

COVID-19 CHEZ L'ENFANT

Robert Cohen

Après plusieurs mois d'une pandémie qui a, dans le monde entier, bouleversé les modes de vie, il existe encore de nombreuses inconnues et incertitudes sur le SARS-CoV-2 et la maladie (la COVID-19) qu'il provoque. [1] Cependant, il n'existe aucune situation dans le passé, où l'on a pu acquérir autant de données en si peu de temps sur un virus et sur une maladie.

Epidémiologie [2,3]

Cette maladie touche essentiellement les adultes, les formes les plus graves et les décès survenant quasi-exclusivement chez des sujets âgés ou présentant des comorbidités. Les enfants sont relativement épargnés : en effet, dans l'ensemble des pays dans lesquels des statistiques fiables sont disponibles, la mortalité des enfants est 5.000 à 10.000 fois inférieure à celle de l'adulte, les formes graves 500 à 1000 fois moins fréquentes et les hospitalisations réduites d'un facteur 100. Si on a peu de données fiables sur le nombre de patients peu sévères ou asymptomatiques rendant difficile l'évaluation de la pyramide du SARS-CoV-2, on sait cependant que même les formes pauci-symptomatiques sont moins fréquentes chez l'enfant ; de plus, lorsqu'une PCR est demandée devant des symptômes évocateurs ou lors d'enquêtes autour d'un cas prouvé, les PCR chez les enfants sont 2 à 5 fois moins souvent positives que chez l'adulte. Enfin, indiscutablement et contrairement aux informations tronquées de Santé Publique France, les *enfants sont moins contagieux que les adultes*.

Physiopathologie [4,5]

Les cellules du rhino et de l'oropharynx (notamment les cellules ciliées) jouent un rôle essentiel dans l'infection initiale par le coronavirus SARS-CoV-2. C'est le site de réplication primaire de ces virus, l'endroit où ils se multiplient le plus activement. Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme ACE2 comme porte d'entrée dans les cellules, qui se comporte comme un récepteur pour ce virus. Pour pénétrer dans les cellules, la protéine S (spicule), présente à la surface du virus, se fixe à ACE2, puis le virus a besoin d'enzymes intracellulaires pour développer son cycle viral dans les cellules.

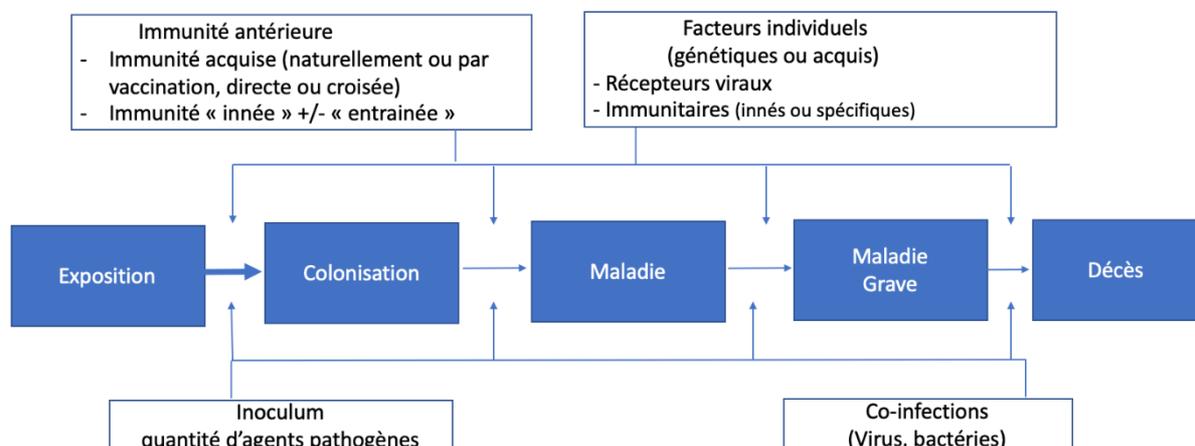
L'expression du gène ACE2 est de plus en plus faible depuis les régions pulmonaires hautes vers les régions pulmonaires basses.

Le plus souvent, les défenses immunitaires innées ou acquises permettent de les stopper là : la plupart des sujets infectés par le SARS-CoV-2 n'ont que des symptômes ORL. Dans le cas contraire, ils peuvent diffuser dans les poumons, dans le sang et vers d'autres organes dont les cellules expriment les récepteurs aux virus (le cœur, les reins et les vaisseaux sanguins du corps entier, y compris du cerveau). La COVID-19 est encore mal connue, mais sa sévérité chez l'adulte comme chez l'enfant provient essentiellement de réponses immunitaires inappropriées et/ou inadéquates. Ceci est vrai pour la pneumopathie grave de l'adulte, ainsi que pour les syndromes de Kawasaki « atypiques ». En effet, deux à quatre semaines après le pic épidémique, depuis mi-avril, ont été rapportés des grands tableaux cliniques inflammatoires évoquant des syndromes de Kawasaki atypiques, des myocardites, des formes abdominales. [4,5]. Ces formes sont regroupées maintenant sous le nom de PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystemic syndrome). L'apparition de ces pathologies, indiscutablement liées à l'épidémie de COVID-19, a beaucoup inquiété les médias et la population mais le nombre de patients touchés reste très limité (incidence de l'ordre de 1/100.000) ainsi que les risques de décès ou de séquelles. Il est également possible que d'autres maladies à participation immunitaire, induites par le Sars-CoV-2, émergent dans les prochains mois ou années, mais leur nombