infection, dont il serait excessif de considérer un quelconque rôle dans la contagiosité et la transmission d'homme à homme. Des cas très exceptionnels de réinfection ont été rapportés et avec alors un variant viral différent du virus initial.

Les *superspreaders* sont des personnes qui ont un potentiel de diffusion beaucoup plus important que les autres (pour des raisons imprécises) : 20 % des cas de COVID-19 rendent compte de 80 % des transmissions [10].

On se dirige en fait plutôt maintenant vers la notion d'événements favorisant la diffusion. Les exemples se multiplient dans ce sens : en espace clos, le rassemblement de Mulhouse en France ; aux États-Unis, la contamination au sein d'une chorale ou lors d'un rallye moto très fréquenté ; dans les vastes bateaux de croisière, le navire porte-avions Charles de Gaulle ou dans un sous-marin...

Les personnes qui se sentent bien transmettent le virus. Une campagne massive de tests virologiques du coronavirus au Vietnam (près de 14 000 personnes testées entre mi-mars et début avril, 49 infectés dont 30 ont été suivis, seuls 13 d'entre eux ont développé des symptômes, 2 asymptomatiques ont contaminé au moins 2 autres personnes) a confirmé l'existence de sujets asymptomatiques et leur potentiel de transmission [11]. En France, le taux de sujets asymptomatiques est proche de 50 % parmi l'ensemble des testés positifs. On pense que 20 à 40 % des sujets infectés restent asymptomatiques.

Le modèle de la transmission dans la communauté comporte une phase initiale de transmission entre adultes, prouvée (surtout de jeunes adultes). Plusieurs études chinoises datant du début de la pandémie vont dans ce sens : parmi 44 672 prélèvements positifs au SARS-CoV-2, seuls 0,9 et 1,2 % appar-

Les périodes de transmission et les conséquences pratiques

"La transmission du SARS-CoV-2 à partir des personnes infectées est maximale entre 2 jours avant l'apparition des signes clinique et 5 jours après, et n'a été documentée que très exceptionnellement au-delà du 8^e jour d'infection. De plus, chez les patients confirmés positifs symptomatiques sans nécessiter d'hospitalisation, il n'y a pas de virus cultivable au-delà du 8^e jour même si de très faibles traces du virus restent détectables par RT-PCR au-delà du 8^e jour" (avis n° 9 du Conseil scientifique du 03 septembre).

La conséquence concrète est un isolement de 7 jours et non plus 14, comme actuellement à partir du jour :

- du début des symptômes pour les cas confirmés, sans attendre les résultats du test ; en cas de fièvre, le patient attendra 48 heures sans fièvre pour lever l'isolement ;
- du prélèvement positif pour les cas asymptomatiques ;
- du contact avec un cas confirmé pour les personnes contacts, suivi d'un test diagnostique réalisé au 7^e jour d'isolement, isolement qui sera poursuivi si le résultat du test est positif.

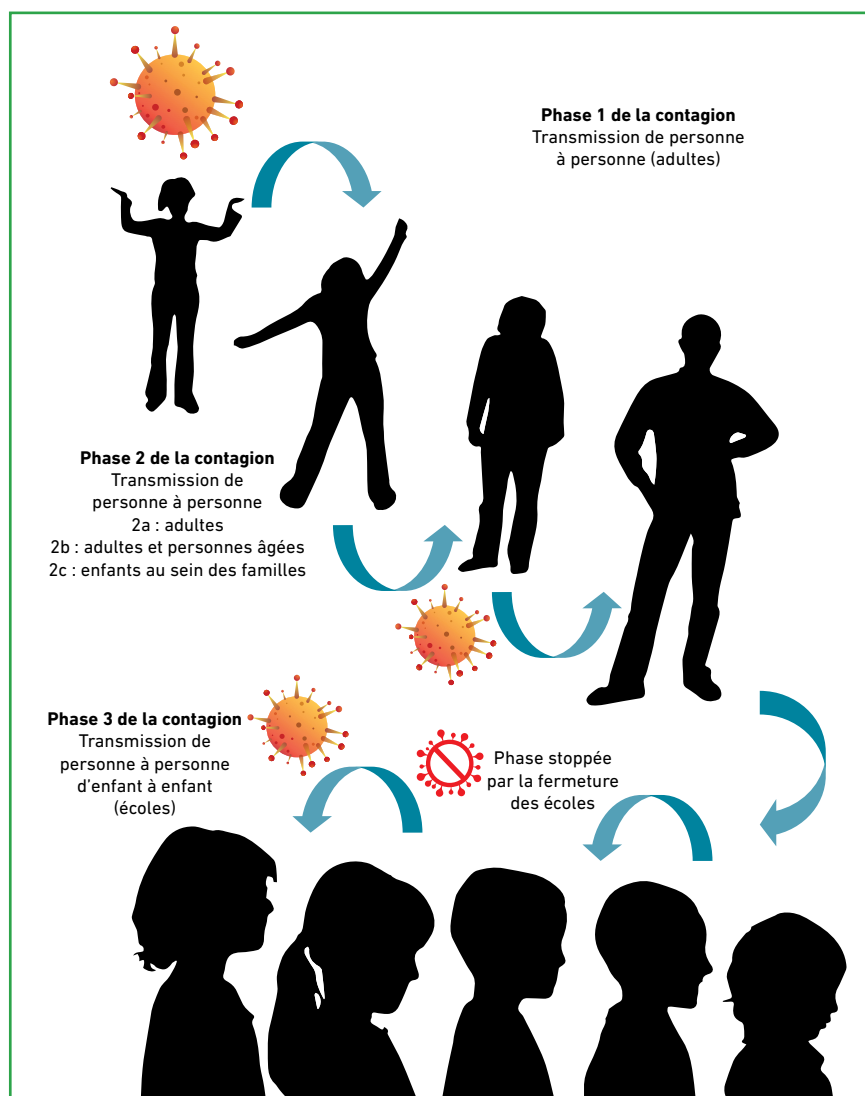


Fig. 3 : Mécanismes de transmissions entre adultes et enfants (d'après [12]).

tenaient à des enfants respectivement âgés de moins de 10 ans et de 10 à 20 ans. Par ailleurs, les cas des enfants augmentaient après l'augmentation des cas chez les adultes. Dans un deuxième temps, la transmission sur le lieu de travail et dans la famille facilite la contagiosité aux personnes âgées (le premier cas pédiatrique identifié en Chine l'a été dans un cluster familial). Lors des clusters familiaux, les enfants sont les derniers à être infectés par le virus. En troisième lieu, notamment dans les zones ou régions à forte circulation du virus pandémique, les enfants peuvent contribuer aussi à la diffusion bien qu' (ou parce qu') ils soient (sont) essentiellement a- ou paucisymptomatiques, ce qui rend le diagnostic difficile parmi les nombreux virus respiratoires saisonniers (*fig. 3*). À noter la similitude avec ce qui a été décrit pour le MERS : très peu d'enfants ont été atteints.

Potentiel d'infectiosité chez les enfants : contagieux ? par rapport aux adultes ? [13-15]

Dans l'étude de Jones *et al.* [15], les groupes d'âge les plus jeunes ont des taux de détection du virus plus bas. Les auteurs considèrent que la charge virale, pour eux un critère d'infectiosité, est équivalente chez les enfants de 0 à 19 ans (petit nombre testé, n = 150 ; un tiers en hospitalisation) et chez les adultes de 20 ans et plus (n = 3 153) alors que le seuil retenu de nombre de cycles (30 à 31, critère de sensibilité du test) est équivalent pour tous. Néanmoins, ils admettent que de nombreux autres facteurs compliquent la détermination des taux d'infection chez les enfants et de la transmission par les enfants.

Le taux de positivité des prélèvements nasopharyngés des enfants et des adultes a été comparé semaine par semaine pendant la première vague pandémique. Qu'il s'agisse de la région parisienne ou plus largement de la France, les taux de positivité ont toujours été nettement inférieurs chez les enfants à ceux des adultes

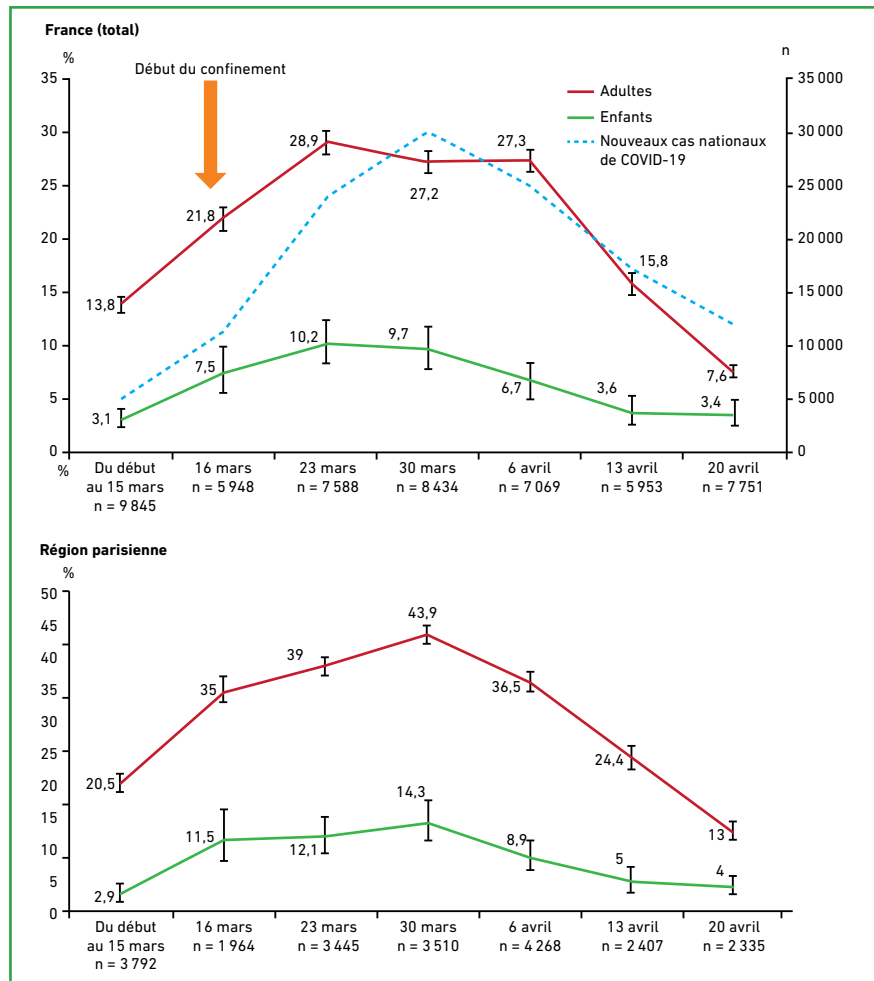


Fig. 4 : Évolution du taux de positivité de la RT-PCR SARS-CoV-2 en France et dans la région parisienne chez les enfants et les adultes en comparaison avec les nouveaux cas de COVID-19 rapportés par Santé publique France (d'après [16]).

avec des ratios allant de 7 avant le confinement à 3-4 pendant celui-ci [16] (*fig. 4*). Pour valider la dynamique de transmission différente chez les enfants et les adultes, citons les cas groupés observés dans un chalet de montagne où un enfant infecté n'a pas transmis la maladie malgré des interactions étroites scolaires [17, 18].

Deux études de séroprévalence françaises successives ont été conduites

par l'Institut Pasteur (Fontanet *et al.*) dans des établissements scolaires de l'Oise (à Crépy-en-Valois, lieu des premiers foyers de COVID ; confinement dès le 1^{er} mars), d'abord les lycées puis les écoles primaires⁶. Dans les lycées, l'étude (conduite entre le 30 mars et le 4 avril) a reposé sur la recherche rétrospective de symptômes cliniques chez des personnes depuis janvier 2020 : le taux d'infectés a été de 38 % des lycéens,

⁶ www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/videos/point-presse-du-24-avril-2020-covid-19-premiere-etude-serologique-france-deja-beaucoup-enseignements ; www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/videos/tete-tete-arnaud-fontanet-transmission-covid-19-ecoles-primaires ; www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/covid-19-ecoles-primaires-pas-transmission-importante-du-virus-entre-enfants-ou-enseignants

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

43 % des professeurs, 59 % d'autres personnels. Selon que le lycéen n'était pas infecté ou l'était, on trouvait chez les parents 9 % d'infectés vs 17 %, chez les frères et sœurs 3 % d'infectés vs 21 %, cela dans un contexte où il n'y avait pas encore de confinement. Dans les écoles primaires, on retrouvait un taux de positivité de 8,8 % chez les enfants de 6 à 11 ans. La plupart des enfants avaient des formes paucisymptomatiques et 44 % d'entre eux n'avaient aucun symptôme. La contamination s'est faite des adultes vers les enfants avec une proportion d'infection très élevée de 61 % chez les parents d'enfants infectés et qui était seulement de 6,9 % chez les parents d'enfants non infectés. Lors de trois "introductions" du virus dans les écoles, aucun cas secondaire n'a été observé.

Des discussions multiples ont concerné la contribution des fermetures d'écoles et de jardins d'enfants à la réduction du taux de transmission dans la population générale [19-21].

Les études orientent vers une contagiosité faible avant l'âge de 10 ans et nettement plus importante des adultes de tous âges (dont les adolescents, dès l'âge de 11 ans, c'est-à-dire en collège et lycées).

Les conséquences pratiques qui découlent de la transmission aérienne

Un retour en collectivité et à l'école primaire

La contamination se faisant exceptionnellement de l'enfant vers l'adulte, les différentes sociétés de pédiatrie se sont positionnées très clairement, début septembre, en faveur du maintien en présentiel de la scolarité en maternelle et en primaire, les mesures barrières appliquées aux adultes restant un élément indispensable pour la protection vis-à-vis de leurs collègues... et des enfants. Il est évident que des conduites à tenir aussi simples (et applicables) que possible établies par les autorités sont nécessaires pour faciliter cette démarche et son adaptation en fonction des circonstances épidémiologiques locales (évolutives).

(microgouttelettes) et par gouttelettes sont les mesures barrières vis-à-vis des infections respiratoires hautes. Ces mesures sont dominées par la distanciation sociale (un mètre minimum en France, 6 pieds soit près de deux mètres aux États-Unis), le lavage des mains soigneux et fréquent (eau savonneuse ou solution hydroalcoolique), le port du masque en espaces clos et/ou dans les espaces ouverts très fréquentés. S'y ajoute l'importance de la ventilation des espaces clos (ouverture régulière des fenêtres pour une aération aussi fréquente que possible des pièces, pas de climatisation en circuit fermé, pas de ventilateurs).

Seul un respect général, attentif et actuel de ces mesures peut permettre de contenir le potentiel épidémique du SARS-CoV-2 en limitant sa diffusion et en réduisant la contagiosité inter-personnes (fig. 5).

L'utilité des masques en collectivité est démontrée : dans une caserne suisse de soldats, les groupes portant un masque étaient beaucoup moins infectés que ceux n'en portant pas.



Fig. 5 : Recommandations pour bien utiliser les masques.

Les masques : une mesure efficace notamment dans les espaces clos et les espaces ouverts très fréquentés

"La liberté des uns s'arrête là où commence celle des autres."

Le port du masque est là pour empêcher la propagation des postillons porteurs du coronavirus SARS-CoV-2 venant d'un sujet infecté (ou malade). Ce sont les postillons contaminés qui infectent l'humain principalement par la bouche, mais aussi par le nez et les yeux. Mieux vaut un masque, que pas de masque du tout... Encore faut-il qu'il soit correctement mis en place !

Les masques FFP2 protègent les personnes saines qui le portent vis-à-vis des aérosols d'une personne malade ou potentiellement infectée. Ils sont réservés aux personnels soignants, très à risque de contamination de par leur profession.

Les masques chirurgicaux protègent l'entourage de la personne qui le porte en bloquant les gouttelettes et les postillons émis lorsqu'elle parle. Ces masques, même s'ils ne protègent pas ceux qui les portent des aérosols de sujets contacts, en limitent la quantité. Il est probable que quelques virus SARS-CoV-2 de petite taille (une centaine de nanomètres de diamètre) puissent traverser les mailles du tissu mais il est le plus souvent entouré de mucus, créant une augmentation de son diamètre.

Les autres types de masques (en tissu, faits maison...) ont des qualités proches des masques chirurgicaux. Ils sont réutilisables car lavables plusieurs dizaines de fois (tant que les élastiques latéraux tiennent le coup !) à 30 ou 40 °C (inutile de monter à 60 °C, d'après l'Académie de médecine).

■ Épidémiologie

Dr Fauci : “*When you’re dealing with an emerging infectious diseases outbreak, you are always behind where you think you are if you think that today reflects where you really are.*” Que l’on pourrait traduire ainsi : “Quand vous prenez en charge l’éclosion d’une maladie infectieuse émergente, vous êtes toujours en retard sur l’endroit où vous pensez être si vous pensez qu’aujourd’hui reflète vraiment là où vous êtes.”

Un enchaînement des faits a été rapporté initialement en Chine avant de toucher l’Europe, les Amériques, l’Australie, la Russie... Dès le 31 décembre 2019, dans la ville de Wuhan et sa région en Chine, les cas de pneumonies dues à un virus mystérieux étaient répertoriés. Deux semaines plus tard, le virus se diffusait principalement chez les adultes et, fin janvier 2020, une explosion de cas (10 000 *versus* 500 la semaine précédente, avec 200 morts rapportés au nouveau coronavirus identifié, soit un taux de létalité de 2 %) sonnait l’alerte. Le monde entier avait les yeux fixés sur l’évolution épidémiologique et les mesures de contrôle strict avec isolement complet des habitants de cette ville puis de la région entière. On peut considérer *a posteriori* qu’aucun gouvernement n’a anticipé la situation à venir dans chacun des pays à partir de fin janvier-courant février 2020.

Peut-on affirmer que la pandémie a touché les pays occidentaux seulement en janvier 2020 (la pandémie ayant été reconnue officiellement le 20 février 2020 par l’OMS) ? Il semblerait que non, d’après des données anglaises et américaines. Ces derniers démontrent, en regroupant trois hôpitaux en Californie, qu’un excès significatif de cas de difficultés respiratoires et de défaillances respiratoires était recensé à l’aide du recueil électronique des données de santé dès fin décembre 2019 et jusqu’à fin février 2020 [22], la base de comparaison se faisant sur les 6 précédentes

saisons hivernales (données recueillies entre juillet 2014 et fin février 2020). Cela est très en faveur d’un événement “nouveau”, resté méconnu.

Le nombre de reproduction R_0 , après plusieurs tâtonnements, a finalement été estimé à 2-3 (pour mémoire celui de la grippe saisonnière est aux alentours de 1,2-1,5), ce qui signifie qu’un patient infecté contamine 2 à 3 personnes de son entourage [23, 24]. Ce nombre n’est pas homogène dans une population et peut varier selon les groupes d’âge, les conditions de vie [25].

Tous les pays et continents ont connu un début “rampant” de cas, suivi d’une augmentation exponentielle des cas confirmés (créant une “vague pandémique”), de survenue plus ou moins intense et/ou rapide. Tous ont alors décidé des mesures barrières de type respiratoire. Beaucoup, devant l’inflation rapide de cas, la saturation des systèmes de soins, notamment dans les unités de réanimation, ont décidé un confinement de la population chez elle pour essayer d’éviter le débordement des systèmes de soins hospitaliers plus que d’interrompre la contagion à cette époque. En Europe, l’Italie, dans la région de Bergame puis en Vénétie, a connu une épidémie intense aux conséquences dramatiques dès fin janvier 2020.

En France, le confinement a débuté le 17 mars, il a duré presque deux mois jusqu’au 11 mai. Cette période tout à

Le nombre de reproduction R est le nombre moyen de personnes infectées par un cas avec une fenêtre temporelle mobile de 7 jours. Il est estimé selon la méthode dite de Cori. Il permet de suivre les tendances récentes de la dynamique de transmission. Une valeur supérieure à 1 est en faveur d’une tendance à l’augmentation du nombre de cas. Les valeurs de R ne doivent pas être interprétées de façon isolée, mais doivent être mises en perspective avec les autres données épidémiologiques disponibles et l’analyse fine de la situation locale (Santé publique France).

fait exceptionnelle de “France à l’arrêt” a comporté une interruption presque absolue des transports en commun, une conversion quasi-totale du travail en télétravail à domicile et une modification complète des habitudes de vie (fermeture des bars, restaurants, cinémas et autres salles de spectacle, salles de sport, parcs ; limitation stricte des sorties et des promenades) et l’application de mesures barrières... partielles. L’absence de masques en quantité suffisante pour la population et la pénurie initiale de tests diagnostiques (RT-PCR notamment) ont contribué à la nécessité de ce confinement.

Dans le reste de l’Europe, du fait du sacro-saint principe de subsidiarité inclus dans la Constitution européenne, les attitudes ont été multiples, diverses. Parmi les pays les plus touchés : l’Italie (le 30 janvier, les deux premiers cas de coronavirus y étaient recensés avant de devenir le principal foyer de la pandémie en Europe, 35 000 personnes sont décédées), l’Espagne, la Belgique, la Suède (un des rares pays à ne pas avoir prôné le confinement), le Royaume-Uni (longtemps hésitant sur les mesures strictes de fermeture malgré des mesures d’isolement d’intensité variable, parfois drastiques et engagées à des dates variables courant mars 2020). En revanche en Allemagne, par comparaison avec la France, on notait quatre fois moins de décès par million d’habitants pour un nombre de cas confirmés assez équivalent (l’Allemagne possède un nombre de lits de réanimation 3 à 4 fois supérieur à celui de la France) et quatre fois plus de tests diagnostiques (production de réactifs dans le contexte d’une industrie chimique forte).

Dans le sud-est asiatique et le pacifique, la Chine, Hong-Kong, la Corée du Sud ont appliqué des mesures draconiennes de dépistage-traçage-isolement des cas de nature militaire pour ne pas dire policière. Taiwan est un des pays à avoir géré cette situation depuis son début avec le plus d’efficacité, comme la Nouvelle-Zélande.

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

En Afrique, le Sénégal, ayant vécu l'épidémie d'Ebola, en a gardé une efficacité remarquable de prise en charge dans le contexte d'une population confiante en son leadership, respectant les mesures barrières, le séjour hors de la maison des patients positifs, les tests et le traçage. Pour 16 millions d'habitants, à ce jour, le pays compte 14 000 cas et 284 décès.

Cette période de confinement assez générale en Europe a clairement facilité la défervescence du nombre de cas, de séjours hospitaliers et en réanimation, et la décroissance du nombre de décès notamment parmi les populations les plus âgées (40 % de l'ensemble des décès ont été chez des personnes en Ehpad en France). En France, le nombre de reproduction estimé pour la fin mai en dessous de 1 (aux alentours de 0,70-0,75) a signé la fin de la diffusion (facile) du virus et a permis d'amorcer le déconfinement à partir du 11 mai. Le virus étant néanmoins toujours présent, il devenait nécessaire de mettre en place une stratégie de repérage des cas groupés (clusters), de traçage et dépistage des cas contacts, avec isolement des sujets dits positifs en quatorzaine, période estimée de contagiosité pour les contacts. Les Agences régionales de santé (ARS), sous l'égide de Santé publique France (SPF), dirigent ces opérations.

Afin de suivre au mieux ce qui se passe à proximité, il est vivement conseillé aux lecteurs de consulter le bulletin hebdomadaire de SPF sur le coronavirus ainsi que chacun des sites d'ARS de leur région. De même, les médecins trouveront des actualités sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé⁷ et sur le site de Santé publique France⁸ apportant des informations journalières et hebdomadaires. Une synthèse des derniers 8 mois a été proposée sur le site du Vidal par F. Tremollières⁹.

En France, la reprise épidémique s'est faite progressivement dans le courant de l'été, à bas bruit d'abord puis plus exponentielle maintenant. Elle s'accroît de semaine en semaine. Tous les indices épidémiologiques "clignotent" en semaine 36 avec des disparités selon les régions de France métropolitaine : 42 départements sont classés en zone rouge, augmentation du nombre de personnes testées positives (le temps de doublement des cas est de 14 jours, stable) et de l'incidence de cas positifs qui est de 72/100 000 dans la population métropolitaine, nettement supérieure au seuil d'alerte de 50/100 000 habitants, du taux de tests positifs par rapport au nombre global de tests pratiqués (moyenne du taux de positivité de 5,4 % le 17 septembre), supérieur à 5 % dans 13 départements atteignant 7,1 % dans les Bouches-du-Rhône, 7,2 % à Paris et en Seine-Saint-Denis et 8,4 % dans le Val-de-Marne *versus* 0,5 % en juin 2020. La situation évolue vite : le 14 septembre, le taux de positivité des tests dépasse 9 % dans les Bouches-du-Rhône (taux d'incidence hebdomadaire supérieur à 200/100 000 habitants), il est de 7 % en Gironde (plus de 144/100 000 habitants) et de 8,6 % à Paris (147/100 000 habitants).

Les tranches d'âge touchées ont changé depuis la vague épidémique de février 2020. Alors que celle-ci concernait nettement les populations les plus âgées, en semaine 35, le taux d'incidence le plus élevé de 101 pour 100 000 habitants est observé maintenant chez les 15-44 ans (et plus spécifiquement chez les 15-19 ans) avec augmentation discrète chez les 0-14 ans (18/100 000), équivalent à celui des 65-74 ans et des 75 ans et plus (respectivement 20 et 18/100 000). Le nombre de cas augmente de façon plus importante chez les

0-14 ans que dans l'ensemble des classes d'âge, associé à un taux de dépistage également en augmentation comme dans toutes les tranches d'âge. À noter que près de la moitié des cas positifs correspondent à des formes asymptomatiques, indépendamment de l'âge.

Les prochaines semaines sont à suivre de près avec la fin des congés estivaux, le retour vers les grandes villes (plus de proximité entre les personnes en milieux clos, déplacements en transports en commun, moins de présence à l'extérieur, moindre aération des pièces si le temps se dégrade...) et donc le risque de diffusion facilitée du virus, favorisée par des conditions climatiques d'humidité et/ou de température.

Dans tous les pays, cette reprise épidémique est observée et suivie avec attention (pour l'Europe, site de l'ECDC : www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china). Deux sites de référence permettent d'actualiser, quotidiennement si besoin, les données mondiales : www.worldometers.info/coronavirus/ et celui de la John Hopkins University systems. jhu.edu. Le 9 septembre 2020 ont été rapportés dans le monde près de 28 millions de cas confirmés et plus de 900 000 décès liés à la COVID. Cette reprise donne lieu à des mesures variées, pratiquement toujours sans confinement généralisé. Il existe à l'heure actuelle une certaine cacophonie portant sur les mesures adoptées au plan national, notamment en Europe en matière de voyages possibles ou interdits selon les pays et les villes ou régions d'où viennent les voyageurs.

Pour des raisons humaines et économiques, il est peu envisageable de retourner à une période de confinement généralisé. Certains pays comme l'Australie et la Nouvelle-Zélande

⁷ solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/article/ressources-documentaires-a-destination-des-professionnels-de-sante?var_mode=calcul

⁸ www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde

⁹ eurekasante.vidal.fr/actualites/25740-la-covid-19-six-mois-apres-peut-on-commencer-a-ecrire-l-histoire.html?cid=eml_000901

ont reconfiné des villes importantes (Melbourne, Auckland) pendant une période brève. De même, Israël pourrait envisager un nouveau confinement de trois semaines commençant le 18 septembre prochain pour Rosh Hachana (fête du nouvel an). Un certain nombre de pays d'Europe demandent une période de quarantaine aux voyageurs venant d'ailleurs en Europe, par exemple la Belgique, la Suisse, l'Allemagne vis-à-vis de l'Île-de-France, de la région PACA ou parfois de quelques autres régions françaises ou le Royaume-Uni vis-à-vis de la France, du Portugal...

Afin d'endiguer cette reprise épidémique, il est du devoir de chacun de respecter les mesures barrières de type respiratoire, la distanciation sociale, les règles de vie établies par les autorités, même si elles modifient nos comportements usuels. Se protéger est nécessaire. Il faut y associer la protection de ses proches d'une part et penser à préserver les générations futures qui nous suivent : ils risquent fort de porter les conséquences (poids économique

et sociétal) d'attitudes irresponsables éventuelles. On conçoit toute la difficulté pour les autorités de santé d'en "faire assez" sans en faire trop... ou trop peu, face d'une part à des données évolutives en permanence et d'autre part aux obligations de respect de la vie des personnes (autant que faire se peut) comme à la nécessité essentielle de maintien en état de fonctionnement de l'ensemble des activités du pays.

À quoi pourrait-on s'attendre dans les prochaines semaines¹⁰ ? Le nombre quotidien de nouveaux cas augmente depuis plusieurs semaines, les admissions en réanimation aussi. Quelques décisions, peut-être difficiles, devront être et seront prises très prochainement. En cas d'extension épidémique, réduire les interactions sociales sans revenir au confinement – délétère du point de vue économique – serait une solution raisonnable. Pourraient s'envisager : la fermeture de certains espaces publics à proximité humaine forte et le retour plus large au télétravail, dont la corol-

laire est une réduction d'utilisation des transports et des contacts dans les entreprises. Il faut redire ici que le respect des gestes barrières a un rôle essentiel pour éviter le retour vers ces mesures. Par ailleurs, toutes les décisions prises sont adaptatives "au réel" de l'évolution pandémique dont le caractère n'est que partiellement prévisible...

Le Conseil scientifique a recommandé d'abaisser la durée de la période d'isolement à 7 jours, au lieu des 14 recommandés jusque-là (avis n° 9 du 03 septembre) pour tous les cas de contamination ou de suspicion de contamination. Durant la semaine qui suit (de J7 à J14), "le risque résiduel peut être parfaitement maîtrisé par le port rigoureux du masque chirurgical, et le suivi scrupuleux des mesures d'hygiène et de la distanciation physique". Enfin, des circuits prioritaires avec créneaux dédiés pour les tests seront réservés à trois groupes de population (cas symptomatiques, cas contacts et soignants ou assignés travaillant dans un Ehpad ou à domicile).

¹⁰ Le Parisien, 9 septembre 2020.

réalités PÉDIATRIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

Aspects cliniques et biologiques

→ C. WEIL-OLIVIER

Expression clinique de la COVID-19

Chez les adultes de tous âges [26], une multitude de formes cliniques variées ont été observées, de l'absence totale de symptômes (de l'ordre de 30 à 40 % des situations confirmées) – à ne pas confondre avec les aspects pré-symptomatiques – à l'aspect le plus courant de syndrome "pseudo-grippal" jusqu'au tableau sévère de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant des soins, souvent prolongés, en réanimation. Ce tableau respiratoire était sous-tendu par l'inflammation alvéolaire beaucoup plus que par une atteinte virale directe ou une super-infection bactérienne. Le tableau d'anosmie a été chez l'adulte le plus caractéristique, prenant un certain caractère de spécificité. De l'ordre de 80 % des patients atteints de COVID ont une forme modérée ne requérant pas d'hospitalisation, environ 15 % ont des symptômes plus sérieux et 5 % ont besoin d'une hospitalisation, voire de soins intensifs.

Comme dans beaucoup de maladies infectieuses, notamment respiratoires, être porteur de facteurs de risque contribue à l'expression de la sévérité. Le plus grand risque est l'âge : plus il est avancé, plus le risque de complications (et de mortalité) liées à la COVID est considérable. Obésité morbide, hypertension artérielle et diabète sont les trois facteurs de risque médicaux dominants. Associés plus volontiers à certaines populations aux États-Unis dans des contextes com-

plémentaires de promiscuité de vie, précarité socio-économique et difficultés d'accès aux soins, ils pourraient expliquer au moins en partie la sévérité de la COVID-19 chez les Afro-Américains et les Latino-Américains.

Chez les femmes enceintes [27], si fièvre et myalgies sont moins fréquentes, la nécessité de soins en réanimation est plus fréquente. On retrouve le rôle des facteurs de risque (obésité, comorbidités sous-jacentes) et un âge tardif. La prématurité est plus fréquente et un quart des nouveau-nés de mère COVID positive sont hospitalisés.

>>> La COVID a épargné les enfants [28-32]

Quel que soit le pays ou le continent concerné, avec le recul dont on dispose maintenant, seuls 1 à 2 % de l'ensemble des cas confirmés les concernent. La grande majorité des enfants ont des symptômes très modérés (mais se confondant avec d'autres viroses) : fièvre isolée, signes respiratoires, digestifs, exceptionnellement neurologiques. Les enfants de moins d'un an ont tendance à faire des formes plus sévères. L'équivalence inflammatoire sérieuse est le PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) [33-35], forme la plus grave décrite dans les pays européens courant avril 2020 et conduisant certains enfants, souvent âgés d'une dizaine d'années, en réanimation. La mortalité liée à ce syndrome a été extrêmement faible. Par certains caractères

cliniques et biologiques, le tableau ressemblait à une maladie de Kawasaki (depuis longtemps, des coronavirus étaient reconnus comme facteur initial possible de ce syndrome à forte composante immuno-inflammatoire).

Les enfants pourraient-ils être protégés par des maladies bénignes liées aux autres coronavirus saisonniers ? Quelques études rapportent une immunité cellulaire "cross-réactive" de cellules T chez 20-50 % des sujets naïfs pour SARS-CoV-2. Reste à affirmer (ou confirmer) que ces cellules seraient capables de protéger contre l'infection et/ou la maladie due à SARS-CoV-2 [36].

Comment comprendre les disparités d'atteinte clinique entre les adultes (notamment les plus âgés) et les enfants ? Le schéma suivant apporte une synthèse : plus les cellules épithéliales respiratoires (hautes et basses) portent de récepteurs ACE2 (cas de l'adulte), plus la protéine S du SARS-CoV-2 peut s'y fixer, d'où une entrée plus facile et plus abondante dans la cellule, une multiplication, une diffusion dans l'organisme puis vers l'extérieur [12, 37]. S'y ajoutent, comme dans toute maladie infectieuse, les facteurs de vulnérabilité de l'hôte (les "hauts risques médicaux classiques") (fig. 6).

Et chez les nouveau-nés ? La synthèse très récente de Shashi Kant Dhir *et al.* [38] permet de dire, malgré la faible qualité de l'ensemble des données publiées, que si le risque de survenue de COVID est très

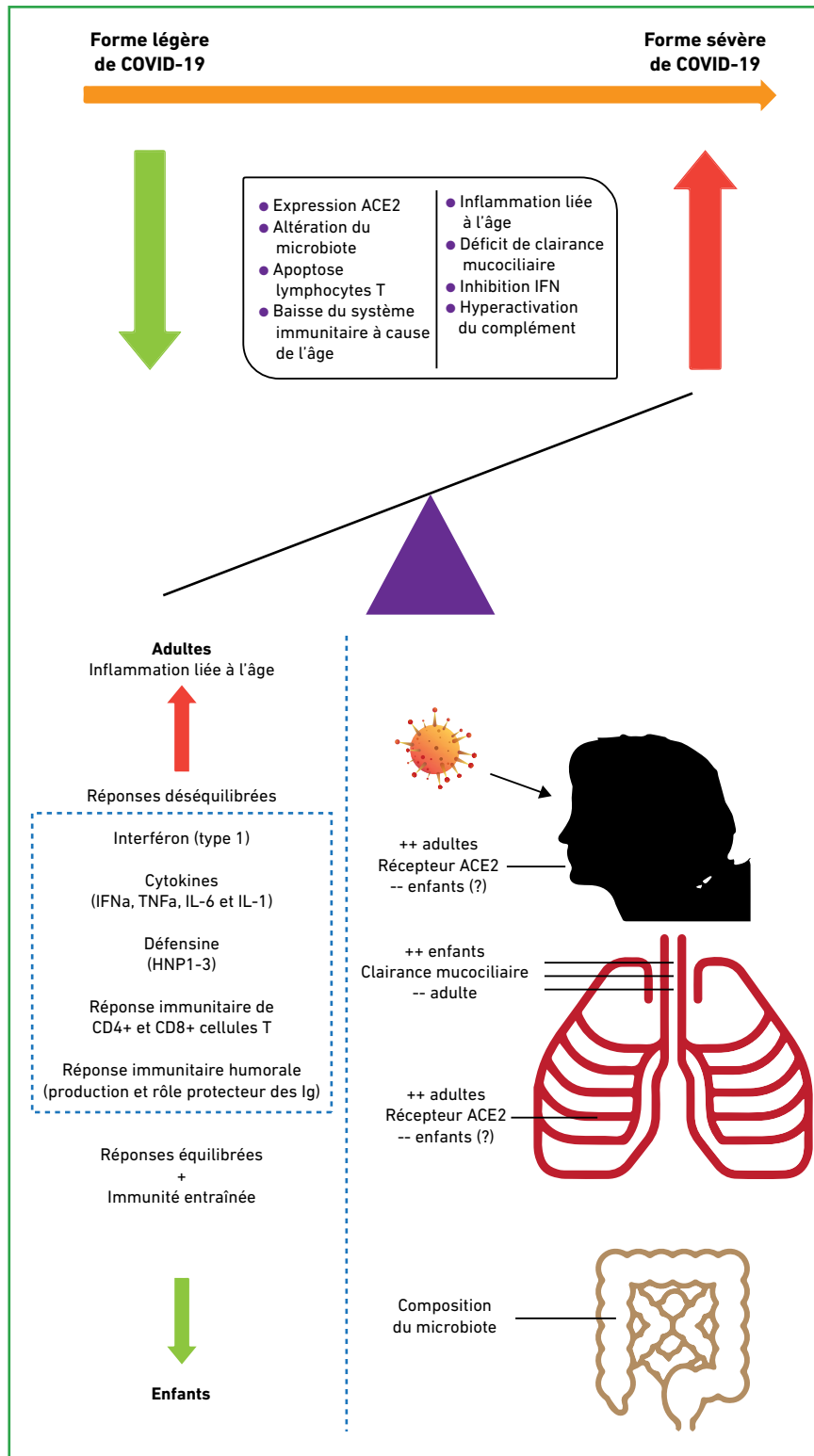


Fig. 6 : Rôle des récepteurs ACE2. Différences entre adultes et enfants concernant les récepteurs ACE2 et leurs conséquences cliniques (d'après [12]).

faible chez les nouveau-nés, la maladie développée a été la plupart du temps symptomatique, nécessitant un séjour en réanimation. L'acquisition post-partum a été la source la plus commune de leur infection, bien que quelques cas de contamination congénitale aient été rapportés.

Mortalité et surmortalité liées à la pandémie de SARS-CoV-2

Au 17 septembre, près de 950 000 décès dus à la COVID-19 sont enregistrés dans le monde, avec plus de 300 340 morts en Amérique latine et aux Caraïbes, devant l'Europe (219 600 pour environ 550 millions d'habitants). Quatre pays cumulent plus de la moitié des décès mondiaux de la COVID-19 : les États-Unis (201 500 pour 330 millions d'habitants), le Brésil (134 500 pour 213 millions d'habitants), l'Inde (83 000 pour près de 1,4 milliard d'habitants) et le Mexique (72 000 pour 130 millions d'habitants).

Le taux de létalité (mortalité par nombre de cas confirmés) a été estimé à 0,3-1,3 % [24, 39]. Là encore, les groupes de population diffèrent : être un homme, âgé de 60 ans et plus et/ou être porteur de comorbidités élève ce taux de létalité à 3,3 %. Les États-Unis ont par ailleurs décrit dans les populations hispaniques, noires et indiennes une surmortalité franche dans laquelle il est difficile de dissocier ce qui revient aux comorbidités, aux difficultés socio-économiques (promiscuité, précarité, accès aux soins, couverture sociale...) ou à des raisons ethniques.

L'estimation de la surmortalité liée à la COVID [40] est un exercice difficile. D'une part, pour un nombre non négligeable de cas – et ce dans tous les pays –, il n'a pas été fait de diagnostic biologique pour tous les décès. La **figure 7** donne un aperçu de la surmortalité liée dans les premières semaines à la COVID-19. D'autre part, un excès de décès pour d'autres situations médicales non ou insuffisamment prises en charge est

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

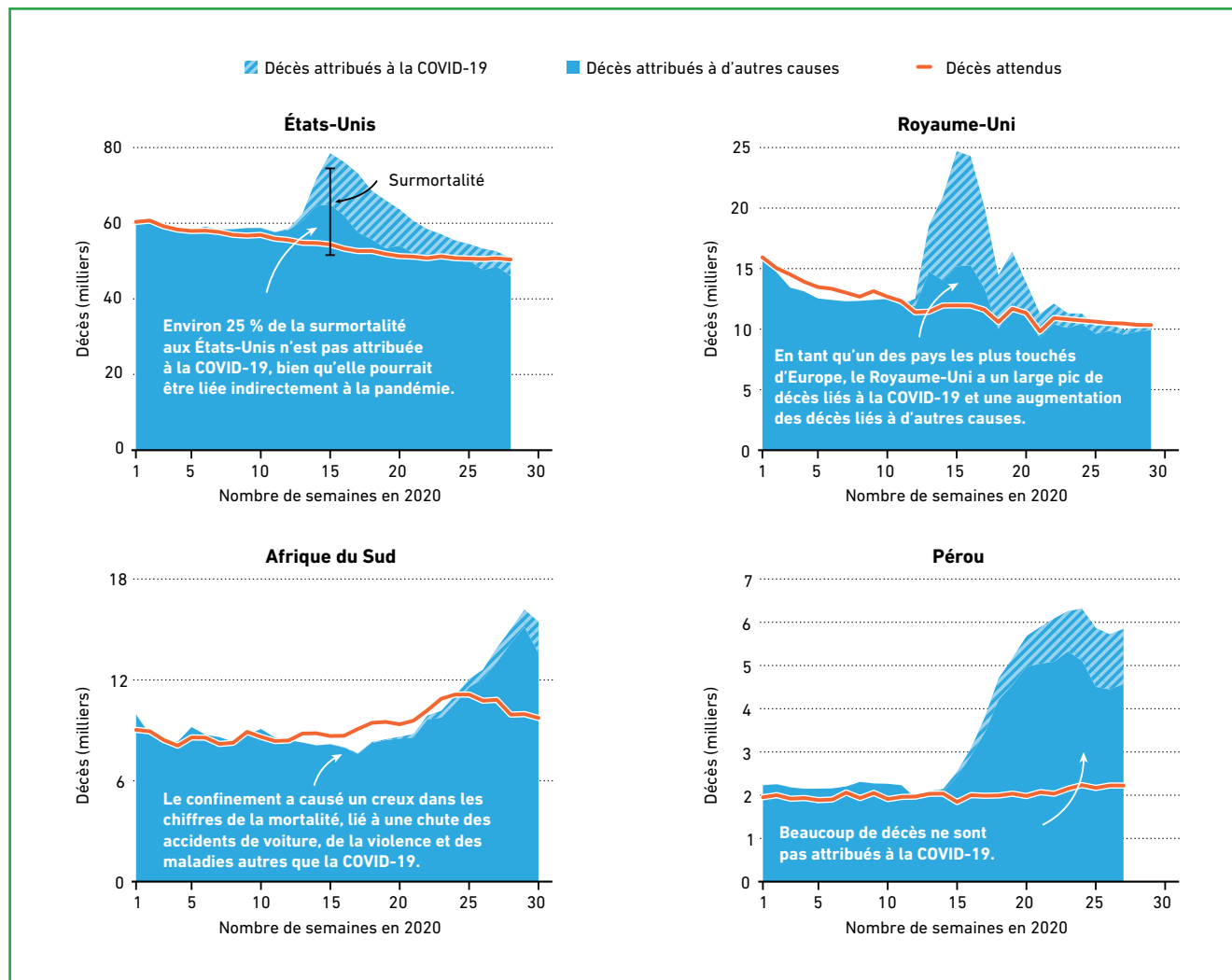


Fig. 7 : Aperçu de la surmortalité liée à la COVID-19 dans les premières semaines.

Comparaisons des mortalités rencontrées avec d'autres situations épidémiques (worldometers.com)

Chaque année dans le monde, on estime que 290 000 à 650 000 personnes (soit 795 à 1 781 décès quotidiens) meurent de la grippe saisonnière ou de ses complications. Le SARS, de novembre 2002 à juillet 2003, dû à un coronavirus originaire de Beijing en Chine, a disséminé dans 29 pays avec un total de 8 096 personnes (dont 5 237 en Chine) infectées et 774 décès (taux de létalité : 9,6 %). Le MERS en 2012 a infecté 2 494 personnes avec un taux de létalité de 34,4 % (soit 858 décès).

Par comparaison, le SARS-CoV-2, à la date du 17 septembre 2020, près de 9 mois après son apparition probable, a concerné dans le monde plus de 30 millions de personnes testées positives, avec près de 950 000 décès. Pendant la montée en puissance de la première vague pandémique, beaucoup de pays européens ont observé chaque jour quelques milliers de cas confirmés et quelques centaines de décès. Aux États-Unis, ce virus a tué plus de 1 800 Américains chaque jour jusqu'à mi-avril (résultat très proche des décès américains journaliers par maladie cardiaque [1 774] et par cancer [1 641]).

indirectement lié au confinement pour pandémie, ce qui est démontré au Royaume-Uni (fig. 8).

Quelle réponse biologique et immune au cours de l'infection ? [12]

Le virus SARS-CoV-2 a une double responsabilité. Il induit une réponse immune devant cette maladie infectieuse polymorphe, le plus souvent respiratoire d'allure pseudo-grippale. La réaction inflammatoire intense a fait la sévérité (et l'originalité) du tableau

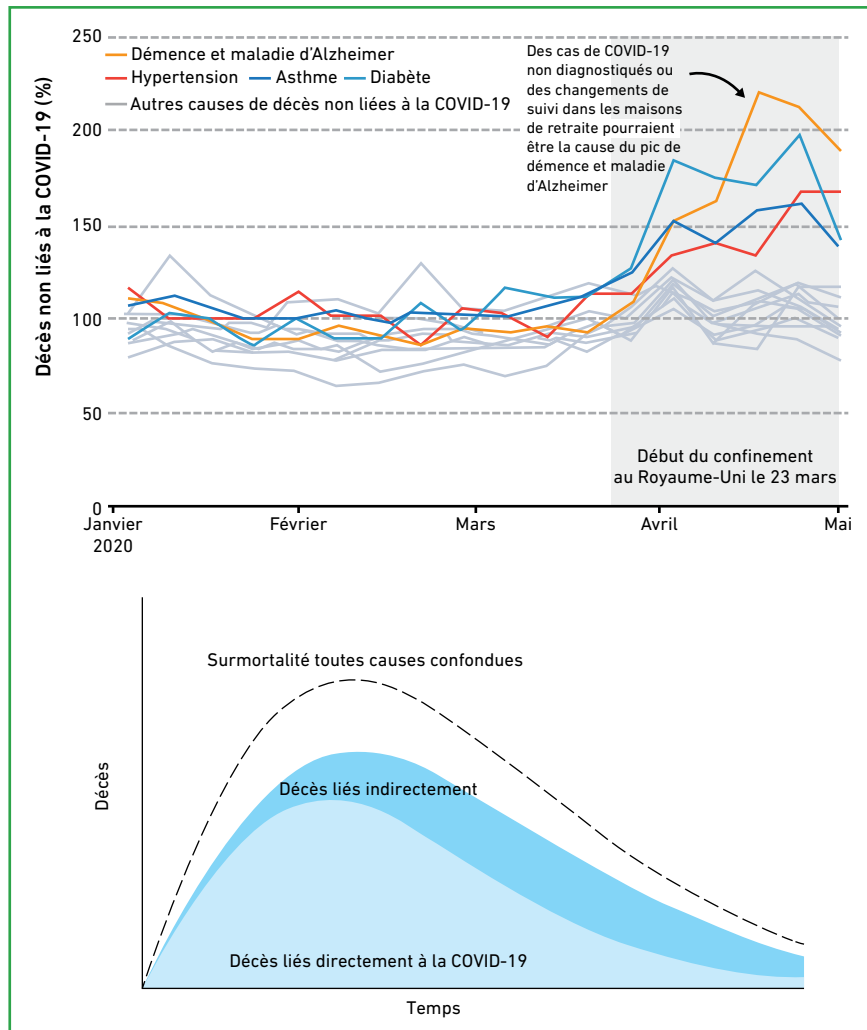


Fig. 8 : Représentation schématique des décès dus à la COVID-19 (d'après [41]). Tôt dans la pandémie, les décès non directement liés à la COVID-19 incluent ceux non reconnus lors du SARS (**bande blanche**) par évolution de la définition de cas et test inadéquat. Avec l'évolution de la pandémie, le recueil des décès inclura une proportion plus importante de décès indirects (**bande bleue**) venant des disruptions en société et dans les systèmes de soins, phénomènes directement causés par la pandémie.

clinique, identifiée très vite en début de pandémie chez les adultes, notamment vieillissants, survenant à partir du 7^e jour des symptômes. La notion "d'orage cytokinique" a été validée par l'élévation des nombreux marqueurs biologiques sanguins chez des sujets hospitalisés [42], expliquant la composante inflammatoire forte dans les organes touchés et pouvant déborder les capacités de résistance des organismes fragiles (d'où la forte mortalité chez les personnes de 65 ans et plus, *a fortiori* plus souvent porteuses de comorbidités). Enfin, chez

les adultes, des lésions microvasculaires avec phénomènes thrombotiques ont pu aussi compliquer l'évolution.

■ Tests diagnostiques [43] (fig. 9)

À ce jour, on dispose de tests diagnostiques reposant sur deux types de prélèvements : nasopharyngés (actuels) et salivaires (proches en France ?) et analysant soit des fragments de génome par RT-PCR (au laboratoire), soit des antigènes de surface du virus (TROD).

Le polymorphisme clinique de la COVID, le souci des professionnels de santé de ne pas négliger un cas et l'inquiétude de la population rendent indispensable l'existence d'outils diagnostiques fiables et simples.

Le test de référence est la RT-PCR [44], qui ne peut se pratiquer qu'en laboratoire, méthode très spécifique du SARS-CoV-2 et très sensible. Elle nécessite un prélèvement nasopharyngé (et donc des mesures de précaution au moment du prélèvement pour le médecin). Elle est très utile en milieu hospitalier et pour les sujets porteurs de facteurs de risque afin d'établir avec certitude un diagnostic. La barre du million de tests hebdomadaires a été franchie en France depuis début septembre. Il n'est pas certain que la stratégie de lutte contre la COVID-19 avec le dépistage par RT-PCR en cours essentiellement en ville soit pleinement efficace en termes de contrôle de l'extension épidémique et de réduction de la contagiosité interhumaine. Trop de personnes contagieuses (notamment les asymptomatiques) passent encore entre les mailles du filet. À l'inverse, un test "tardif" réduit fortement l'utilité car la contagiosité serait bien plus forte avant l'apparition des symptômes. Les laboratoires sont débordés : certaines villes sont en tension, avec un allongement du délai entre le début des signes et la réalisation du test (en moyenne de 3,8 j). Enfin, la multiplication des tests RT-PCR pris en charge à 100 %, même sans ordonnance, coûte très cher à la Sécurité sociale (plus de 250 millions d'euros par mois).

Les résultats proposés avec la RT-PCR sont en règle "oui" (positif) ou "non" (négatif). La RT-PCR amplifie le matériel génétique du virus en cycles. Or, du nombre de cycles nécessaires utilisé pour affirmer la positivité de la RT-PCR dépend la sensibilité du test : si 45 cycles sont nécessaires, cela signifie que le virus peine à se développer, la charge virale du prélèvement ayant été faible (beaucoup de diagnostics sont dits positifs chez des personnes qui, portant des quanti-

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

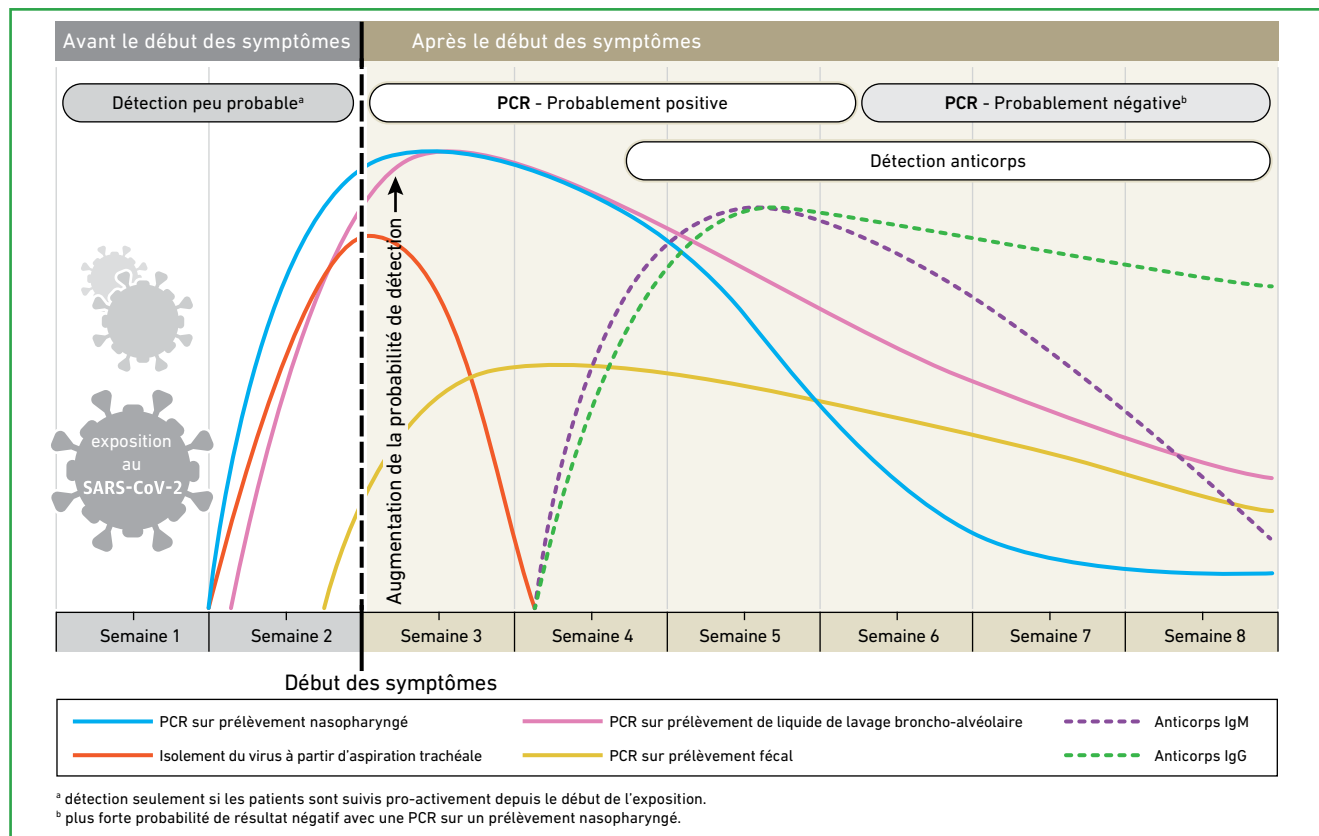


Fig. 9 : Estimation des variations dans le temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection à SARS-CoV-2 relative au début des symptômes (d'après [43]). Représentation qualitative des intervalles de temps estimés et taux de détection virale basés sur plusieurs publications (variabilité des valeurs possible selon les études). SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; PCR: *polymerase chain reaction*.

tés relativement faibles de particules virales, sont donc moins contagieuses). Au contraire, si 30-35 cycles suffisent,

Évaluation quantitative de la RT-PCR, deux exemples¹¹

Dans le laboratoire de l'état de New York, en juillet, 794 tests étaient rendus positifs avec un seuil de 40 cycles. Si le seuil avait été de 35, environ la moitié des tests serait devenue négative et, avec un seuil de 30, environ 70 % auraient été négatifs.

Au Massachusetts, 85 à 90 % des personnes testées positives en juillet avec un seuil de 40 cycles auraient été considérées négatives avec un seuil de 30 cycles... rendant inutiles beaucoup de traçages de contacts.

on peut considérer que la quantité de virus a été plus grande, sous-tendant une contagiosité nette voire forte. Il est donc indispensable de connaître le seuil fixé par le laboratoire pratiquant l'analyse pour interpréter valablement le résultat. Le CDC américain considère qu'il est très difficile de détecter un virus vivant au-delà du seuil de 33 cycles.

Il faut garder à l'esprit les objectifs actuels de la multiplication des tests en termes de santé publique. Il s'agit moins de faire un diagnostic de maladie (avec un test de référence comme la RT-PCR) que d'utiliser largement les tests pour optimiser le contrôle de l'épidémie en repérant le plus de sujets contagieux (symptomatiques et asymptomatiques) et leurs contacts le plus tôt et le plus souvent possible, afin de diminuer la contagiosité dans la popu-

lation et ainsi de réduire la transmission. Dans ce contexte pandémique, la quantité de tests disponibles utilisée serait privilégiée par rapport à leur qualité (dans des limites satisfaisantes, bien sûr).

À ce titre, les tests rapides (TROD) sont indispensables, donnant une réponse en 15-20 minutes. Les tests salivaires sont plus faciles de maniement (auto-prélèvement possible, éventuellement à domicile ou sur le lieu de consultation (le *point-of-care* des Anglo-Saxons). Il en existera (très ?) prochainement sur le marché deux catégories : les TROD détectant du génome viral (au laboratoire) et ceux détectant des antigènes (faisables par toute personne et pourquoi pas chez elle, de technologie simple permettant une production en masse ; une limite à leur utilisation : des taux faibles d'infec-

¹¹ New York Times, 8 août 2020.

tion dans la population avec trop de faux négatifs). Ces deux catégories sont certes moins sensibles que la RT-PCR, mais ils détectent les sujets les plus susceptibles de transmettre le virus, ils sont renouvelables aussi souvent que nécessaire et surtout moins onéreux.

Quand tester les adultes ? La réponse se trouve dans la **figure 10**. Quand tester les enfants dans les collectivités, les maternelles et l'école primaire ? Les différentes sociétés de pédiatrie françaises proposent des algorithmes pour les enfants de moins de 6 ans et de plus de 6 ans (allant en école primaire). Ces schémas seront adaptés selon l'évolution épidémiologique (**fig. 11**).

>>> Place de la sérologie [45, 46]

Plusieurs études dont celle de Fafi-Kremer *et al.* [47] permettent d'affirmer que, dans la très grande majorité des cas

de COVID, les sujets développent une réponse immunitaire humorale avec des anticorps neutralisants, quel que soit le degré de sévérité de la maladie. Après le 5^e jour de la maladie, la spécificité diagnostique de la technique ELISA pour les anticorps IgM et IgG est à plus de 95 %. La majorité des anticorps produits par l'hôte sont dirigés contre une protéine virale abondante, la nucléocapside (NC). Les tests qui détectent les anticorps anti-NC sont les plus sensibles. Mais les anticorps dirigés contre le récepteur du site de fixation de la protéine S (RBD-S), nécessaire à l'attachement aux cellules de l'hôte, sont plus spécifiques et considérés neutralisants (donc protecteurs). Dans les tests antigéniques actuels de diagnostic rapide au lit du patient, l'un ou l'autre de ces antigènes est utilisé avec une qualité variable [43].

À l'heure actuelle, cet outil est utilisé *a posteriori* car les résultats de montée

identifiable des anticorps à partir de J12 après le début des symptômes n'aide pas au diagnostic de COVID devant des symptômes récents. Il est possible de doser les IgM qui disparaissent rapidement et les IgG qui persistent plus longtemps. Plusieurs questions persistent : quelle est la valeur protectrice des anticorps détectés ? à quel seuil ? et pour quelle durée – en nombre de semaines ou mois ?

Ses deux meilleures utilisations sont devant des symptômes évocateurs avec RT-PCR restant négative (qualité de prélèvement ? faible quantité de virus hébergé dans le nasopharynx ?) et pour une estimation de la séroprévalence dans la population. En Islande, l'une des premières publications sur le sujet retrouve chez les personnes en quarantaine 2,3 % de séropositifs et 0,3 % seulement chez ceux sans exposition connue, pour un taux global en population de l'ordre de 0,9 % [48].

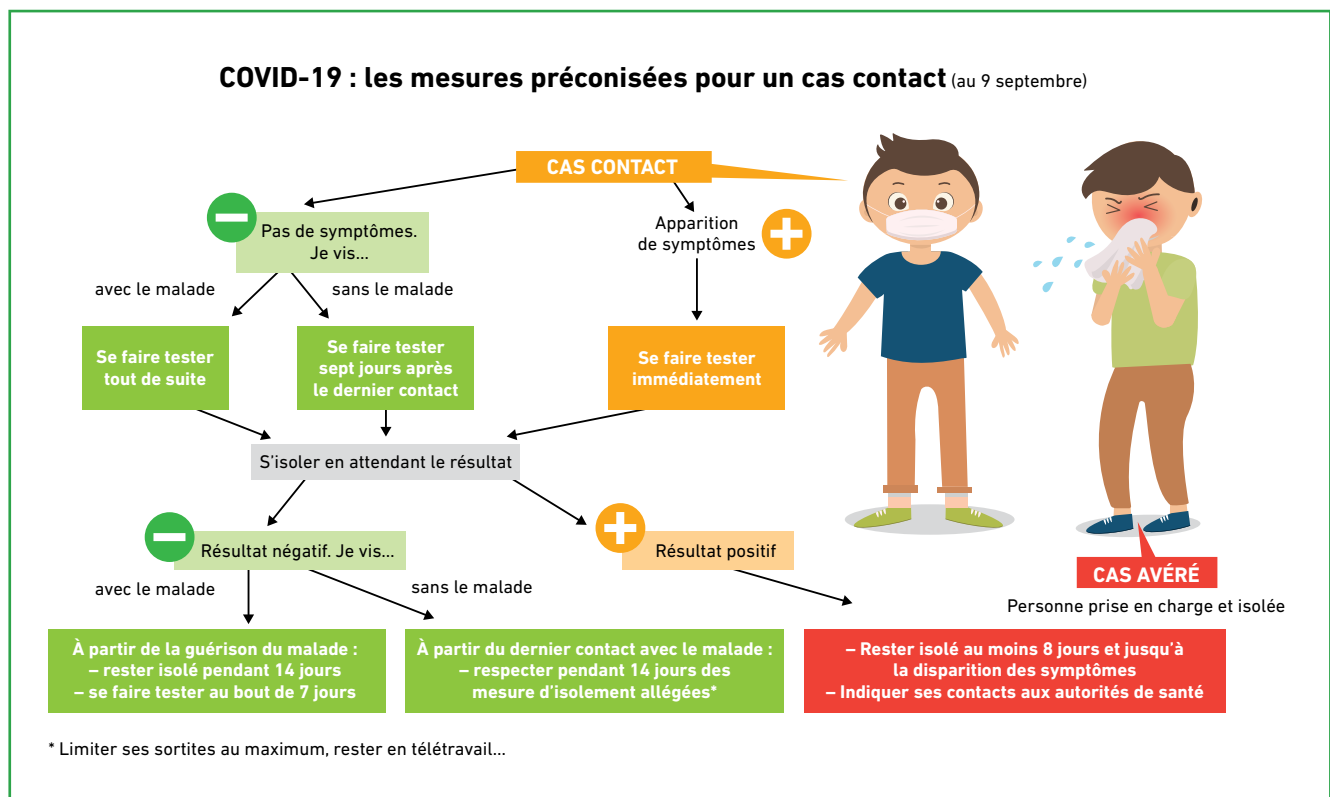


Fig. 10 : Quand tester les adultes (d'après *Le Parisien*, 9 septembre 2020) ?

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

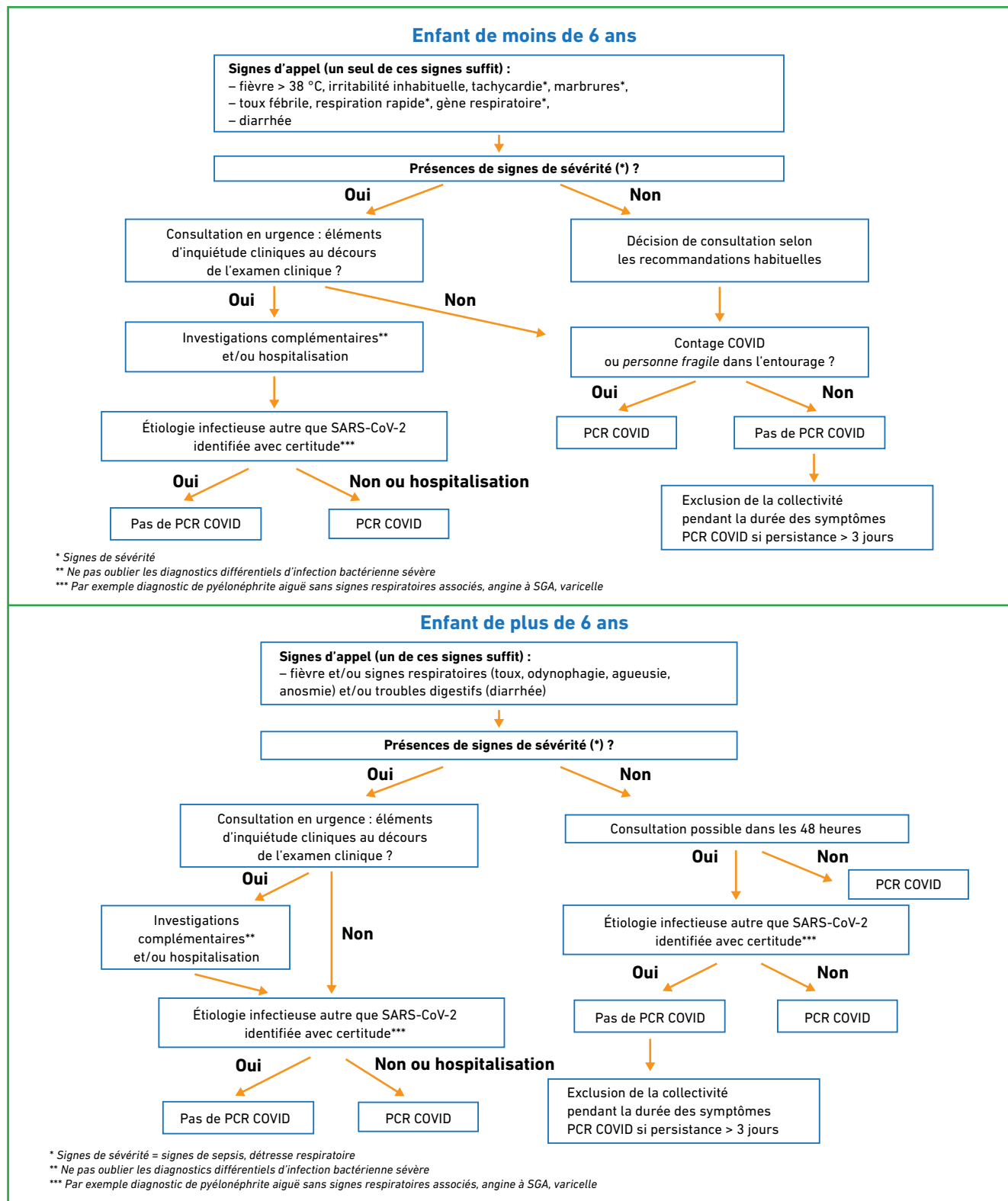


Fig. 11 : Algorithmes de tests proposés par les sociétés de pédiatrie française pour les enfants de moins et de plus de 6 ans.

En Espagne¹², l'un des pays les plus touchés d'Europe, en mai 2020, la séroprévalence en population était estimée à 5 % (IC 95 % : 4,7-5,4), similaire chez les hommes et les femmes, moindre chez les bébés, enfants et adolescents avec peu de différence dans les autres tranches d'âge. Le taux montait à 10-16 % dans certaines grandes villes (Madrid, Ségovie...). Dans le canton de Genève¹³, la séroprévalence globale minimale était de 5,5 % au 17 avril 2020. Elle a augmenté à environ 10 %, moins forte chez les jeunes enfants et les personnes de 65 ans et plus, plus importante chez les 20-44 ans [49]. De même, dans la région française initialement touchée de Crépy-en-Valois dans l'Oise, la séroprévalence en population ne concernait même pas 10 % des personnes. À la défervescence de la première vague épidémique, il a ainsi été identifié que, pratiquement dans tous les pays, la séroprévalence n'a pas dépassé 10 % (sauf dans la ville de New York qui a pu atteindre les 20 %, voire un peu plus dans certaines communautés religieuses vivant en vase clos).

Et chez les professionnels de santé, quelle séroprévalence ? Alors que le SARS-CoV-2 est peu trouvé dans le nasopharynx (2,4 %) des professionnels de santé hospitaliers au Royaume-Uni, la séroprévalence globale (anticorps anti-SARS-CoV-2) s'élève à 24,4 %. Elle est significativement plus élevée (37,5 % ; $p < 0,0001$) chez les sujets ayant été symptomatiques que chez les asymptomatiques (17,1 %), avec de plus un taux de réponse anticorps plus élevé. Selon la zone de travail, la séroprévalence variait : agents de ménage (34,5 %), médecine de soins aigus (33,3 %), médecine générale (30,3 %). Les taux les plus bas (14,8 %)

étaient observés chez ceux travaillant en unité de soins intensifs. Les noirs, asiatiques et autres minorités ethniques avaient un risque significativement accru de séropositivité (OR : 1,92 ; $p = 0,01$) [50].

Rien ne permet de douter d'une réponse immune cellulaire dans le cadre de ce virus qui, comme tous les autres, se réplique dans les cellules épithéliales, mettant en jeu, au-delà de l'immunité innée et humorale, l'immunité cellulaire. Cette dernière a bien été identifiée dans des laboratoires de recherche mais, en pratique, aucun test simple ne permet de la reconnaître.

Analyse des anticorps circulants avec un test par auto-prélèvement d'une goutte de sang au doigt déposé sur une carte en papier, enveloppée ensuite dans un sachet plastique et envoyée par la Poste : en Allemagne, le test AProof (développé par la compagnie Adversis Pharma avec l'Université de Leipzig) coûte 49 euros. Les résultats sont disponibles en ligne en 24 à 48 heures après réception de la carte par le laboratoire. Ce test, selon la compagnie, serait très spécifique et sensible avec néanmoins quelques faux positifs. Il pourrait rendre service chez des personnes pensant avoir été infectées sans diagnostic immédiat possible. Mais peut-on se sentir protégé avec ce test positif¹⁴ ?

¹² www.abc.es/espana/galicia/abci-investigacion-gallega-afirma-entre-33-por-ciento-y-50-por-ciento-positivos-estarian-relacionados-supercontagiadores-202005211232_noticia.html#vca=amp-rss-inducido&vmc=abc-es&vso=tw&vli=noticia.foto

¹³ www.hug-ge.ch

¹⁴ *New York Times*, 3 septembre 2020.

■ Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ? Traitements et vaccins

→ C. WEIL-OLIVIER

■ Les traitements curatifs

Les lecteurs désirant un point actualisé complet peuvent consulter le site du *New York Times*¹⁵.

En milieu hospitalier, seuls les médicaments évalués dans des essais multicentriques randomisés contre placebo (pour répondre aux exigences de sécurité du produit comme de son efficacité prouvée selon les règles actuelles de l'*evidence-based medicine*) sont à prendre en compte, même en période pandémique et dans un contexte d'urgence ressentie par la population et les professionnels de santé. Des essais cliniques "faits dans les règles" nationaux et internationaux permettent de clarifier maintenant l'attitude thérapeutique. Ni la chloroquine, ni l'hydroxychloroquine n'ont répondu à ces exigences. Les corticoïdes utilisés pour les patients les plus graves en réanimation ont réduit la mortalité de l'ordre de 30 %. Aux États-Unis, le remdésivir administré aussi aux formes sévères a montré un bénéfice similaire en termes de durée d'hospitalisation.

Un espoir de traitement préventif réside dans les anticorps monoclonaux (MAB). Les meilleurs MAB sont clonés et développés sur culture cellulaire. Des doses faibles pourraient protéger pendant quelques semaines. Si ces résultats se confirment, leur administration

à des populations à haut risque (travailleurs médicaux, patients en Ehpad, familles dans l'entourage de cas infectés...) pourrait permettre de réduire l'extension épidémique. Les aléas en sont le coût éventuel et la difficulté à les produire en quantité rapidement suffisante.

■ Les vaccins

"Il faut aller aussi vite que possible, mais aussi lentement que nécessaire" (ministre fédéral de la Santé suisse dans ce contexte pandémique). La référence synthétique et imagée de la revue *Nature* (E. Callaway)¹⁶ détaille et explique le développement des différents vaccins en cours. Le *New York Times* permet de connaître l'état d'avancement actualisé des différents projets de vaccin contre la COVID¹⁷.

L'objectif de la vaccination contre le SARS-CoV-2, au-delà de la protection individuelle du vacciné – prioritaire –, est d'obtenir une immunité collective suffisante en population. Si l'on prend l'exemple de la France, pour contenir le virus dont le nombre de reproduction a été estimé à $R_0 = 3$, les taux de transmission doivent être réduits de 67 % si la population est intégralement susceptible, mais seulement de 50 % si un tiers de la population est déjà immune.

Les enjeux mondiaux dans la course à la réussite mais aussi pour accéder à la première place sont considérables, sous-tendus par les aspects géopolitiques, économiques et financiers. Des partenariats mondiaux multiples publique/privé/universitaires/ONG/fondations ont été mis en place pour fournir les moyens financiers (colossaux) et les lignes stratégiques.

Aux États-Unis (opération *Warp Speed* dirigée depuis la Maison-Blanche), plus de 10 milliards de dollars ont été investis dans la course aux vaccins depuis leur développement et leur production jusqu'à leur distribution. Les industriels du vaccin produisent déjà des doses avant même de savoir si les vaccins répondent aux critères exigés. C'est le cas en Inde, par le *Serum Institute of India*, compagnie privée dirigée par une seule famille : le pari est fait, notamment avec le vaccin d'Oxford, qu'il sera opérationnel vite et pour une diffusion populationnelle large (s'il ne l'était pas, les chaînes de production seraient reconverties vers d'autres vaccins).

Deux pays ont déjà annoncé leur vaccin. La Russie s'appuie sur le vaccin Sputnik 5 contenant deux adénovirus (virus à ADN), rAd26 et rAd5, qui contiennent le gène codant la glycoprotéine S du virus SARS-CoV-2. Dans le schéma à deux doses *prime-boost* utilisé, les vecteurs sont immunologiquement distincts "hétérologues" afin de contourner l'immunité antérieure vis-à-vis d'un adénovirus, la réponse

¹⁵ www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html

¹⁶ www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y

¹⁷ <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

en anticorps neutralisants est forte. Les autorités de Moscou ont annoncé avoir commencé à le tester sur 40 000 habitants de la capitale. Le vaccin est présenté sous deux formes, lyophilisée et congelée. La Chine (CanSino Biologics) a développé de son côté un vaccin à vecteur viral adénovirus Ad5, enregistré sur une phase II le 25 juin. La phase III se déroule en Arabie saoudite depuis début août puis au Pakistan.

Les scientifiques occidentaux ont émis des réserves à propos de la validité des études qui auraient permis dans ces deux pays l'enregistrement de ces vaccins. À leurs yeux, il serait impensable d'envisager une administration large de ceux-ci sur le simple fondement d'études animales (sur le singe) ou de phase II. Seules les études de phase III à nombre d'inclusions allant jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes permettent de repérer quelques rares mais sérieux événements indésirables tout en confirmant l'efficacité du vaccin.

Aux États-Unis, la pression est forte sur la *Food and Drug Administration* (FDA) pour obtenir une *emergency use approval* dans un contexte proche d'argument électoral d'efficacité (élections présidentielles le 3 novembre, précédées par des semaines de campagne). Les deux grandes agences mondiales d'enregistrement (FDA aux États-Unis et EMA [Agence européenne des médicaments] en Europe) soutiennent qu'elles maintiendront les critères prioritaires de sécurité vaccinale et la certitude de validité d'une efficacité protectrice, quel que soit le procédé de fabrication du vaccin et quelle que soit la nature de l'urgence ressentie par les gouvernements.

Le vaccin d'Oxford au Royaume-Uni (rattaché à Astra-Zeneca) utilise un vecteur viral adénovirus de chimpanzé et est entré depuis cet été en phase II/III (Royaume-Uni, Inde) et III (Afrique du Sud, Brésil et plus de 60 sites américains) avec quelques 30 000 inclusions de sujets prévues dans ces essais cli-

niques. Il pourrait envisager de requérir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le dernier trimestre 2020 en Europe (le *Serum Institute of India* a déjà produit des millions de doses destinées aux essais cliniques). Mais, le 9 septembre dernier, les essais en cours ont été interrompus le temps de comprendre un événement indésirable grave – diagnostic de myélite transverse – survenu chez un sujet du Royaume-Uni. Le 14 septembre, l'annonce est faite d'une reprise des essais cliniques uniquement en Grande-Bretagne, pour l'instant.

Deux autres vaccins à mARN (Moderna et l'alliance germano-américaine Biontech/Pfizer) sont en cours d'études assez avancées (phase III pour le dernier : les 30 000 inclusions prévues sont devenues 44 000 très récemment), parmi beaucoup d'autres (neuf vaccins sont à l'heure actuelle en phase III).

Il est possible, voire probable, que pour préserver au mieux la sécurité vaccinale, les dossiers soient revus par des groupes indépendants, susceptibles de faire une ou des analyses intermédiaires afin de gagner du temps. Enfin, pour répondre à la nécessité de contenir et d'endiguer une reprise épidémique dans les populations, une efficacité protectrice partielle pourrait être acceptée (à condition que les vaccins soient bien acceptés par les personnes, assurant ainsi des taux de couverture vaccinale suffisants dans les populations ciblées).

En pratique, un accès large des populations mondiales aux vaccins contre le SARS-CoV-2 est raisonnablement espéré au printemps 2021. Assurer la validité d'un vaccin (sécurité, efficacité) est une étape indispensable mais non suffisante. Les chaînes de production adaptées (des millions et plutôt des milliards de doses sont nécessaires), de transport pour de tels volumes de doses et l'infrastructure nécessaire aux campagnes de vaccination sont aussi importantes. Selon l'association du transport aérien international, l'IATA¹⁸, l'acheminement d'une seule dose du futur

vaccin pour les 7,8 milliards d'habitants de la planète nécessiterait l'équivalent de 8 000 Boeing 747 tout cargo (soit environ 4 fois le nombre d'appareils cargo en service dans le monde). Une anticipation des difficultés serait utile. Chaque continent a déjà organisé des pré-réservations de millions de doses pour leurs populations auprès des différentes compagnies produisant les vaccins. Une anticipation de la hiérarchisation d'administration des vaccins par catégorie de personnes les plus à risque est indispensable du fait d'une quasi-impossibilité d'approvisionnement suffisant d'emblée.

Cette pandémie a néanmoins modifié fondamentalement les délais classiques impartis au développement d'un vaccin qui demande en général plusieurs années (une dizaine voire une quinzaine). Dans la situation pandémique grippale A/H1N1pdm 2009, en Europe, un vaccin *mock-up* avait été réfléchi plusieurs années auparavant (prenant la souche A/H5N1 comme base de réflexion). Ici, le SARS-CoV-2 a pratiquement pris de court tous les pays et pourtant, 8 mois après la reconnaissance de la pandémie, le développement des connaissances sur le virus, la collaboration scientifique internationale, les moyens financiers mis en jeu sont tels que la perspective de vaccins contre le SARS-CoV-2 est envisagé (envisageable si l'on veut rester prudent) moins de 18 mois après le début pandémique.

Encore faudra-t-il que le vaccin soit accepté par la population ! Même si, dans un premier temps, il y a une forte probabilité que le vaccin contre la COVID soit réservé à des catégories dites priori-

Communication : elle est indispensable. Rester (ou revenir) au bon sens, basé sur la connaissance des faits (sans interprétation fallacieuse...) en parlant clairement et en limitant autant que faire se peut les peurs (conscientes et inconscientes) individuelles et collectives, et leur médiatisation.

¹⁸ Les Échos, 10 septembre 2020.

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

taires : personnels de santé, très exposés, populations reconnues vulnérables.

Séparer le bon grain de l'ivraie : les aspects médiatiques de cette pandémie, la mésinformation

Depuis début janvier 2020, il ne s'est pas passé une journée sans trouver dans les journaux quotidiens, les médias radio-phoniques et télévisés, et pour les professionnels de santé les publications spécialisés des articles scientifiques en quantité exponentielle, souvent publiés initialement sans comité de lecture (MedRxiv, BioRxiv). Dans cette situation totalement nouvelle, l'accumulation des informations même valides, arrivant à un rythme pressé, a demandé une analyse critique et synthétique, parfois difficile à suivre au quotidien. Se sont greffées les inquiétudes, voire les peurs reconnues ou inconscientes dans les mêmes médias et sur les réseaux sociaux, véritables caisses de résonance et les mises en doute de la Science. Une autre composante potentielle est une modification en profondeur des comportements dans tous les registres de la vie en société qu'il est impossible de développer plus en détail dans ce cadre.

Les enjeux économiques des effets présents et ultérieurs de cette crise sanitaire mondiale

Les répercussions sur la vie économique et financière du monde se traduisent par des conséquences actuelles très visibles : dans tous les pays, chute du produit intérieur brut (PIB) et augmentation de la dette publique, diminution

Enjeux économiques : il est capital d'enrayer maintenant le plus possible la propagation persistante de cette pandémie afin de préserver l'avenir, en particulier des générations suivantes en leur évitant une décennie perdue.

de la production, de la croissance et des dépenses de consommation, risque de récession, augmentation du chômage... Tous source d'inquiétudes présentes et de sentiments d'incertitude portant sur un futur proche.

À ce jour, il reste probable qu'une persistance mal contrôlée de ce virus pandémique affecterait la croissance, l'emploi et la politique pour longtemps, pour autant que les scénarios pessimistes ne fassent pas intervenir d'autres crises mondiales (augmentation des tensions commerciales accrues, cyber-terrorisme, catastrophe naturelle de quelque nature...).

Quels moyens de lutte actuels en population sont à notre disposition ?

Les moyens de lutte actuels

L'objectif actuel n° 1 est de "casser" la contagiosité de ce virus en évitant sa diffusion, notamment aux personnes les plus vulnérables, en évitant de retourner à un confinement aussi dur qu'en mars 2020. Tous les moyens reposent sur le dépitage des chaînes de transmission (limiter leur survenue, traçage) et en définitive sur la responsabilisation de chacun ! Les mesures barrières de type respiratoire sont essentielles à respecter par tous : "La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui."

On peut en lister quelques-uns :

>>> Réduire le nombre de personnes côtoyées chaque jour ce qui faciliterait la recherche des chaînes de transmission avec les cas contacts.

>>> Effectuer des tests diagnostiques avec listes prioritaires (les sujets symptomatiques et cas contacts, voire les voyageurs) pour un diagnostic établi au plus vite. Dire aux jeunes de protéger leurs aînés et de se faire tester. Adhérer à l'application Stop COVID.

>>> Répéter les tests diagnostiques régulièrement chez les professions exposées : professionnels de santé, personnel des Ehpad, voire des enseignants dans les zones "rouges".

>>> Ouvrir des centres d'isolement avec des transports dédiés pour les malades et les cas contacts (fait – avec succès – à Taïwan, en Corée du Sud, en Chine, à Hong-Kong ou en Espagne).

>>> Porter le masque (de façon correcte : pas sous le nez ou sous le menton quand on téléphone...) en espaces clos ou certains espaces publics très fréquentés.

>>> Maintenir bien sûr les autres mesures barrières (y compris aération des locaux personnels et professionnels).

>>> Donner un rôle plus spécifique aux médecins prenant en charge des enfants en valorisant l'administration des vaccinations type grippe et rotavirus chez les jeunes enfants (dans le respect de leurs AMM respectives), sans oublier les autres recommandations vaccinales pour tous les âges.

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

Conclusion

→ C. WEIL-OLIVIER

L'histoire de cette pandémie s'écrit au jour le jour. La vérité de demain ne sera pas exactement celle d'aujourd'hui. Nous demandons au lecteur d'accepter l'idée que certains faits cités ici lors de l'écriture de ce document seront déjà dépassés au moment de leur lecture.

Il faut aussi être conscient des incongrues concernant "demain", sans aller vers des attitudes fondées sur les peurs. L'anticipation est un exercice difficile et périlleux notamment pour les "décideurs" (autorités de santé, politiques). Certains pays sont pour l'instant arrivés à endiguer l'épidémie de manière stable avec des mesures strictes (mais parfois dans une atmosphère autocratique). Nos démocraties, cherchant à préserver les libertés individuelles, ont néanmoins besoin de faire preuve de (plus de) discipline car nous devons préserver notre avenir et celui des générations suivantes dans tous les registres de la vie. Appliquons avec plus de régularité les mesures barrières, disponibles et efficaces, qui sont le meilleur moyen actuel de conserver les éléments fondamentaux de notre société : scolarité et vie sociale des enfants, maintien de la vie professionnelle et de la vie familiale ou personnelle de chacun, prise en compte de tous et respect de toutes les générations, vieillissantes notamment.

BIBLIOGRAPHIE

Pendant les 8 derniers mois, plus de 50000 références mondiales ont concerné les différents aspects du SARS-CoV-2. N'en citer que

quelques-unes (moins de 1/1000) par nécessité éditoriale ne doit pas être considéré comme une "injure" faite aux autres.

Les sites web de référence concernant le sujet sont cités dans le texte pour faciliter l'accès selon l'intérêt éventuel du lecteur dans un domaine ou un autre.

1. SCUDELLARI M. Coronavirus piece by piece. *Nature*, 2020;581:252-225.
2. KORBER B, FISCHER WM, GNANAKARAN S *et al*. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID19 virus. *Cell*, 2020;182:812-827.
3. QUICK J. Real-time gene sequencing can help control – and may someday prevent – pandemics STAT, September 11, 2020: www.statnews.com/2020/09/11/real-time-gene-sequencing-can-help-control-and-may-someday-prevent-pandemics/
4. WRAPP P, WANG N, CORBETT KS *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020;367:1260-1263.
5. SUNGNAK W, HUANG N, BÉCAVIN C *et al*. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 2020;26:681-687.
6. PYBUS O, RAMBAUT A, DU PLESSIS L *et al*. Preliminary analysis of SARS-CoV-2 importation & establishment of UK transmission lineages. *Virological*, 2020: not yet peer reviewed. virological.org/t/preliminary-analysis-of-sars-cov-2-importation-establishment-of-uk-transmission-lineages/507?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=f3c1b9ca3d-briefing-dy-20200611&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-f3c1b9ca3d-45477642
7. STADNYTSKYI V, BAX CE, BAX A *et al*. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020;117:11875-11877.
8. ZOU L, RUAN F, HUANG M *et al*. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*, 2020;382:1177-1179.
9. BULLARD J, DUST K, FUNK D *et al*. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*, 2020;ciaa638.
10. ADAM DC. and COWLING BJ. Just Stop the Superspreading, June 2, 2020 <https://nyti.ms/2MnY6be>
11. VAN VINH CHAU N, THANH LAM V, THANH DUNG N *et al*. The natural history and transmission potential of asymptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Infect Dis*, 2020;ciaa711.
12. BUONSENSO D, SALI M, PATA D *et al*. Children and COVID-19: microbiological and clinical insights. *Pediatr Pulmonol*, 2020;doi.org/10.1002/ppul.24978.
13. LANARI M, CHEREGHIN A, BISERNI GB *et al*. Children and SARS-CoV-2 infection: innocent bystanders... until proven otherwise. *Clin Microbiol Infect*, 2020;26:1130-1132.
14. WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W *et al*. Virological assessment of patients hospitalized with COVID-2019. *Nature*, 2020;581:465-469.
15. JONES TC, MÜHLEMAN B, VEITH T *et al*. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv*, 2020. doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484.
16. LEVY C, BASMACI R, BENSALD P *et al*. Changes in RT-PCR-positive SARS-CoV-2 rates in adults and children according to the epidemic stages. *medRxiv*, 2020. doi: 10.1097.
17. DANIS K, EPAULARD O, BÉNÉT T *et al*. Cluster of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, february 2020. *Clin Infect Dis*, 2020;71:825-832.
18. GOLDSTEIN E, LIPSITCH M, CEVIK M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools and the community. *medRxiv*,

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

- 2020 (preprint). doi.org/10.1101/2020.07.19.20157362.
19. ESPOSITO S, PRINCIPI N. School closure during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an effective intervention at the global level? *JAMA Pediatr*, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1892.
 20. DAVIES NG, KLEPAC P, LIU Y *et al.*; CMMID COVID-19 working group. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*, 2020;26:1205-1211.
 21. COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission. ECDC; report 6 August 2020.
 22. ELMORE JG, WANG PC, KERR KF *et al.* Excess patient visits for cough and pulmonary disease at a large US health system in the months prior to the COVID-19 pandemic: time-series analysis. *J Med Internet Res*, 2020;22:e21562.
 23. RIOU J, ALTHAUS CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2000058.
 24. SALJE H, TRAN KIEM C, LEFRANCQ N *et al.* Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*, 2020;369:208-211.
 25. FONTANET A, CAUCHEMEZ S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*, 2020;20:583-584.
 26. CHEN N, ZHOU M, DONG X *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020;395:507-513.
 27. ALLOTEY J, STALLINGS E, BONET M *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020;370:m3320.
 28. ANCOULVANT F, OULDALI N, DAWEI YANG D *et al.* COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and non-viral infections, a time series analysis. *Clin Inf Dis*, 2020;ciaa710.
 29. DONG Y, MO X, HU Y *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
 30. WEI M, YUAN J, LIU Y *et al.* Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 2020;323:1313-1314.
 31. ONG JSM, TOSONI A, KIM YJ *et al.* Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*, 2020;21:662-666.
 32. SHEKERDEMIAN LS, MAHMOOD NR, WOLFE KK *et al.*; International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*, 2020;174:1-6.
 33. VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 2020;395:1771-1778.
 34. TOUBIANA J, POIRAULT C, CORSIA A *et al.* Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 2020;369:m2094.
 35. KAUSHIK A, GUPTA S, SOOD M, SHARMA S *et al.* A systematic review of multi-system inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2020; doi: 10.1097/INF.0000000000002888.
 36. SETTE A, CROTTY S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*, 2020;20:457-458.
 37. HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020;181:271-280.
 38. SHASHI KANT DHIR S, KUMAR J, MEENA J *et al.* Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: a systematic review. *J Trop Pediatr*, 2020;fmaa059.
 39. FLAXMAN S, MISHRA S, GANDY A *et al.* Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 2020;584:257-261.
 40. VIGLIONE G. How many people has the coronavirus killed? *Nature*, 2020;585:22-24.
 41. KIANG MV, IRIZARRY RA, BUCKEE CO *et al.* Every body counts: measuring mortality from the COVID-19 pandemic. *Ann Internal Med*, 2020;M20-3100.
 42. GOZALBO-ROVIRA R, GIMENEZ E, LATORRE V *et al.* SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients. *J Clin Virol*, 2020;131:104611.
 43. SETHURAMAN N, JEREMIAH SS, RYO A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020;323:2249-2251.
 44. CORMAN VM, LANDT O, KAISER M *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 2020;25:1-8.
 45. LISBOA BASTOS M, TAVAZIVA G, KUNAL ABIDI S *et al.* Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020;370:m2516.
 46. DEEKS JJ, DINNES J, TAKWOINGI Y *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;6:CD013652.
 47. FAFI-KREMER S, BRUEL T, MADEC Y *et al.* Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among healthcare workers with mild disease in eastern France. *EBioMedicine*, 2020;59:102915.
 48. GUDBJARTSSON DF, HELGASON A, JONSSON H *et al.* Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*, 2020; 382:2302-2315.
 49. STRINGHINI S, WISNIAK A, PIUMATTI G *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*, 2020;396:313-319.
 50. SHIELDS A, FAUSTINI SE, PEREZ-TOLEDO M *et al.* SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax*, 2020;thoraxjnl-2020-215414.

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

■ Revues générales

Supplémentation en vitamine D : pourquoi les recommandations françaises ne sont-elles pas (plus) adaptées ?

RÉSUMÉ : La vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la qualité osseuse, mais a également des effets bénéfiques systémiques. Les recommandations de la Société Française de Pédiatrie publiées en 2012 proposent une supplémentation des enfants de 0 à 18 ans. Cependant, certains éléments permettent de penser qu'en 2020, ces recommandations pourraient être améliorées. L'objectif de cette mise au point est de présenter les arguments en faveur d'une évolution des recommandations, en gardant bien évidemment en tête que la supplémentation en vitamine D a pour objectif de limiter les rachitismes carentiels et d'optimiser le pic de masse osseuse, qui sont deux objectifs prioritaires en termes de santé publique. Même si les recommandations vont probablement être amenées à évoluer prochainement, il n'empêche qu'elles restent pour l'instant valables...



J. BACCHETTA,
A. BERTHOLET-THOMAS
 Centre de Référence des Maladies
 Rénales Rares, Centre de Référence
 des Maladies Rares du Calcium
 et du Phosphore, Faculté de Médecine
 Lyon Est, Université Lyon 1, INSERM
 1033, Prévention des Maladies
 Osseuses, Hôpital Femme Mère Enfant,
 BRON.

■ Rôle de la vitamine D

Hormone synthétisée dans l'organisme humain sous l'action de certains rayonnements ultraviolets et peu retrouvée dans l'alimentation (à l'exception des poissons gras et des produits laitiers artificiellement enrichis), la vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la qualité osseuse. C'est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1, après plusieurs étapes successives. La vitamine D existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D3, 25-D ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH₂ vitamine D3, 1.25-D ou calcitriol).

La 1.25-D est une hormone stéroïde et, à ce titre, elle agit donc comme tel au niveau cellulaire, avec une liaison initiale cytoplasmique au récepteur de la vitamine D (VDR), qui appartient à la

superfamille des récepteurs nucléaires, et qui va ensuite transloquer dans le noyau de la cellule et se fixer sur une séquence RXR. L'hétérodimère ainsi formé va se fixer sur le VDRE (*Vitamin D Responsive Element*) et ainsi déclencher l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [1, 2].

Le rôle "historique" et classiquement décrit de la vitamine D est son rôle dans l'homéostasie phosphocalcique, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore (permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate) [3], la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant. Dans un contexte de "pandémie" de déficit en vitamine D dans la population générale, la connaissance de la physiologie de cette hormone a progressé de manière considérable ces dernières années,

Revue générale

faisant passer sa conception d'une hormone purement phosphocalcique et osseuse à une hormone ayant un effet bénéfique sur la santé globale : anti-infectieuse, anti-inflammatoire, anti-tumorale, protectrice cardiovasculaire notamment par ses effets inhibiteurs du système rénine/angiotensine et possiblement bénéfique sur le psychisme et le développement neuronal, la vitamine D a tout pour plaire [1, 4, 5] !

Concentrations cibles

Jusqu'à une époque récente, la réplétion en 25-D était définie comme la concentration minimale qui permettait de prévenir la survenue des rachitismes carentiels chez l'enfant et des ostéomalacies chez l'adulte, soit environ 8 ng/mL (20 nmol/L). Même si la réalité des effets globaux de la vitamine D n'est pas encore prouvée de manière indiscutable et ne le sera probablement jamais (il faudrait des études sur des cohortes de très grande

taille, avec un suivi de très longue durée, pour un bénéfice de toute manière d'intensité très modérée eu égard aux autres facteurs confondants possibles...), de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré la très grande fréquence du déficit en vitamine D dans la population générale, même s'il n'existe aucun consensus (ni à l'échelon national ni à l'échelon international) sur le seuil de vitamine D reconnu comme étant associé à un déficit, la plupart des experts s'accordant néanmoins sur un seuil entre 50 et 75 nmol/L, soit un seuil entre 20 et 30 ng/mL pour la limite inférieure [6].

Pour la limite supérieure, il y a encore moins de consensus mais l'existence d'études montrant une courbe en U entre 25 OH vitamine D circulante et mortalité suggère une limite supérieure entre 120 et 150 nmol/L [7] et les recommandations européennes proposent des concentrations cibles de 25-D entre 75 et 120 nmol/L chez les enfants atteints de maladie rénale chronique [8], cible que

nous proposons de manière arbitraire de respecter chez tous les enfants atteints de maladie chronique, en précisant quand même que le dosage de 25-D circulante nous semble, d'une part, non nécessaire en population pédiatrique générale et, d'autre part, inutile plus d'une fois par an chez les enfants avec maladie chronique (sauf exception).

La carence en vitamine D concerne 45 à 60 % des enfants européens [9] et elle est multifactorielle : pauvreté relative de nos alimentations occidentales en vitamine D, défaut de supplémentation (malgré les recommandations), surpoids et obésité, vie à l'intérieur, utilisation d'écrans totaux en prévention du mélanome, etc. Le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie a publié début 2012 des recommandations de supplémentation chez l'enfant en fonction de l'âge et de la présence ou non de certains facteurs de risque bien identifiés, et notamment l'obésité, comme rappelé dans le **tableau I** [10].

	En l'absence de facteur de risque	En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque*
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80-100 000 unités au début du 7 ^e mois de grossesse	
Nourrisson allaité	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10 ans	Pas de supplémentation	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**
Adolescent de 10 à 18 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle

* Sont considérés comme facteurs de risque les facteurs suivants : forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil estival, affection dermatologique empêchant l'exposition solaire, port de vêtements très couvrants en période estivale, malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, certains traitements (et notamment rifampicine, phénobarbital, phénytoïne), obésité, régime aberrant (végétalisme).

** ou une ampoule de 200 000 unités.

Tableau I : Les recommandations de 2012 de la Société Française de Pédiatrie pour la supplémentation en vitamine D chez l'enfant de 0 à 18 ans [10].

TRAITEMENT ET/OU PROPHYLAXIE DE LA CARENCE EN VITAMINE D¹

Un manque de vitamine D ?
Il n'y a pas 50 000 solutions ...



ZymaD[®]
Cholécalciférol
50 000 UI
Solution buvable en ampoule

... faites le choix
d'un dosage et d'un intervalle plus petits !

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ZYMD-2019-0008 - Visa n° 19/04/69441965/PM/005 - Avril 2019 - byagency

1. Résumé des caractéristiques produit ZYMAD 50 000 UI.
* Une meilleure santé pour un monde meilleur

I Revues générales

Cependant, si nous sommes complètement d'accord avec la nécessité de lutter contre la carence en vitamine D en population pédiatrique générale, ces recommandations nous semblent néanmoins améliorables en 2020.

Pourquoi les recommandations françaises de supplémentation ne sont pas (plus) adaptées ?

>>> Premièrement, l'interruption de supplémentation proposée entre 5 et 10 ans chez les enfants sans facteurs de risque est discutable : si le rationnel à cette pause est physiologique et compréhensible (période de croissance plus lente dans cette tranche d'âge, augmentation théorique du risque d'hypercalciurie), d'un point de vue didactique et pratique, en revanche, l'expérience montre qu'une fois la supplémentation arrêtée, elle est exceptionnellement reprise après 10 ans. En effet, dans une thèse de médecine générale (Florian Gilibert, Lyon-Sud, 2016), si 97 % des enfants de 0-18 mois recevaient bien leur supplémentation en vitamine D, cette proportion baissait à 42 % chez les 18 mois-5 ans et à 25 % chez les 10-18 ans, alors que le pic de masse osseuse a lieu à l'adolescence et à la puberté.

La qualité de la croissance et de la minéralisation osseuses pendant l'enfance a en effet un rôle important sur l'état squelettique à l'âge adulte : si 90 % de la masse osseuse définitive se constitue au cours des 20 premières années de vie, 25 % du capital osseux final est acquis sur 2 ans pendant la puberté ! De nombreux facteurs, notamment génétiques et environnementaux (par exemple nutrition, activité physique et facteurs hormonaux), sont impliqués dans la constitution du capital osseux, la phase critique correspondant donc à l'adolescence. C'est dire l'importance de l'optimisation des facteurs environnementaux lors de cette période, une augmentation du pic de masse osseuse décalant en effet

la survenue de l'ostéoporose de 13 ans et diminuant le risque fracturaire après la ménopause de 50 %...

Cela dit, si la supplémentation en vitamine D à cette période de la vie est importante, l'optimisation des apports calciques nutritionnels l'est tout autant et de nombreux enfants/adolescents sont malheureusement carencés en calcium en France. L'étude INCA2 (www.anses.fr) a en effet bien montré une diminution de 10 % de la consommation des produits laitiers à la fois chez les enfants (3-14 ans) et les adolescents (15-17 ans) entre 1998-1999 et 2006-2007.

Pour mémoire, les apports calciques quotidiens recommandés sont de 500 mg à 5 ans et de 1 200 mg par jour à l'adolescence, avec une augmentation progressive entre ces deux tranches d'âge [11]. Pour estimer les apports calciques, l'utilisation de l'auto-questionnaire de Fardelonne développé par le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO), disponible en ligne gratuitement (www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php), peut être utile au moins chez les grands enfants et les adolescents. S'il est réalisé au cours de la consultation, il peut être commenté avec les parents et l'enfant et avoir également une vertu pédagogique... Le clinicien peut également estimer de manière plus rapide les apports calciques en se basant sur 100 mL de lait de vache = 1 laitage = 1 portion de fromage = 120 à 150 mg de calcium élément.

>>> Deuxièmement, la modification de l'épidémiologie des lithiases rénales pédiatriques est probablement en lien avec les changements de nos habitudes alimentaires et/ou la supplémentation en vitamine D. On observe en effet actuellement une incidence en constante augmentation des lithiases pédiatriques, avec des modifications morpho-constitutionnelles notables notamment dans les pays développés au cours des deux dernières décennies.

Les calculs dépendants du calcium progressent dans les deux sexes et à tous les âges, avec un recul des calculs infectieux : dans la série de Necker évaluant 1 579 calculs analysés entre 1987 et 2007, à un âge moyen de $6,3 \pm 5,4$ ans chez les garçons et $9,4 \pm 5,5$ ans chez les filles, les calculs d'origine infectieuse sont en baisse significative (surtout chez les filles), avec une progression dans les deux sexes des calculs calcium-dépendants, très probablement en lien avec les modifications des comportements nutritionnels [12].

Pour expliquer ces résultats, il faut en revenir aux fondamentaux de la physiologie rénale : la natriurèse induit une calciurie et la natriurèse est essentiellement liée aux apports sodés dans l'alimentation. Une des premières étapes dans la prise en charge des pathologies lithiasiques est donc de proposer un régime normo-sodé pour l'âge avec une hydratation suffisante. Il n'est en effet pas rare de voir des enfants en consultation consommant plus de 10-15 g de sel par jour, de manière identique aux adultes. Il existe aussi une corrélation directe entre calciurie et apports protéiques : si le propos n'est bien sûr pas de mettre ces enfants à un régime hypoprotéiné et sans protéines animales, il faut au moins les remettre dans la fourchette des apports normaux pour l'âge, en privilégiant la prise de la portion de protéines animales lors du repas du midi.

Il y a finalement peu de données de calciuries "normales" en population pédiatrique générale. Nous avons publié récemment les données chez 100 adolescents lyonnais sains de la cohorte VITADOS montrant une proportion significative de sujets avec une hypercalciurie franche (39 % avec une calciurie supérieure au seuil de cristallisation de 3,8 mmol/L et 6 % avec un rapport calcium/créatinine urinaire supérieur à 0,7 mmol/mmol) [14]. Nous n'avons pas d'urines de 24 heures, mais les apports quotidiens en calcium étaient loin d'être supérieurs aux recommandations,

POINTS FORTS

- L'interruption de supplémentation proposée entre 5 et 10 ans chez les enfants sans facteurs de risque est discutable car la supplémentation est exceptionnellement reprise à l'adolescence, période pourtant cruciale pour l'acquisition du pic de masse osseuse et la prévention de l'ostéoporose.
- La modification de l'épidémiologie des lithiases rénales pédiatriques est probablement en lien avec les changements de nos habitudes alimentaires et/ou la supplémentation en vitamine D.
- Il est licite de se demander si des apports en doses filées quotidiennes en période hivernale ne seraient pas plus physiologiques, mais soumis au risque de mauvaise observance.
- L'impact des "moyennes" doses ponctuelles de cholécalciférol (50 000 UI) par rapport à une supplémentation quotidienne et à une dose ponctuelle plus importante (80 000 ou 100 000 UI) reste à évaluer.
- Certaines populations pédiatriques (prématurés, enfants des DOM-TOM) nécessitent probablement des recommandations spécifiques.
- Le dosage de 25-D n'est pas nécessaire en population pédiatrique générale.
- Les recommandations européennes proposent des concentrations cibles de 25-D entre 75 et 120 nmol/L chez les enfants atteints de maladie rénale chronique, cible que nous proposons de manière arbitraire de respecter chez tous les enfants atteints de maladie chronique.

bien au contraire : les apports calciques médians étaient de 812 (minimum 131, maximum 1 382) mg par jour ! On peut se demander néanmoins si, dans ce contexte d'alimentation riche en sel et en protéines avec une tendance à une sous-hydratation chronique, des apports ponctuels de vitamine D par ampoules de 80, 100 voire parfois 200 000 unités ne pourraient pas augmenter très transitoirement la calciurie, favoriser la formation de plaques de Randall et donc faire le nid sur le long terme de la lithiase rénale [12].

Cela étant dit, dans une étude en population pédiatrique ciblée (enfants suivis en néphrologie pédiatrique), nous n'avons pas mis en évidence d'hypercalciurie ni au cours de la première

semaine ni 3 semaines après la prise d'une ampoule de 100 000 unités de cholécalciférol [15], mais ces enfants étaient initialement carencés en vitamine D et certains avaient une petite note d'insuffisance rénale, ce qui pose la question de la transposabilité directe de ces résultats en population pédiatrique générale.

>>> Troisièmement, il est licite de se demander si des apports plus physiologiques en doses filées quotidiennes ne seraient pas moins délétères au niveau rénal sur le long terme. Cette interrogation survient dans un contexte où de nouvelles formes commerciales de vitamine D, moins natives, sont arrivées récemment sur le marché français. L'impact de ces "moyennes" doses ponctuelles de cholécalciférol (c'est-à-dire

50 000 UI par dose) par rapport à une supplémentation quotidienne d'une part et à une dose ponctuelle plus importante (c'est-à-dire 80 000 ou 100 000 UI par dose) d'autre part reste à évaluer.

Il est certain que dans les recommandations européennes chez les enfants atteints de maladie rénale chronique, une supplémentation quotidienne est recommandée en première intention [8], mais le problème qui se pose dans cette configuration est l'observance sur le long terme. On pourrait imaginer en population générale chez des parents qui comprendraient les enjeux de proposer une supplémentation quotidienne en période hivernale.

>>> Enfin, certaines populations pédiatriques nécessitent probablement des recommandations spécifiques. Les nouveau-nés prématurés de faible poids de naissance sont des sujets particulièrement à risque de carence en vitamine D et de rachitisme du prématuré. Il existe une relation directe entre la concentration de 25-D au cordon et le statut vitaminique maternel. Une supplémentation maternelle en vitamine D étant recommandée au cours du troisième semestre de grossesse, les prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) sont donc à risque de carence : ils ont en effet deux fois plus de risque d'avoir une 25-D au cordon < 50 nmol/L en comparaison d'une population de nouveau-nés à terme [16].

De plus, l'hospitalisation prolongée et les potentielles comorbidités associées à la prématurité (pouvant induire des difficultés à assurer un apport phosphocalcique et vitaminique optimal) majorent ce risque de carence en vitamine D, mais également d'ostéopénie de la prématurité [17]. Une étude américaine rétrospective incluant 230 prématurés supplémentés par des doses de 100 à 400 UI/jour de vitamine D native rapporte, à l'âge du terme, des signes radiologiques de rachitisme chez 31 % des prématurés nés avant 30 SA, avec

I Revues générales

des fractures pathologiques chez 33 % d'entre eux [18].

Il n'existe pas de consensus quant à la dose de vitamine D à apporter à cette population à risque. *The European Society for Paediatrics, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* recommande des doses de vitamine D entre 800 et 1 000 UI/jour [19], alors que *the American Academy of Pediatrics* recommande des doses entre 200 à 400 UI/jour et considère comme dose maximale tolérable 1 000 UI/jour. Un essai américain randomisé contre placebo chez 100 enfants nés entre 24 et 28 SA et randomisés en 3 groupes – placebo ou supplémentation en vitamine D (200 ou 800 unités par jour) – a montré qu'après 4 semaines de traitement, les concentrations médianes de 25-D dans les 3 groupes étaient respectivement de 55, 98 et 212 nmol/L [20].

Le risque de surdosage dans cette population dont le poids de naissance est jusqu'à 5 à 10 fois inférieur à celui d'un nouveau-né à terme est une réalité et nous avons comme d'autres observé des cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et de néphrocalcinose dans ce contexte [21]. Les mécanismes imputables sont le faible poids, la modification des volumes de distribution (faible masse grasseuse et musculaire), et l'immaturité hépatique et rénale induisant donc une immaturité du métabolisme vitaminique D. Il existe également une grande hétérogénéité de réponse à la supplémentation en vitamine D, comme rapporté par une étude polonaise, qui souligne par ailleurs la nécessité probable de surveiller tous les mois les concentrations de 25-D chez les grands prématurés [22].

Deux questions restent néanmoins en suspens : l'incidence réelle des surdosages d'une part et l'existence en parallèle de sous-dosage d'autre part. Dans le but d'évaluer la fréquence des dysvitaminoses D, une étude préliminaire chez 99 grands prématurés nés avant 34 SA en fin d'hospitalisation a

retrouvé 17 % d'enfants avec une 25-D > 120 nmol/L et 16 % avec une 25-D < 50 nmol/L, avec un intervalle entre 20 et 296 nmol/L (S. Laborie, données non publiées). Ces résultats suggèrent la nécessité d'une supplémentation adaptée à chaque nouveau-né prématuré avec une surveillance des concentrations de 25-D, mais les modalités exactes restent à définir.

La France ne se limite pas à la France métropolitaine. Quid des DOM et TOM très ensoleillés, mais où la carnation est différente de celle de métropole, avec on le sait des concentrations de 25-D bien différentes en fonction de la pigmentation de la peau, mais également des polymorphismes de la protéine de liaison à la vitamine D (DBP) expliquant des différences biologiques d'activité de la 25-D pour des concentrations circulantes pourtant apparemment identiques [23] ? Et quid des DOM et TOM au contraire peu ensoleillés avec une latitude augmentée ? Ces questions restent ouvertes...

■ Conclusion

Les recommandations de la Société Française de Pédiatrie publiées en 2012 proposent une supplémentation des enfants de 0 à 18 ans et non pas de 0 à 18 mois. Certains éléments permettent de penser qu'en 2020, ces recommandations pourraient être améliorées. Il faut néanmoins bien évidemment garder en tête que la supplémentation en vitamine D a pour objectif de limiter les rachitismes carentiels et d'optimiser le pic de masse osseuse, qui sont deux objectifs prioritaires en termes de santé publique. Même si les recommandations vont probablement être amenées à évoluer prochainement, il n'empêche qu'elles restent pour l'instant valables...

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS JS, HEWISON M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:471-478.

2. BACCHETTA J, RANCHIN B, DUBOURG L *et al*. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pédiatr*, 2010;17:1687-1695.
3. LIEBEN L, MASUYAMA R, TORREKENS S *et al*. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest*, 2012;122:1803-1815.
4. SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B *et al*. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*, 2015;98:240-245.
5. BACCHETTA J, PELLETIER S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2018;33:1679-1682.
6. SHROFF R, WAN M, NAGLER EV *et al*. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017;32:1098-1113.
7. SEMPOS CT, DURAZO-ARVIZU RA, DAWSON-HUGHES B *et al*. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:3001-3009.
8. SHROFF R, WAN M, NAGLER EV *et al*. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017;32:1098-1113.
9. SAGGESE G, VIERUCCI F, BOOT AM *et al*. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*, 2015;174:565-576.
10. VIDALHET M, MALLET E, BOCQUET A *et al*. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatr*, 2012;19:316-328.
11. BACCHETTA J, BERNARDOR J, GARNIER C *et al*. Hyperphosphatemia and chronic kidney disease: a major daily concern both in adults and in children. *Calcif Tissue Int*, 2020 [online ahead of print].
12. DAUDON M. [Component analysis of urinary calculi in the etiologic diagnosis of urolithiasis in the child]. *Arch Pédiatr*, 2000;7:855-865.
13. KERSTETTER JE, O'BRIEN KO, INSOGNA KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr*, 2003;133:855S-861S.

14. BACCHETTA J, GINHOUX T, BERNOUX D *et al.* Assessment of mineral and bone biomarkers highlights a high frequency of hypercalciuria in asymptomatic healthy teenagers. *Acta Paediatr*, 2019;108:2253-2260.
15. AURELLE M, BASMAISON O, RANCHIN B *et al.* Intermittent cholecalciferol supplementation in children and teenagers followed in pediatric nephrology: data from a prospective single-center single-arm open trial. *Eur J Pediatr*, 2020;179:661-669.
16. BURRIS HH, VAN MARTER LJ, McELRATH TF *et al.* Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res*, 2014;75:75-80.
17. MONANGI N, SLAUGHTER JL, DAWODU A. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014;99:F166-168.
18. VISWANATHAN S, KHASAWNEH W, McNELIS K *et al.* Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014;38:982-990.
19. AGOSTONI C, BUONOCORE G, CARNIELLI VP *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010;50:85-91.
20. FORT P, SALAS AA, NICOLA T *et al.* A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*, 2016;174:132-138.e1.
21. VIERGE M, LABORIE S, BERTHOLET-THOMAS A *et al.* [Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases]. *Arch Pediatr*, 2017;24:817-824.
22. KOŁODZIEJCZYK A, BORSZEWSKA-KORNACKA MK. Monitored supplementation of vitamin D in preterm neonates--a primary report. *Dev Period Med*, 2015;19:313-318.
23. DENBURG MR, KALKWARF HJ, DE BOER IH *et al.* Vitamin D bioavailability and catabolism in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2013;28:1843-1853.

J. Bacchetta a reçu une bourse de recherche du laboratoire CRINEX pour le projet de recherche VITATOL (tolérance et efficacité du cholestérol en néphrologie pédiatrique). A. Bertholet-Thomas n'a pas déclaré de conflits d'intérêts.

La seule FAA³ à prendre à la cuillère

pour vos petits patients APLV⁴
sous FAA³ privés de yaourt !

Une cuillère pour bien grandir²

- ✓ Riche en calcium et en fer
- ✓ Varier les textures pour prévenir les troubles alimentaires⁵

Une cuillère pour le plaisir

- ✓ Texture crémeuse
- ✓ Goût neutre et sans odeur



DADFMS (Denrée Alimentaire Destinée à des Fins Médicales Spéciales).
En complément de la formule liquide d'acides aminés. Ne peut constituer la seule source d'alimentation.
INDICATIONS DE PRISE EN CHARGE : Diagnostic et traitement de l'allergie dans les pathologies suivantes :
6 mois à 10 ans
• Allergies aux Hydrolysats Poussés de Protéines
• Polyallergie alimentaire

1. De Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants : Safety and duration of amino acid-based formula. J. pediatr. 2002;141: 271-273. 2. Payot, F., Lachaux, A., Lalanne, F. & Kalach, N. Randomized trial of a yogurt-type amino acid-based formula in infants and children with severe cow's milk allergy. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 66, 135-140 (2018). 3. FAA : Formule d'Acides Aminés. 4. APLV : Allergiques aux Protéines de Lait de Vache. 5. Coulthard H., Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age, Maternal and child nutrition, 2009, 5, 75-85.

À partir de 6 mois



NUTRICIA
TEST PRODUIT



Le site de commande
de produits NUTRICIA

EN QUELQUES CLICS,
RECEVEZ LES PRODUITS NUTRICIA
DIRECTEMENT À VOTRE CABINET
ET FAITES LES TESTER
À VOS PATIENTS

COMMENT S'INSCRIRE ?



Positionner l'appareil photo
de votre smartphone sur le
code et cliquer sur le lien
qui s'affiche



■ Revues générales

APLV et difficultés alimentaires du jeune enfant : quand s'inquiéter ? Que proposer ?

RÉSUMÉ : Les difficultés d'alimentation du nourrisson ou jeune enfant sont des motifs récurrents de consultation chez le pédiatre. La plupart du temps passagères, elles peuvent cependant se pérenniser lorsqu'elles s'accompagnent de facteurs de risque cumulatifs. Lorsqu'à une situation alimentaire fragile s'ajoute une histoire médicale compliquée, une allergie aux protéines du lait de vache ou un reflux gastro-œsophagien sévère, on comprend l'impact direct à la fois sur la croissance et le développement du bébé mais aussi sur toute la structure familiale.

En tant que premiers recours face à ces difficultés, il est essentiel que les pédiatres et médecins généralistes qui suivent ces patients puissent connaître et repérer les signes d'alertes des troubles alimentaires pédiatriques, pour orienter au mieux vers une équipe pluridisciplinaire si nécessaire. Il est aussi primordial de débiter dès la rencontre un accompagnement de ces familles avec des pistes et conseils adaptés, pour éviter d'ancrer certains comportements peu porteurs. L'accompagnement parental et le travail en pluridisciplinarité seront la clé d'un repérage et d'une prise en soin optimale de ces jeunes patients pour éviter de pérenniser des troubles alimentaires.



A. LECOUFFLE
Orthophoniste,
Hôpital Jeanne de Flandre,
CHU de LILLE.

Les difficultés d'alimentation du nourrisson ou jeune enfant sont des motifs récurrents de consultation chez le pédiatre et concernent approximativement 25 à 50 % des enfants [1]. La plupart du temps passagères, elles peuvent cependant parfois se pérenniser lorsqu'elles s'accompagnent de facteurs de risque cumulatifs. Lorsqu'à un contexte alimentaire fragile s'ajoute une histoire médicale compliquée, une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) ou un reflux gastro-œsophagien (RGO) sévère qui en résulte, on comprend l'impact direct à la fois sur la croissance et le développement du bébé mais aussi sur toute la structure familiale, pour laquelle le temps de repas devient une source de stress majeur [2].

Le diagnostic de l'APLV se fait généralement vers l'âge de 2,5 mois (en lien avec le sevrage). Devant des symptômes

moins évidents et non différenciants, pouvant être de causes multiples (douleurs abdominales, RGO, pleurs, mauvaise prise pondérale...), le diagnostic d'APLV peut être retardé et l'enfant peut connaître la "valse des laits" avant d'arriver à la formule de substitution du lait de vache. Ce parcours parfois long de plusieurs mois aura un impact sur l'alimentation et le plaisir de manger, d'autant que le diagnostic se fera alors juste avant ou en pleine diversification alimentaire.

En tant que premiers recours face à ces difficultés, il est essentiel que les pédiatres et médecins généralistes qui suivent ces patients puissent connaître et repérer les signes d'alertes des troubles alimentaires pédiatriques (TAP), pour orienter au mieux vers une équipe pluridisciplinaire si nécessaire. En effet, chez 3 à 10 % de ces enfants, les difficultés alimentaires précoces vont se pérenniser

Revue générale

vers un trouble alimentaire parfois sévère [3], mettant en jeu la croissance et le développement optimal de l'enfant.

Les troubles alimentaires pédiatriques

Un consensus pluridisciplinaire a été publié en janvier 2019 par Goday *et al.* [4] afin d'identifier les troubles alimentaires pédiatriques, plus communément appelés troubles de l'oralité alimentaire en France. Les TAP sont caractérisés par une altération de la prise orale des aliments par rapport à ce qui est attendu pour l'âge de l'enfant et qui dure depuis au moins 2 semaines. Les auteurs distinguent le TAP aigu, qui dure entre 2 semaines et 3 mois, et le TAP chronique, persistant au-delà de 3 mois.

Les TAP sont définis par 2 critères, le 1^{er} étant la difficulté à consommer une quantité et/ou une variété d'aliments adaptés ainsi qu'un refus ou une incapacité de manger et de boire des quantités suffisantes pour maintenir des apports nutritionnels adéquats et assurer la croissance de l'enfant. Cette perturbation de l'alimentation est associée à au moins l'un des aspects figurant dans le **tableau I**. Et s'y ajoute un 2^e critère d'exclusion, qui précise que les TAP ne sont pas liés à un trouble du comportement alimentaire (anorexie mentale, altération de l'image corporelle), ni à un manque de nourriture ou à des pratiques culturelles.

Le diagnostic de TAP s'applique donc à un enfant qui ne peut pas consommer une alimentation équilibrée appropriée à son âge (solides et liquides) pour assurer une croissance et un développement harmonieux.

Signes d'alerte des TAP à repérer en consultation

Les signes cliniques du TAP sont multiples et peuvent se manifester sous différentes formes. Leur définition inclut

les impacts sur les sphères sensorielle, oro-motrice et psychosociale. On comprend donc bien la richesse et la complexité des signes cliniques que l'on peut rencontrer [5] (**tableau II**).

Les signes cliniques diagnostiques des TAP sont variés et touchent tant à la sphère orale/corporelle qu'à la sphère sensorielle et comportementale, impac-

tant toute la sphère familiale et le quotidien alimentaire. L'APLV, de par le régime et l'attention alimentaire qu'elle impose aux parents, est un facteur de risque important de TAP et nécessite une surveillance toute particulière du développement alimentaire de l'enfant. En effet, un enfant qui va bien rencontre très tôt dans sa vie alimentaire des textures extrêmement variées, allant du

Pathologie d'ordre médical	Trouble des compétences sensori-motrices
● Troubles cardio-respiratoires, gastro-intestinaux, neurologiques, malformatifs ● Fausses routes et pneumopathies d'inhalation	● Retard de développement de la motricité orale ● Nécessité de modifier la texture des aliments (liquides et solides) ● Nécessité d'adapter les postures, l'installation et les outils ● Nécessité d'adaptation des stratégies alimentaires
Trouble nutritionnel (qualité, quantité, variété)	Retentissement psychosocial
● Dénutrition/malnutrition ● Carence nutritionnelle ou apports restreints d'un ou plusieurs nutriments résultant d'une restriction du panel alimentaire ● Dépendance à une nutrition artificielle ou des suppléments oraux pour soutenir l'alimentation et l'hydratation	● Incapacité de répondre aux besoins nutritionnels et mise en place de stratégies parentales inadaptées ● Trouble du fonctionnement social en lien avec le repas ● Difficultés relationnelles entre l'enfant et l'aidant au moment du repas

Tableau I.

Signes cliniques d'ordre oro-moteur et fonctionnel	Signes cliniques d'ordre sensoriel	Signes cliniques d'ordre psycho-comportemental
● Retard de développement des compétences orales ● Troubles des praxies fonctionnelles (suction, praxie à la cuillère, mastication) ● Temps de repas longs ● Stockage des aliments en bouche ● Incapacité à gérer en bouche différentes textures qui demandent des patterns moteurs différents ● Bavage ● Toux au décours des repas ● Difficultés de coordination respiration/déglutition sur les temps du repas	● Sélectivité alimentaire (texture des aliments, couleurs...) ● Hyper/hyporéactivité globale et/ou orale ● Absence/limitation d'investissement de la sphère orale ● Fréquents haut-le-cœur lorsque l'aliment touche les lèvres ou la langue	● Désintérêt pour l'alimentation ● Absence d'appétence orale ● Refus alimentaire ● Conduites d'évitement avec mise en place de défenses chez l'enfant et de stratégies parentales ● Conflits lors des repas

Tableau II.

mixé très lisse au haché, au mouliné, à l'écrasé, à l'épais, au collant, au fluide, au crémeux... en fonction des aliments et préparations que proposent les parents. Il passera par une palette de textures et de saveurs très variées, enrichissant chaque jour ses expériences et son panel alimentaire. *A contrario*, un enfant qui présente une APLV aura un régime alimentaire qui va restreindre cette palette sensorielle et les parents parfois démunis vont proposer essentiellement les mêmes aliments, qui vont tourner sur plusieurs jours. Un enfant APLV risque alors de perdre cette richesse de goûts, de saveurs et de textures si importante pour son développement alimentaire et sensoriel. Il est donc nécessaire d'y être très vigilant pour soutenir les propositions alimentaires et ouvrir la palette des possibles avec les parents, afin qu'ils puissent varier les aliments de l'enfant tout en suivant les recommandations liées à ce régime d'éviction.

En cas de doute et devant des signes cliniques de troubles alimentaires pédiatriques, le pédiatre/médecin proposera un suivi nutritionnel adapté et pourra orienter si nécessaire vers un orthophoniste afin de réaliser un bilan des troubles de l'oralité alimentaire et des fonctions oro-myo-faciales. Cette évaluation orthophonique comprendra une anamnèse détaillée, une observation des compétences de l'enfant en dehors d'un temps de repas et une évaluation des compétences sur un temps d'alimentation, afin de permettre un diagnostic et une prise en soin adaptée.

Concrètement, que proposer à mon patient en termes de prévention ?

En attendant le diagnostic et la mise en route d'un suivi si nécessaire, il convient le plus souvent de donner des pistes aux parents en réfléchissant ensemble à ce qui semble le plus adapté et cohérent à la situation (âge de l'enfant, début des difficultés...), au type

de difficultés rencontrées et aux ajustements familiaux possibles.

1. Montrer le chemin

>>> Inciter les parents à modéliser pour leur enfant : un enfant apprend par imitation, lorsqu'on fait devant lui ou avec lui. On comprend donc bien l'intérêt des repas partagés en famille ou avec d'autres enfants du même âge, pour regarder les autres, apprendre et avoir envie d'essayer ! La famille élargie, les cousins, la crèche ou la cantine sont autant d'occasions pour l'enfant de se sensibiliser à l'alimentation et d'avoir envie de faire pareil.

>>> Proposer une habitude progressive à l'enfant : on ne va pas tout de suite lui demander de manger une assiette entière, c'est impossible pour lui. On peut donc commencer par lui en mettre une petite cuillère dans une coupelle à côté de son assiette pour qu'il apprivoise petit à petit cet aliment difficile, puis

POINTS FORTS

- Le diagnostic d'APLV peut être retardé devant des symptômes moins évidents et non différenciants pouvant être de causes multiples (douleurs abdominales, RGO, pleurs, mauvaise prise pondérale...).
- Les troubles alimentaires pédiatriques (TAP) sont caractérisés par une altération de la prise orale des aliments par rapport à ce qui est attendu pour l'âge de l'enfant et qui dure depuis au moins 2 semaines.
- L'APLV, de par le régime et l'attention alimentaire qu'elle impose aux parents, est un facteur de risque important de TAP et nécessite une surveillance toute particulière du développement alimentaire de l'enfant.
- Un enfant APLV avec un régime peu varié risque de perdre la richesse de goûts, de saveurs et de textures si importante pour son développement alimentaire et sensoriel.
- En cas de doute et devant des signes cliniques de TAP, le pédiatre/médecin proposera un suivi nutritionnel adapté et pourra orienter si nécessaire vers un orthophoniste afin de réaliser un bilan des troubles de l'oralité alimentaire et des fonctions oro-myo-faciales.

dans son assiette, puis il peut le sentir, le toucher, frotter ses lèvres avec... et enfin après tout ce chemin peut-être le goûter ! Ce chemin d'apprivoisement sensoriel peut être long, à nous professionnels de soutenir les parents afin qu'ils ne baissent pas les bras.

>>> Proposer à l'enfant de participer à l'élaboration du repas : éplucher les légumes, pétrir la pâte, mélanger. Tout cela participe à une découverte sensorielle et un apprivoisement des aliments intéressants. La découverte sensorielle tactile, qu'on pourrait appeler la "patouille", est très constructive pour ces enfants qui refusent parfois de toucher les textures difficiles. À nous de les y inciter, de façon ludique et avec douceur !

2. Redonner des repères à la famille

>>> Importance du cadre du repas : pour que l'enfant puisse regarder, toucher, sentir les aliments, encore faut-il

I Revues générales

qu'il soit installé à table. Il est donc nécessaire d'inviter les parents à poser un cadre sécurisant et non dirigiste autour du repas, de fixer ensemble une durée qui semble possible pour l'enfant et que l'on peut visualiser à l'aide d'un minuteur par exemple. On essaiera tant que possible d'éviter les distracteurs qui hypnotisent l'enfant sur autre chose que sur son repas (écran, livre...). Pour autant, s'ils ont déjà été mis en place, il faudra détricoter la situation petit à petit sinon l'enfant, qui avait besoin de cette béquille, risque de ne plus manger sans. À nous de faire preuve de beaucoup de bienveillance et de compréhension pour les parents qui ont fait du mieux qu'ils pouvaient dans cette situation.

>>> Repenser l'installation de l'enfant : pour bien manger, il faut être bien installé ! Est-ce que l'enfant a une assise confortable, les pieds en appui, le dos calé ? Une installation adaptée le libèrera de sa contrainte posturale pour l'aider à fixer son attention sur l'activité du repas.

>>> Donner de l'importance au rythme alimentaire : les repas rythment de façon régulière nos journées. Lorsque l'enfant ne réclame jamais à manger, il peut être intéressant de proposer un repas de façon régulière et de ne pas attendre qu'il réclame. C'est grâce à ce rythme proposé initialement qu'il va apprendre l'alternance faim/satiété puis ensuite identifier ces sensations. Le rythme alimentaire permet aussi d'éviter les

multiples grignotages que font parfois ces enfants pour échapper aux temps de repas compliqués.

>>> Pas d'obligation de manger un nouvel aliment, mais de cheminer jusqu'à la bouche : si l'enfant peut au début juste faire connaissance avec cet aliment sans qu'il n'y ait d'attente quantitative, cela fait nettement diminuer la pression sur les temps de repas. Pour autant, l'enfant devra maintenir des apports énergétiques adaptés à sa croissance : l'ajout de féculents et de matière grasse systématique, l'enrichissement adapté, les compléments nutritionnels peuvent être mis en place en 1^{re} intention avant d'adresser l'enfant en consultation spécialisée type nutritionniste/diététicien. N'oubliez pas que c'est la répétition des présentations qui fait tout le succès et non pas le forçage, qui laisse un souvenir négatif du temps de repas à l'enfant qui n'aura plus envie d'essayer.

>>> L'investissement de la bouche passe par un investissement corporel global : il est nécessaire d'aider l'enfant à investir son corps et sa bouche de façon positive (massages, caresses, mettre ses doigts et des hochets de dentition en bouche, brossage des dents ou comptines à toucher pour les plus grands).

>>> Ouvrir le champ des possibles en termes d'alimentation : dans le cadre spécifique de l'APLV, il est aussi nécessaire de sensibiliser les parents à l'intérêt

de diversifier les textures alimentaires proposées à l'enfant, afin d'éviter la routine et la monotonie alimentaire qui vont rapidement le lasser.

L'accompagnement parental et le travail en pluridisciplinarité seront la clé d'un repérage et d'une prise en soin optimale de ces jeunes patients pour éviter de pérenniser des troubles alimentaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. CASCALES T, OLIVES JP, BERGERON M. Les troubles du comportement alimentaire du nourrisson : classification, sémiologie et diagnostic. *Ann Med Psychol*, 2014;172:700-707.
2. SIMIONE M, DARTLEY AN, COOPER-VINCE C. Family-centered outcomes that matter most to parents: a pediatric feeding disorders qualitative study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020;71:270-275.
3. GOULET O, VIDAILHET M, TURCK D. *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique*, 2^e édition. Coll. Progrès en pédiatrie n°33, Rueil-Malmaison : Doin Editeurs, 2012.
4. GODAY PS, HUH SY, SILVERMAN A. Pediatric feeding disorder: consensus definition and conceptual framework. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019;68:124-129.
5. GUILLON F, LECOUPLE A, LESECQ-LAMBRE E. Démarche diagnostique orthophonique des troubles alimentaires pédiatriques. Le bilan orthophonique. *Rééducation Orthophonique*, 2020;281:33-42.

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

■ Revues générales

Insuffisance d'apport calcique et risque de fracture chez l'adolescent

RÉSUMÉ : La carence en calcium est fréquente à l'adolescence. Elle est multifactorielle, intégrant des aspects liés au mode de vie. Les besoins en minéraux augmentent du fait du pic de croissance pubertaire et du pic de masse osseuse. Une carence en vitamine D amplifie la carence nutritionnelle en calcium.

Une carence calcique sévère peut générer des fractures dont il est difficile d'apprécier l'incidence réelle, car cette période expose aussi à une fragilité osseuse transitoire dite "physiologique". Celle-ci est liée à une résorption accrue et à une porosité corticale temporaire, la carence calcique et la réaction parathyroïdienne qui en découlent contribuant à l'amplifier. Il existe aussi un découplage temporel entre la croissance osseuse et la minéralisation lors de l'adolescence. Des fractures répétées doivent faire envisager une carence calcique et/ou en vitamine D mais aussi une pathologie constitutionnelle sous-jacente. Un apport calcique suffisant facilite l'acquisition d'un pic de masse osseuse optimal.



J.-P. SALLES

Centre de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du calcium et du phosphate, ENR BOND, Unité d'Endocrinologie Maladies Osseuses, Hôpital des Enfants, CHU de TOULOUSE, INSERM UMR 1043 CNRS 5828, Université Paul Sabatier Toulouse III.

Le sujet des carences calciques de l'adolescent et de ses conséquences potentielles est une question polémique. Celui de ses conséquences osseuses et du risque de fracture chez l'adolescent l'est encore plus. On admet aujourd'hui que lorsque l'on exclut les facteurs liés au vieillissement, l'ostéoporose de l'adulte a une part de ses origines dans l'enfance et l'adolescence à travers la constitution du pic de masse osseuse, lié au risque ultérieur de fractures [1]. L'apport calcique durant les phases importantes de croissance peut contribuer à modifier le pic de masse osseuse [2]. La période de l'adolescence, qui est le moment de modifications comportementales et environnementales importantes, est aussi une période d'augmentation de la fréquence des fractures.

Cependant, il n'est pas simple de déterminer le rôle que la carence calcique peut jouer durant cette phase de fragilité dite "physiologique". Les facteurs environ-

nementaux sont potentiellement intriqués avec les facteurs génétiques ou épigénétiques. Le rôle de la porosité corticale transitoire, potentiellement favorisée par un déficit calcique, est probable.

Existe-t-il fréquemment une carence calcique chez l'adolescent ?

Le calcium est nécessaire à l'accrétion osseuse et l'apport alimentaire en calcium pendant l'adolescence affecte l'acquisition de masse osseuse, 99 % du calcium total se trouvant dans le squelette. Le calcium est absorbé par transport passif et actif, ce dernier étant médié par la vitamine D. Il existe un accord sur les apports recommandés en calcium chez l'adolescent, de l'ordre de 1 200 mg/jour (étude INCA¹). Différentes enquêtes montrent cependant que cette quantité

¹ www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-Inca.pdf

Revue générale

est loin d'être toujours atteinte, en particulier chez les adolescents français lors du petit déjeuner [3]. En parallèle, la consommation de lait pendant l'adolescence est associée à un contenu de minéral osseux (CMO) plus élevé et un risque réduit de fracture, au moins à l'âge adulte [4].

Pour ce qui est du risque de fractures liées au déficit d'apport calcique à l'adolescence, on manque de preuves formelles du fait de l'intrication potentielle de facteurs. Un régime carencé en calcium durant la phase de constitution de l'os peut contribuer à une porosité corticale qui perdurera et exposerait ultérieurement à un risque accru de fractures [5]. Cependant, cela peut aussi contribuer à des fractures sur l'os en formation de l'adolescent. En revanche, les études et méta-analyses ne concluent pas à un bénéfice de supplémenter les adolescents ayant spontanément un apport en calcium normal [6].

Il est quoi qu'il en soit essentiel d'avoir une approche quantitative de l'apport de calcium chez un adolescent, ce qui peut être fait de manière pragmatique par un auto-questionnaire, par exemple celui fourni par le GRIO². Une approche qualitative concernant la nature des sources de calcium est également nécessaire et, pour une source donnée, le coefficient d'absorption peut être très variable. Le lait et les produits laitiers ne sont certes pas les seules sources d'apport, les eaux minérales, certaines viandes, les végétaux pouvant fournir un apport accessoire en particulier pour des régimes dépourvus d'apport laitier [7]. Les céréales enrichies peuvent représenter un apport significatif (250 mg pour 100 g) mais leur coefficient d'absorption est faible du fait des phytates qu'elles contiennent. Certains végétaux ont un apport en calcium significatif (tel le chou) mais globalement, pour satisfaire l'apport recommandé, des quantités importantes sont nécessaires (1,5 kg pour

Nutriments (ration)	Calcium (mg)	Absorption (%)	Quantité absorbée par ration
Produits laitiers (250 mL)	300	32	96
Fromage cheddar (40 g)	300	30	90
Choux (125 mL)	80	50	40
Épinards (125 mL)	115	5	6

Tableau 1 : Apport en calcium des nutriments (pour 100 g) et coefficient d'absorption. Le coefficient d'absorption en calcium des nutriments varie significativement en fonction de leur contenu en substances pouvant influencer sur leur biodisponibilité, notamment les phytates (composants riches en phosphore) contenus dans les céréales, mais aussi l'oxalate présent dans les épinards ou les féculents. Les régimes végétaliens influent sur la biodisponibilité du calcium présent dans l'alimentation (d'après Gueguen *et al.* [9]).

l'équivalent d'1 L de lait). Des régimes strictement végétaliens exposent plus fortement à la carence calcique que des régimes végétariens [8].

Le coefficient d'absorption du calcium pour chaque nutriment est très variable, comme montré dans le **tableau 1**. Ce coefficient d'absorption est très influencé par l'interaction avec d'autres nutriments, l'acide phytique des céréales ou l'acide oxalique (présent dans les épinards, les patates douces et les haricots) et la pectine qui ont une influence négative. C'est aussi le cas des tannins présents dans le thé ou de l'effet de la caféine. L'excès de ces aliments dans certains régimes alimentaires sont responsables de rachitisme purement calcium-dépendant, en particulier dans certains pays africains [9]. Les autres nutriments susceptibles d'influencer négativement l'absorption du calcium sont les vitamines A et C, le zinc, le magnésium, le phosphore (absorption importante de Coca-Cola notamment) et les acides gras saturés. Alors que des régimes alimentaires peuvent être préconisés et que des suppléments variés peuvent être conseillés, il est toujours intéressant d'avoir des informations précises sur ces données. À l'inverse, certains facteurs sont favorisants, tels certains acides aminés, le lactose, l'acide citrique ou malique [10].

Le statut en vitamine D est un élément important qui modifie l'absorption active du calcium. Le rôle des acides gras peut être mentionné car il est désormais clair que l'obésité commune par

elle-même, contrairement à ce qui a été dit chez l'adulte, expose à un risque de fracture augmenté chez l'adolescent [11]. Ces adolescents sont particulièrement exposés au déficit en vitamine D, des doses plus importantes étant nécessaires lors de la supplémentation. Dans ces situations, une évaluation biologique (calciurie, taux de 25 OH D) du statut calcique et en vitamine D pourra être nécessaire. La seule évaluation de la quantité de calcium potentiellement présente dans l'alimentation doit donc être modulée par les facteurs accessoires qui modifient son absorption.

Quelles sont les interactions entre calcium et vitamine D ?

En l'absence de vitamine D, le coefficient d'absorption du calcium est diminué, pouvant aller jusqu'à seulement 10 % du calcium ingéré. La 25 (OH) D produite par le foie à partir du cholécalférol ou ergostérol alimentaire ou endogène est la forme de réserve de la vitamine D. Son dosage reflète le niveau de réplétion en vitamine D. Cette forme 25-hydroxylée doit ensuite, de manière très régulée, être 1-hydroxylée par le rein pour produire la forme 1,25-dihydroxylée (1,25 (OH)₂ D) qui est active sur le récepteur de la vitamine D, lequel augmente fortement l'absorption du calcium. Des taux excessifs de 1,25 (OH)₂ D au regard de la calcémie sont dégradés par 24 ou 23 hydroxylations. Le système est donc très contrôlé pour éviter l'excès de calcium, l'hypercalcémie et l'hypercalciurie. Des doses très importantes de vitamine D ou une

² www.grio.org

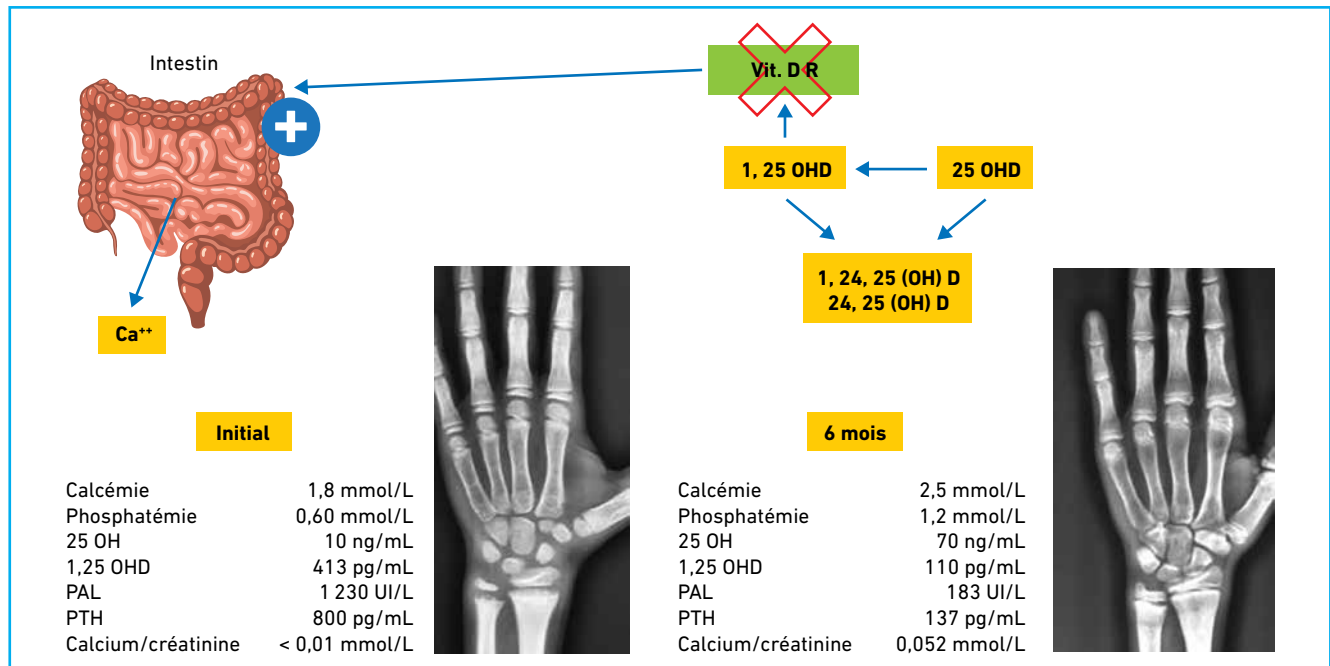


Fig. 1 : Dépendance de l'absorption calcique vis-à-vis de la vitamine D. Une jeune fille de 11 ans présente une carence calcique majeure responsable d'une fracture transversale du fémur droit. Les résultats sont en faveur d'un rachitisme vitamino-résistant de type 2 par mutation homozygote du récepteur de la vitamine D (p. Arg158His) (diagnostic : C. Silve). La calcipénie est majeure avec réaction parathyroïdienne massive. L'insensibilité du récepteur muté de la vitamine D réduit fortement l'absorption du calcium. Un traitement par calcium à forte dose (3 à 4 g/jour) permet de contrôler la réaction parathyroïdienne et de normaliser l'ostéomalacie et le rachitisme. **Au-dessus**, mécanisme de régulation et d'action de la forme 1,25-hydroxylée, forme active sur le récepteur de la vitamine D.

hypersensibilité à la vitamine D sont en fait nécessaires pour observer des conséquences sur la calcémie et provoquer une hypercalciurie.

Comme mentionné plus haut, la dépendance de l'absorption du calcium vis-à-vis de la vitamine D est très forte, illustrée dans la **figure 1** dans un cas de résistance à la vitamine D. Dans le cas d'inactivité de la forme active 1,25 (OH)₂ D par mutation de son récepteur, le déficit en calcium est massif. Il résulte une hyperparathyroïdie sévère et, dans le cas présenté, des fractures. Cela peut cependant être traité efficacement par des doses élevées de calcium. La dépendance vis-à-vis de la vitamine D pour la biodisponibilité et l'absorption du calcium n'est donc pas totale. Un statut optimal en 25 (OH) D assure cependant une absorption optimale du calcium délivré au tube digestif.

Les taux de 25 (OH) D nécessaires pour maintenir une absorption calcique effi-

cace sans conséquence néfaste ont été largement discutés et restent source de débat. Pour certains, au moins chez l'adulte, des taux de 25 (OH) D de 10 ng/mL sont suffisants pour une production suffisante de 1,25 (OH)₂ D et pour assurer une absorption correcte de calcium [12]. Cependant, pour d'autres, une valeur de 30 ng/mL est optimale pour ses effets sur l'os et la prévention de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie [13]. Cela est en partie fondé sur la relation inverse qui existe entre taux de parathormone (PTH) et taux de 25 (OH) D, le taux de PTH tendant à une asymptote lorsque le taux de 25 (OH) D atteint 30 ng/mL [13]. Pour des taux inférieurs à 30 ng/mL, un excès d'os ostéoïde (traduisant une ostéomalacie) est observé sur des biopsies osseuses [14]. En outre, il est avancé pour un taux de 25 (OH) D de 30 ng/mL des effets positifs plus larges de la vitamine D, notamment sur l'immunité et la défense anti-infectieuse.

La relation asymptotique entre taux de PTH et de 25 (OH) D est moins claire chez

l'enfant ou l'adolescent. Cependant, globalement, au moins en France, les recommandations concernant l'apport de vitamine D visent un taux supérieur à 30 ng/mL pour éviter le *vitamin D winter* durant l'hiver, surtout si l'apport de calcium est problématique ou s'il existe une pathologie associée. Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) établi récemment concernant le risque d'ostéoporose chez l'enfant est concordant avec les recommandations pour l'adulte à risque d'ostéoporose³.

Comment évaluer le statut calcique d'un adolescent ?

L'évaluation de l'apport de calcium chez un adolescent peut être faite de manière assez pragmatique par un auto-questionnaire, par exemple celui fourni par le GRIO. S'il est nécessaire d'avoir

³ www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_fragilites_osseuses-27-09-2019.pdf

Revue générale

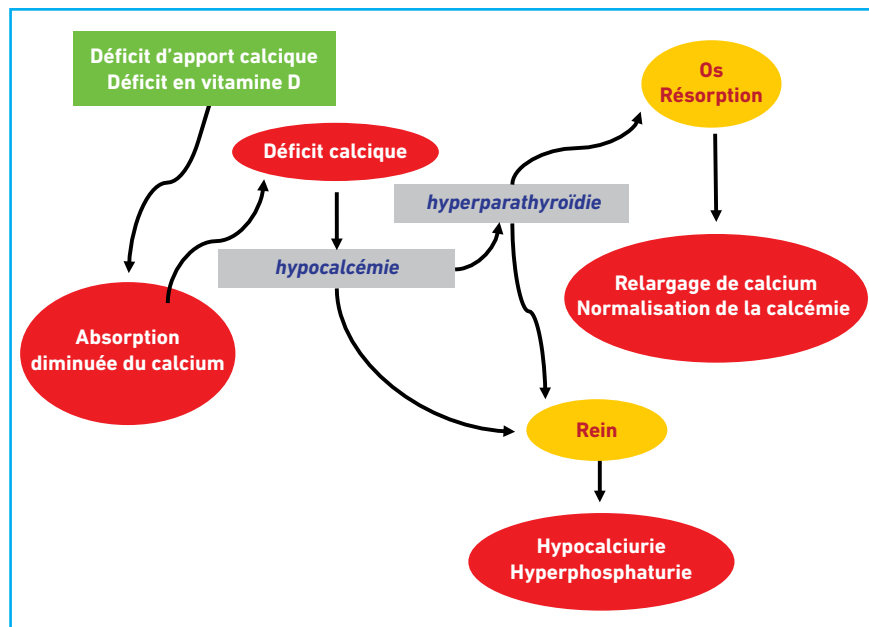


Fig. 2 : Modifications secondaires à la carence en calcium. Le déficit en calcium (favorisé par le déficit en vitamine D avec absorption calcique réduite) produira temporairement une tendance à l'hypocalcémie, compensée ensuite par la réaction parathyroïdienne. La résorption osseuse qui résulte de l'hyperparathyroïdie rétablira la calcémie et contribuera à une élimination accrue de phosphore, favorisée. L'hypophosphatémie sévère peut contribuer à aggraver certains symptômes de l'ostéomalacie par carence calcique.

une précision plus importante du statut calcique, le rapport du calcium sur la créatinine est un moyen simple et peu coûteux, évidemment en dehors de toute pathologie associée, par exemple une tubulopathie. Ce rapport peut être effectué sur une simple miction prélevée en dehors des urines de la nuit (indice de Nordin). Exprimé en mmol/mmol (habituellement calculé par le laboratoire), une valeur basse inférieure à 0,2 mmol/mmol témoigne d'un déficit en calcium.

Dans des circonstances justifiant une exploration plus poussée (par exemple une pathologie chronique notamment responsable de malabsorption), un dosage de la 25 (OH) D et de la parathormone sera indiqué. La valeur de la calcémie plasmatique est de peu d'intérêt dans une carence calcique car, sauf dans les cas extrêmes, la réaction parathyroïdienne maintiendra la calcémie en activant la résorption osseuse. Le dosage de la 1,25 (OH)₂ D n'a aucun intérêt dans les situations courantes. Une réaction parathyroïdienne importante pourra

aussi contribuer à l'installation d'une hypophosphatémie (fig. 2).

Au total, les carences calciques majeures de l'adolescent sont rares mais peuvent exister. Elles peuvent être liées à des anomalies du métabolisme comme dans la figure 1. Cependant, des régimes très particuliers, tels que le véganisme ou le végétalisme, ou des comportements accentuant la carence en vitamine D, tels que la très faible exposition solaire (vêtements très couvrants), peuvent exposer aussi par sommation d'effets à des carences calciques sévères. Dans ces cas, la recherche d'une carence en phosphore ou d'une hypophosphatémie en cas de manifestations cliniques (asthénie importante) doit aussi être faite.

Quelles sont les conséquences d'une insuffisance d'apport calcique chez l'adolescent ?

Rachitisme et ostéomalacie sont les conséquences d'un déficit en calcium

sur l'organisme. L'ostéomalacie se produit lorsque l'os existant (lors du modelage de l'os en croissance ou du remodelage de l'os formé) est remplacé par de l'os insuffisamment minéralisé, l'os ostéoïde. Le rachitisme, encore possible durant la croissance de l'adolescence, affecte les chondrocytes de la plaque de croissance au niveau épiphysaire et la métaphyse adjacente, avec notamment des anomalies radiologiques caractéristiques. Ces modifications peuvent conduire à des déformations (essentiellement en *varum* ou en *valgum* au niveau des genoux), mais aussi potentiellement des fractures.

Des études, notamment britanniques [15], ont mis en évidence l'accroissement des formes extrêmes de rachitisme ou d'ostéomalacie dans des populations migrantes et dont l'habitus conduit à une très faible exposition solaire, cependant ce risque existe de manière plus large dans les populations d'adolescentes. L'étude de Mallet *et al.* faisait état d'un pourcentage élevé d'adolescents potentiellement carencés présentant des symptômes de rachitisme [16]. Dans les cas extrêmes, des présentations aiguës peuvent exister (convulsions, cardiomyopathie dues à l'hypocalcémie et à l'hypophosphatémie secondaire par hyperparathyroïdie).

Dans la plupart des cas, les symptômes chroniques sont modérés, multiples et non spécifiques (fatigue, malaises, faiblesse musculaire, douleurs). Ces situations nécessitent alors une approche diagnostique spécifique, éventuellement biologique ou radiologique. Une diète pauvre en calcium, une valeur basse de la calciurie et de 25 (OH) D, des taux élevés de phosphatases alcalines (à interpréter en fonction de l'âge et du développement pubertaire) et de PTH sont en faveur du diagnostic de déficit en calcium.

Une supplémentation en calcium (6 mois à un an suivie par un apport calcique régulier dans l'alimentation) est alors indiquée. Dans ces cas, une supplémentation en vitamine D (de l'ordre de

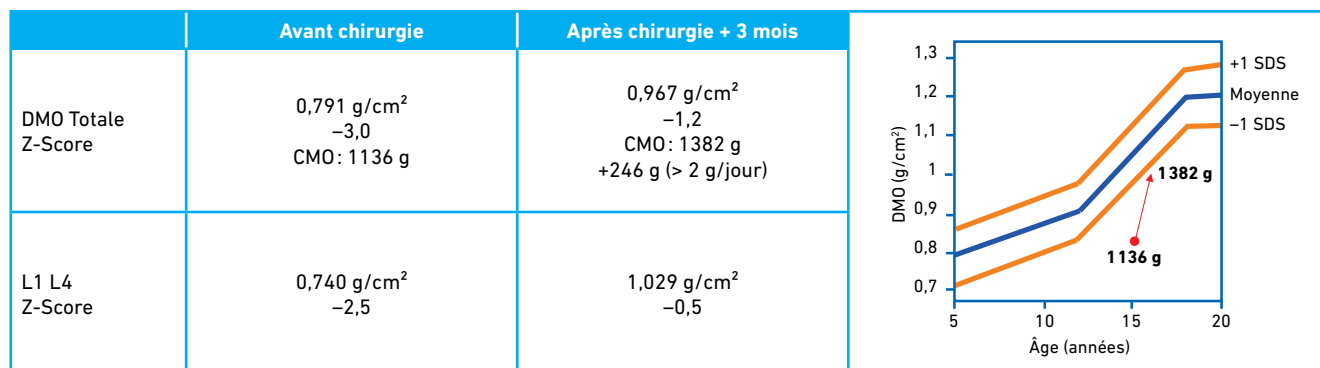


Fig. 3 : Illustration de la plasticité importante de l'os de l'adolescent. Évolution du contenu minéral osseux (CMO) et de la densité minérale osseuse (DMO) évalués par DEXA, avant et après la chirurgie d'un adénome des parathyroïdes chez une adolescente de 13 ans. L'administration de plusieurs grammes de calcium durant plusieurs semaines est nécessaire pour rétablir le statut calcique (calciurie positive), avec au total un gain de 200 g de minéral lors de l'accrétion osseuse.

1 000 unités par jour en dose unique tous les 3 mois à poursuivre au moins 2 ans) peut être conduite en même temps que la supplémentation en calcium [9]. Il faut noter que la plasticité du tissu osseux de l'enfant et particulièrement de l'adolescent est très importante. Dans les cas de résorption importante, des quantités significatives de calcium doivent être administrées durant plusieurs mois, jusqu'à normaliser les valeurs de PTH et positiver la calciurie. L'évolution des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) chez une adolescente traitée pour une hyperparathyroïdie sont données en exemple (**fig. 3**).

Comment évolue le statut osseux de l'adolescent ?

Les conséquences au long terme d'un déficit calcique contribuent potentiellement à un rachitisme et à une ostéomalacie, puis secondairement potentiellement à une ostéopénie ou une ostéoporose et un risque de fracture (**fig. 1**). Cela étant, l'évaluation du statut osseux de l'adolescent et des paramètres ayant conduit à l'apparition de fractures est complexe. Fondamentalement, il existe une trajectoire individuelle (*tracking*) de la masse osseuse au cours du développement et de la vie, qui conduit à la constitution après l'adolescence du pic de masse osseuse. Cette trajectoire peut bien entendu être

fortement influencée, lors des phases importantes du développement, par des facteurs constitutionnels ou environnementaux.

Pour ce qui est des facteurs environnementaux, la carence en calcium de l'adolescence est certainement contributive. Celle-ci peut probablement conduire à un os insuffisamment formé, à un risque accru de fracture lors de l'adolescence et potentiellement au-delà, selon l'adage "le système se met en place en une fois". Cependant, nous avons aussi signalé la plasticité importante de l'os de l'adolescent et la possibilité de "récupération" de la masse osseuse durant cette période. Cela incite à une attitude de détection et de prévention des déficits calciques lors de l'adolescence.

Deux notions supplémentaires peuvent être mises en avant. D'abord, il existe un découplage relatif entre l'évolution staturale (pic de croissance pubertaire) et l'accrétion minérale (pic de croissance de la masse osseuse, qui succède au premier de presque un an). Cela, indépendamment des modifications comportementales exposant plus aux traumatismes, contribue à une "fragilité physiologique" observée au cours de l'adolescence, mettant en cause un os encore insuffisamment minéralisé. De plus, il existe un dimorphisme sexuel important de l'os de l'adolescent, les filles construisant des os longs dont le

diamètre est plus faible mais l'épaisseur corticale plus importante que ceux des garçons. La densité minérale va elle évoluer de manière identique chez les garçons et chez les filles mais de manière décalée du fait du décalage de survenue de la puberté [2, 17]. Tous ces éléments, additionnés aux modifications comportementales impliquant la nutrition et le mode de vie, pourront contribuer à la survenue accrue de fracture (fracture des os longs, tassements vertébraux) observée lors de l'adolescence [17]. Les filles seront particulièrement exposées aux fractures des poignets, exposés mécaniquement et dont la structure géométrique osseuse est plus fragile.

Dans l'explication de fractures de l'adolescent, une succession d'hypothèses pourra donc être faite, argumentée si besoin par l'exploration biologique et radiologique (**fig. 4**). Bien entendu, la carence calcique et vitaminique est la plus accessible, curable en premier lieu. Cependant, devant des formes inhabituelles et répétées de fracture, un facteur constitutionnel de fragilité osseuse devra aussi être identifié, ce qui est désormais permis par la progression des méthodes de diagnostic génétique. Des formes de fragilité familiales, surtout de transmission récessive, parfois dues à des variants mineurs ou associés de certains gènes seront particulièrement évocatrices.

Revue générale

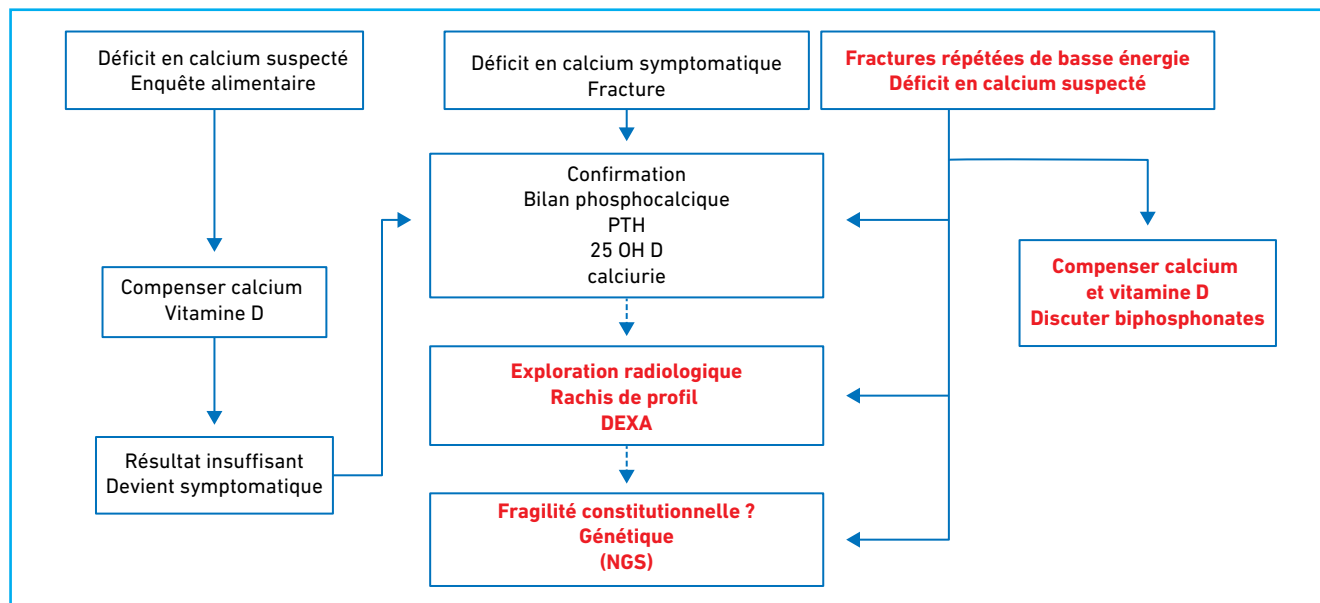


Fig. 4 : Attitude pratique face à la carence calcique de l'adolescent. On peut globalement distinguer des carences calciques simples, des carences calciques avec fracture nécessitant une exploration biologique complémentaire et des carences calciques dans le contexte de fractures répétées imposant des examens complémentaires (densitométrie osseuse voire examens génétiques) et une prise en charge thérapeutique.

Facteurs constitutionnels

Les facteurs constitutionnels essentiels contribuant à une fragilité osseuse, s'additionnant à la carence calcique, doivent aussi être identifiés chez l'adolescent. Les notions cliniques faisant évoquer une ostéogénèse imparfaite typique ne seront pas évoquées ici mais certaines formes modérées peuvent se manifester à l'adolescence, de même par exemple qu'une forme modérée d'hypophosphatasie. Si la carence calcique peut contribuer à la révélation de l'affection ou en aggraver l'évolution, il faut aussi insister sur la possibilité de multiples facteurs génétiques à présent connus pour exposer de manière plus ou moins sévère à une ostéoporose de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte. Un certain nombre de ces formes sont hétérozygotes, l'existence de cas familiaux devant donc conduire à évoquer une forme constitutionnelle.

Dans ces cas, l'évaluation du statut osseux de l'adolescent imposera l'évaluation de la densité minérale osseuse, usuellement par DEXA (*Double X*

Ray absorptiometry) qui idéalement est à effectuer dans un centre expert permettant d'intégrer les données clinique et biologiques (par exemple membre du réseau des centres de

maladies rares pour l'os et le cartilage, OSCAR : www.filiere-oscar.fr).

Ces formes sont synthétisées dans le **tableau II** [18]. Nous avons notamment

Gènes	Transmission
COL1A1	Autosomique dominante
COL1A2	Autosomique dominante
IFITM5	Autosomique dominante
WNT1	Autosomique récessive
LRP5	Autosomique récessive
CRTAP	Autosomique récessive
PPIB	Autosomique récessive
SP7	Autosomique récessive
BMP1	Autosomique récessive
FKBP10	Autosomique récessive
LAPRE1	Autosomique récessive
PLOD2	Autosomique récessive
SERPINF1	Autosomique récessive
SERPINH1	Autosomique récessive
TMEM38B	Autosomique récessive
KEB3L1	Autosomique récessive
PLS3	Liée à l'X
TNSALP	Autosomique récessive ou dominante

Tableau II : Étiologies génétiques des fragilités osseuses constitutionnelles. Au-delà des gènes du collagène de type 1 (*COL1A1* et *COL1A2*), responsables de formes typiques de fragilité osseuse (ostéogénèse imparfaite ou maladie de Lobstein), d'autres gènes, dont les mutations sont désormais identifiables notamment par l'analyse par *next generation sequencing* (NGS), sont responsables de présentations familiales de fragilité osseuse pouvant se révéler à la faveur d'un facteur favorisante comme une carence en calcium. Il faut insister sur l'intérêt d'identifier certains variants, parfois d'expression mineure, souvent récessifs, qui peuvent déterminer une fragilité osseuse durable pouvant nécessiter une prise en charge spécifique (d'après Kampe *et al.* [17]).

décrit la survenue de fractures multiples chez deux adolescentes atteintes de forme juvénile d'hypophosphatasie (mutation du gène *TNSALP*), les autres membres de la famille porteurs du trait étant asymptomatiques [19]. Il faut donc être prudent avec les fractures répétées survenant à l'adolescence, même s'il existe un contexte de déficit calcique. Le développement des techniques de génétique notamment par panels de gènes permet désormais de documenter assez aisément les facteurs constitutionnels potentiellement associés à une ostéoporose de l'adolescent. Cela peut faire discuter un traitement spécifique par inhibiteurs de la résorption osseuse (bisphosphonates notamment).

De même, les facteurs acquis, tels que les pathologies chroniques potentiellement responsables d'ostéoporose secondaire, doivent être pris en compte pour renforcer le suivi concernant le statut calcique et vitaminique de l'adolescent (PNDS ostéoporoses secondaires de l'enfant déjà cité). Certaines de ces pathologies peuvent à l'évidence réduire l'absorption calcique, comme c'est le cas par exemple de la mucoviscidose.

■ Conclusion

Le déficit calcique de l'adolescent est fréquent, souvent associé au déficit en vitamine D. Ses conséquences sur l'os sont variables, conduisant à l'ostéomalacie simple dans une période cruciale du développement et potentiellement à des fractures dans les cas sévères. Ce déficit doit être identifié et prévenu, parfois à l'occasion de manifestations peu spécifiques.

La prévention d'une carence calcique chez l'adolescent n'est pas aisée, du fait des modifications comportementales et alimentaires et de la compliance faible aux suppléments. La prévention de la carence en vitamine D est souvent plus facile à mettre en œuvre et pallie au moins partiellement le déficit d'apport calcique.

POINTS FORTS

- L'adolescence expose de manière multifactorielle à une carence d'apport calcique.
- La carence en calcium est fréquemment associée à une carence en vitamine D.
- L'adolescence expose à la survenue de fractures du fait d'une porosité de l'os cortical, favorisée par la carence en calcium et la réaction parathyroïdienne qui en découle.
- Des fractures répétées à l'adolescence doivent conduire à l'évaluation du statut calcique et éventuellement à la recherche d'une cause constitutionnelle.
- Le statut calcique de l'adolescent doit être évalué dans toutes les pathologies chroniques exposant aux fractures pathologiques.

Une démarche diagnostique doit être appliquée aux cas sévères ou d'évolution problématique, avec notamment l'identification de facteurs constitutionnels exposant à la fragilité osseuse, qui peuvent aggraver les conséquences d'une carence calcique. À l'inverse, le praticien devra savoir s'opposer à la pression de certains "lobbies" alimentaires qui peuvent exagérer l'importance de la carence en calcium chez l'enfant, comme cela a pu être évoqué de manière caricaturale dans un article du *Canard enchaîné* du 22 mai 2019 [20]. Dans tous les cas, une attitude raisonnée favorisant une alimentation équilibrée et l'activité physique est essentielle au développement squelettique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEAVER CM, GORDON CM, JANZ KF *et al.* The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*, 2016;27:1281-1386.
2. SEEMAN E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002; 359:1841-1850.
3. BELLISLE F, HEBEL P, SALMON-LEGAGNEUR A *et al.* Breakfast consumption in French children, adolescents, and adults: a nationally representative cross-sectional survey examined in the context of the international breakfast research initiative. *Nutrients*, 2018;10.
4. KALKWARF HJ, KHOURY JC, LANPHEAR BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr*, 2003;77:257-265.
5. CHEUK KY, WANG XF, WANG J *et al.* Sexual dimorphism in cortical and trabecular bone microstructure appears during puberty in Chinese children. *J Bone Miner Res*, 2018;33:1948-1955.
6. WINZENBERG T, SHAW K, FRYER J *et al.* Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2006;333:775.
7. WEAVER CM, PLAWECKI KL. Dietary calcium: adequacy of a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr*, 1994;59:1238S-1241S.
8. IGUACEL I, MIGUEL-BERGES ML, GOMEZ-BRUTON A *et al.* Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2019;77:1-18.
9. THACHER TD, FISCHER PR, PETTIFOR JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*, 2014;99:807-811.
10. GUEGUEN L, POINTILLART A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr*, 2000;19:119S-136S.

Revue générale

11. DIMITRI P, BISHOP N, WALSH JS *et al.* Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone*, 2012;50:457-466.
12. NEED AG, NORDIN BE. Misconceptions - vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium. *Bone*, 2008; 42:1021-1024.
13. VIETH R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011;25:681-691.
14. PRIEMEL M, VON DOMARUS C, KLATTE TO *et al.* Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*, 2010;25:305-312.
15. HOGLER W, MUNNS CF. Rickets and osteomalacia: a call for action to protect immigrants and ethnic risk groups. *Lancet Glob Health*, 2016;4:e229-e230.
16. MALLET E, GAUDELUS J, REINERT P *et al.* [Symptomatic rickets in adolescents]. *Arch Pediatr*, 2004;11:871-878.
17. FARR JN, KHOSLA S. Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11:513-521.
18. KAMPE AJ, MAKITIE RE, MAKITIE O. New genetic forms of childhood-onset primary osteoporosis. *Horm Res Paediatr*, 2015;84:361-369.
19. MOULIN P, VAYSSE F, BIETH E *et al.* Hypophosphatasia may lead to bone fragility: don't miss it. *Eur J Pediatr*, 2009;168:783-788.
20. On ne va pas en faire un fromage. *Le Canard enchaîné*, 22 mai 2019, p. 5.

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

Repères pratiques



C. DURETZ

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, LILLE.

Désinfection de la peau des atopiques : utile ou délétère ?

Le terme de microbiote ou microbiome correspond à l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique. Au niveau cutané, le microbiote représente 10^6 bactéries par cm^2 de peau et est composé de plus de 500 espèces différentes dont la représentation varie selon les sites cutanés et les individus, constituant ainsi une carte d'identité microbienne propre à chacun.

La peau du nourrisson est colonisée dès le plus jeune âge principalement par des staphylocoques et des streptocoques, des bactéries *Propionibacterium* et *Corynebacterium*, des *Proteobacteria* et des *Bacteroides*. Cette répartition contraste avec le microbiote de l'adulte où les *Proteobacteria* dominent. Les différences anatomiques et l'augmentation de la diversité du microbiote avec l'âge indiquent que le microbiome cutané chez le nourrisson est instable.

La composition et la stabilité du microbiote à l'âge adulte peuvent aussi être affectées. L'établissement d'un microbiote cutané sain joue un rôle central dans la prévention de la colonisation de la peau par des microbes potentiellement infectieux.

Dans la peau normale, le microbiote joue un rôle essentiel de compétition avec les bactéries pathogènes et de modulation cellulaire. Cette symbiose est un processus co-évolutif d'interactions bénéfiques entre le microbiote et la barrière cutanée où les bactéries commensales ont un rôle essentiel.

Dans la dermatite atopique (DA), l'altération de la fonction barrière et la dysbiose sont deux phénomènes qui s'aggravent mutuellement :

- l'altération de la barrière permet la pénétration d'antigènes bactériens dans la peau, déclenchant une réponse immunitaire Th2 excessive avec la production de cytokines qui altèrent la barrière cutanée ;
- les kératinocytes produisent moins de peptides antibactériens (qui ont pour rôle de bloquer les bactéries pathogènes), ce qui

contribue à la colonisation de pathogènes et à la dysbiose (déséquilibre du microbiote).

Cela conduit au cercle vicieux de la dermatite atopique [1]. Les recherches sur l'écosystème microbien dans l'eczéma ont mis en évidence des variations du microbiome cutané à l'occasion des poussées de DA et dans les formes sévères de la maladie [2], avec une perte majeure de diversité microbienne au profit d'une colonisation par le staphylocoque doré (**fig. 1**).

Le rôle délétère de *S. aureus*

Le rôle délétère de *S. aureus* dans la DA a été largement étudié. Une étude menée en 2017 dans la population de dermatite atopique pédiatrique a mis en évidence une corrélation nette

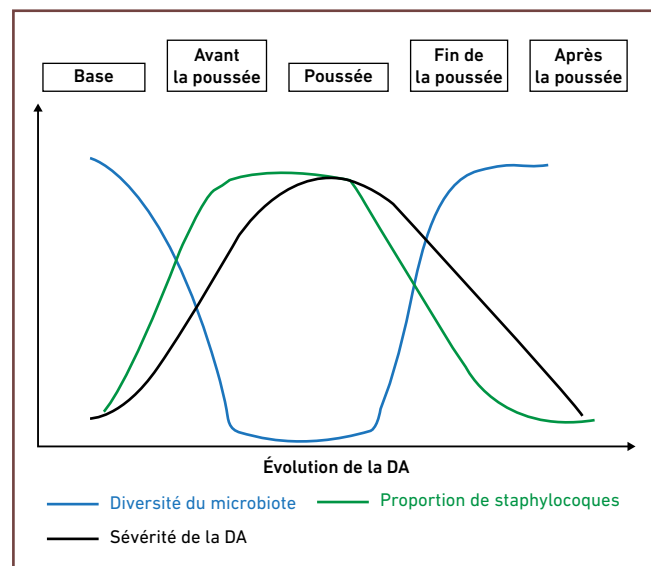


Fig. 1 : Variations du microbiote cutané au cours de la DA.

Repères pratiques

POINTS FORTS

- Les bactéries commensales ont un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de la barrière cutanée. La perte de la diversité du microbiote – dysbiose – est au cœur de nombreuses pathologies inflammatoires telles que la DA.
- La prolifération de *S. aureus* est corrélée à la sévérité de la DA.
- Il n'est pas justifié de désinfecter la peau atopique en l'absence de surinfection. L'efficacité thérapeutique repose sur une bonne hygiène, les dermocorticoïdes et l'utilisation large d'émollients.
- L'objectif n'est pas de détruire l'ensemble des microorganismes colonisant la peau, mais de préserver un microbiote de qualité.

entre l'abondance relative de *S. aureus* et la sévérité de la dermatite atopique, objectivée par le score de sévérité de la maladie (SCORAD). En revanche, la présence de *S. epidermidis* n'est pas corrélée à la sévérité. Les souches de staphylocoques au cours des poussées de dermatite atopique ont une spécificité, et il a été montré que plus la dermatite atopique est légère, plus *S. epidermidis* est abondant, tandis que plus la dermatite atopique est sévère, plus *S. aureus* est présent et clonal. Ainsi, les staphylocoques font partie de la flore cutanée, mais ne sont pas égaux à la surface de la peau des dermatites atopiques en termes de pathogénicité [3].

La responsabilité de *S. aureus* dans l'apparition des poussées de DA et dans la sévérité de la DA amène à s'interroger sur l'utilité d'une désinfection cutanée pour éliminer ce pathogène. Dès lors, quelle place accorder à un traitement antiseptique ou antibiotique ?

Nous distinguons deux situations : le traitement de lésions de DA surinfectées et la désinfection des lésions au moment des poussées en dehors de toute surinfection clinique.

● Surinfection

Les deux germes les plus souvent en cause en cas de surinfection sont *S. aureus* (70 %) et *S. pyogenes* (30 %), les deux pouvant être associés. Le diagnostic est clinique, avec la présence de croûtes mélicériques jaunes (fig. 2).



Fig. 2 : Impétiginisation d'une DA : noter les croûtes jaunes évocatrices d'une surinfection bactérienne.

Pour traiter la surinfection cutanée, les antibiotiques sont généralement efficaces et suffisants sous forme topique (acide fusidique ou mupirocine 2 x jour durant 5 jours), et une antibiothérapie orale est rarement utile et préconisée en cas de forme étendue (pristinamycine 2-3 g/24 h ou clindamycine 1,8 g/24 h, durant 7 jours). Il vaut mieux éviter une antibiothérapie topique prolongée pour éviter la survenue de résistances bactériennes. Le but de cette antibiothérapie est surtout de diminuer la charge bactérienne, l'éradication du portage de staphylocoque doré étant en pratique impossible. Il faut limiter l'utilisation d'autres antibiotiques contenant de la néomycine ou de la gentamicine, car ces molécules ne sont pas efficaces en monothérapie sur le staphylocoque doré et sont beaucoup plus sensibilisantes que l'acide fusidique.

Dans tous les cas, il est impératif de poursuivre les soins locaux par des anti-inflammatoires et des émollients [4].

● Poussée de DA, sans signe clinique de surinfection

Il n'y a pas de consensus établi. Les recommandations européennes proposent d'utiliser des antiseptiques, attitude rarement adoptée en pratique quotidienne en France.

Les Américains et les auteurs anglo-saxons proposent de désinfecter la peau des patients atteints de DA avec des bains d'eau de Javel diluée à 0,005 %, deux fois par semaine pendant 5 minutes (bleach therapy), l'eau de Javel permettant d'éliminer les staphylocoques, d'inhiber la formation de biofilm et de détruire le biofilm déjà constitué. La procédure est bien tolérée et il n'est pas mis en évidence de différence entre eau de Javel diluée et eau du robinet sur la fonction barrière et sur le pH cutané.

>>> La *bleach therapy* améliore-t-elle l'efficacité des dermocorticoïdes dans la DA ? Une étude randomisée, contre placebo, menée chez 24 enfants atteints de DA et 14 témoins, a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité clinique, ni de la charge bactérienne totale, ni de la charge staphylococcique au niveau des lésions chez les enfants ayant bénéficié de la *bleach therapy* et les autres. Cela suggère que l'ajout d'eau de Javel fortement diluée dans le bain n'est pas utile pour améliorer la DA et pour neutraliser la dysbiose [5].

>>> La *bleach therapy* fait-elle mieux que les bains à l'eau du robinet ? Une méta-analyse regroupant 4 études comparant la *bleach therapy* au placebo a montré une légère amélioration clinique mais non significative des bains, qu'ils comportent ou non de l'eau de Javel diluée. Cela témoigne de l'importance de l'hygiène, mais pas de l'eau de Javel diluée [6].

>>> La *bleach therapy* a-t-elle un intérêt pour prévenir les surinfections ? L'effet préventif sur les surinfections de diverses mesures (eau de Javel diluée, acide acétique dilué, etc.) a été évalué chez plus de 1 000 enfants atteints de DA et aucune différence significative n'a été retrouvée entre celles-ci [7].

Du nouveau dans la DA légère à modérée : un probiotique par voie orale

La flore saprophyte apparaît comme essentielle au développement harmonieux du système immunitaire et la diversité du microbiote est corrélée au bon niveau de santé des individus. Avec ces découvertes s'ouvrent de nouvelles voies conceptuelles et thérapeutiques dans la dermatite atopique.

>>> La première étude sur l'intérêt des probiotiques dans la DA est une étude finlandaise publiée en 2001 [8] qui a montré l'intérêt préventif des probiotiques administrés en fin de grossesse et lors des 6 premiers mois de vie sur la survenue d'une DA. Ces premiers résultats encourageants n'ont pas été confirmés par la suite par d'autres études mais il s'agissait d'études de faible effectif, non randomisées, avec des résultats difficilement comparables.

>>> En 2018, une étude espagnole monocentrique, contrôlée versus placebo, en double aveugle, a évalué l'intérêt de l'administration d'une association à parts égales de 3 différentes souches de probiotiques à la dose de 10^9 CFU par gélule (Probiolog Derma) sur les symptômes d'une population

pédiatrique atteinte d'une DA légère à modérée. Cette étude a mis en évidence une efficacité de la combinaison de probiotiques contenue dans Probiolog Derma en traitement adjuvant de la DA modérée de l'enfant en permettant une réduction du SCORAD, une diminution du recours aux dermocorticoïdes et une réduction significative de l'étendue et de l'intensité des lésions [9].

Dans l'avenir, on pourra sans doute cibler les facteurs de virulence ou procéder à une transplantation de flore commensale le plus tôt possible chez les enfants à risque de DA afin de prévenir la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZEEUWEN PJLM, KLEEREBEZEM M, TIMMERMAN HM *et al.* Microbiome and skin diseases. *Curr Open Allergy Clin Immunol*, 2013;13: 514-520.
2. KONG HH, OH J, DEMING C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Gen Res*, 2012;22:850-859.
3. BYRD AL, DEMING C, CASSIDY SKB *et al.* Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 2017;9:eal4651.
4. STEVENS DL, BISNO AL, CHAMBERS HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2014;59:147-159.
5. GONZALES-LOPEZ MA, HERNANDEZ JL, LACALLE M *et al.* Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:329-335.
6. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;119:435-440.
7. ASCH S, VORK DL, JOSEPH J *et al.* Comparison of bleach, acetic acid, and other topical anti-infective treatments in pediatric atopic dermatitis: A retrospective cohort study on antibiotic exposure. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:115-120.
8. KALLIOMAKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001;357:1076-1079.
9. NAVARRO-LOPEZ V, RAMIREZ-BOSCA A, RAMON-VIDAL D *et al.* Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *Jama Dermatol*, 2018;154:37-43.

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

I Analyse bibliographique

Un score pour différencier une méningite bactérienne d'une méningite aseptique aux urgences chez l'enfant

MINTEGI S, GARCIA S, MARTIN MJ *et al.* Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. *Pediatrics*, 2020;146: in press.

Depuis l'introduction des vaccins conjugués, les méningites virales sont les causes les plus communes de méningites. Les formes bactériennes, du fait de leur importante morbidité et mortalité, doivent être formellement éliminées lorsqu'un enfant se présente aux urgences pour une méningite. Aucune variable seule ne permet de distinguer une forme bactérienne d'une forme aseptique. Ainsi, il y a quelques années, le score de méningite bactérienne (BMS) a été établi selon le nombre d'éléments dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cependant, de véritables méningites bactériennes n'étaient pas diagnostiquées. Les auteurs de ce travail ont créé un nouveau score prenant en compte, en plus des éléments du LCR, les valeurs de la CRP et de la procalcitonine.

L'objectif primaire était de valider ce "score des méningites pour les urgences" (MSE) permettant de distinguer les formes bactériennes des formes aseptiques chez l'enfant présentant des éléments dans le LCR. L'objectif secondaire était de comparer ce nouveau score au score historique BMS.

Cette étude espagnole a inclus rétrospectivement, pour évaluer le score MSE, des enfants âgés de 29 jours à 14 ans ayant reçu le diagnostic de méningite dans 25 services d'urgences différents entre janvier 2011 et décembre 2016. Les enfants devaient tous avoir le bilan requis pour la réalisation du score. Les critères d'exclusion étaient les enfants hospitalisés en réanimation, ceux présentant un purpura et ceux ayant reçu des antibiotiques dans les 72 h ayant précédé la ponction lombaire. Dans une 2^e phase prospective, entre 2017 et 2018, des patients présentant les mêmes caractéristiques ont été inclus pour la validation du test.

Pendant la période étudiée, 1 009 enfants avec le diagnostic de méningite ont été inclus (917 méningites aseptiques et 92 méningites bactériennes). Les méningites bactériennes étaient principalement dues à *Neisseria meningitidis* (41,3 %), *Streptococcus pneumoniae* (38,5 %), un streptocoque du groupe B (5,5 %), *Streptococcus pyogenes* (4,3 %), *Enterococcus faecalis* (2,2 %) et *Haemophilus influenzae* (2,2 %). Sur les patients inclus, 819 l'avaient été pour l'évaluation du test et 190 pour la validation. Les caractéristiques des patients dans ces 2 groupes étaient identiques avec un âge moyen de 48 mois et une CRP moyenne de 8 mg/L au moment de la prise en charge. En analyse multivariée par régression logistique, des seuils prédictifs d'une méningite bactérienne ont été définis dans la cohorte rétrospective. Parmi ceux-ci, on

retrouvait une procalcitonine > 1,2 ng/mL, une CRP > 40 mg/L, des polynucléaires neutrophiles dans le LCR > 1 000/mm³ et une protéinorachie > 80 ng/dL.

À partir de ces données, les auteurs ont développé le score MSE en attribuant 3 points pour la procalcitonine, 2 points pour la protéinorachie, 1 point pour la CRP et 1 point pour les neutrophiles dans le LCR. Ils ont ainsi établi qu'un MSE ≥ 1 prédisait une méningite bactérienne avec une sensibilité de 100 % (IC 95 % : 95-100), une spécificité de 83,2 % (IC 95 % : 80,6-85,5) et une valeur prédictive négative de 100 % (IC 95 % : 99,4-100). En comparant la performance du MSE au score historique BMS, 2 méningites bactériennes supplémentaires étaient identifiées.

Dans ce travail, les auteurs ont établi pour les services d'urgences un score MSE à partir de données biologiques dont le but est de différencier les méningites aseptiques des méningites bactériennes chez les enfants âgés de 29 jours à 14 ans. Ils préconisent ainsi l'administration rapide d'antibiotiques chez les enfants ayant un MSE ≥ 1 et une attitude plus conservatrice dans les autres cas chez des enfants avec un état général conservé, sans purpura et n'ayant pas reçu d'antibiotiques dans les 72 h précédentes. D'autres études sont nécessaires pour valider ce score, notamment dans d'autres pays où les germes bactériens en cause sont possiblement différents.

Un nouveau traitement préventif contre le VRS pour les enfants prématurés

GRIFFIN P, YUAN Y, TAKAS T *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*, 2020;383:415-425.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est une cause fréquente d'infection respiratoire et d'hospitalisation chez le nourrisson et le jeune enfant. Ces infections peuvent être sévères, particulièrement chez les enfants avec une maladie cardiaque et/ou respiratoire chronique et chez les prématurés. Actuellement, il existe une vaccination prophylactique avec des IgG spécifiques (palivizumab) administrée en 5 injections mensuelles chez des enfants à haut risque de séquelles respiratoires liées au VRS, elle concerne uniquement 2 % des naissances aux États-Unis. Il n'existe actuellement pas de prophylaxie recommandée pour les enfants en bonne santé.

Le nirsevimab est un anticorps monoclonal humain recombinant se liant sur un épitope hautement conservé d'une protéine de fusion du VRS. L'avantage de ce traitement est lié à sa demi-vie, ne nécessitant qu'une seule injection pour couvrir la période épidémique. Dans ce travail, les auteurs ont évalué

l'efficacité et la tolérance du nirsevimab en prophylaxie chez des enfants prématurés en bonne santé.

Entre novembre 2016 et décembre 2017, dans 23 pays différents, des enfants nés prématurément entre 29 semaines d'aménorrhée (SA) et 34 SA + 6 jours étant en bonne santé et ayant moins d'un an au moment de la saison du VRS ont été inclus. Les enfants qui avaient une infection aiguë au moment de la randomisation ou qui recevaient déjà du palivizumab ont été exclus. Les enfants étaient randomisés pour recevoir soit une injection intramusculaire de nirsevimab, soit un placebo 2 mois avant l'épidémie saisonnière du VRS. Dans les 150 jours suivant l'injection, les familles étaient appelées tous les 15 jours et les enfants étaient examinés aux 8^e, 31^e, 91^e, 151^e et 361^e jours après l'injection afin de rechercher une infection respiratoire et d'éventuels effets secondaires.

L'objectif primaire était de déterminer le nombre d'infection à VRS dans les 150 jours suivant l'injection du traitement, l'objectif secondaire était de déterminer le nombre d'hospitalisations dues au VRS pendant cette même période.

Au total, 1 453 enfants ont pu être randomisés, 969 dans le groupe nirsevimab et 484 dans le groupe placebo. Une infection respiratoire au VRS est survenue chez 2,6 % des enfants du groupe nirsevimab *versus* 9,5 % dans le groupe placebo, soit une incidence diminuée de 70,1 % (IC 95 % : 52,3 à 81,2 ; $p < 0,001$). Le taux d'hospitalisation était de 0,8 % dans le groupe nirsevimab *versus* 4,1 % dans l'autre groupe soit une diminution d'incidence de 78,4 % (IC 95 % : 51,9 à 90,3 ; $p < 0,001$). Ainsi, dans les 150 jours suivant l'administration du traitement, les enfants recevant le nirsevimab avaient

un risque plus faible d'avoir une infection respiratoire liée au VRS par rapport à ceux recevant le placebo (HR : 0,26 ; IC 95 % : 0,16-0,43). Parmi les enfants qui avaient une infection respiratoire au VRS, 16 % avaient besoin d'une oxygénothérapie dans le groupe nirsevimab *versus* 32,6 % dans le groupe placebo. Des effets indésirables sérieux étaient rapportés chez 11,2 % des enfants recevant le traitement et chez 16,9 % de ceux ayant reçu le placebo. Aucune réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité n'était observée. Concernant la pharmacocinétique, au 151^e jour après l'injection du traitement, les taux sériques de nirsevimab étaient dans la concentration cible efficace.

Ce travail a mis en évidence, chez des anciens prématurés ayant moins d'un an au moment de l'épidémie de VRS, qu'une injection immunoprophylactique intramusculaire unique anti-VRS (nirsevimab) était associée à une diminution significative des taux d'infections respiratoires et des taux d'hospitalisation liées au virus. Ce traitement n'entraînait pas d'effet secondaire grave spécifique ni d'hypersensibilité.



J. LEMALE

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

Nimenrix®

Vaccin méningococcique conjugué
des groupes A, C, W₁₃₅ et Y

Nimenrix® est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y¹

Nimenrix® doit être utilisé selon les recommandations officielles¹

UNE PROTECTION
CONTRE
4 SÉROGROUPES
DE *NEISSERIA*
*MENINGITIDIS*¹

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle la liste des personnes qui relèvent d'une vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A, C, Y, W₁₃₅²

Population recommandée remboursable à 65 % par la sécurité sociale, à partir de 12 mois :

❖ Les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
- celles qui sont porteuses d'un déficit en properdine ;
- ou celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

❖ Pour cette population, le HCSP recommande qu'une vaccination de rappel tétravalente ACYW conjuguée soit effectuée tous les 5 ans.*³

Population recommandée non remboursable :

❖ Les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;

❖ Les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W₁₃₅ :

- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y, ou W₁₃₅ (la vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index) ;
- ou se rendant dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W₁₃₅, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.

❖ **La vaccination est obligatoire** pour l'obtention des visas pour le pèlerinage en Arabie Saoudite⁴ (pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah)). La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.

* Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin conjugué monovalent C ou avec un vaccin conjugué tétravalent ACYW.⁵

Liste I

Collect.

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



1. Résumé des Caractéristiques du Produit NIMENRIX®.
2. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique, relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W₁₃₅ NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. 12 juillet 2012.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. 9 décembre 2016.
4. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018. BEH Hors-Série du 25 mai 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEHBulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>. Consulté en mars 2019.
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019.

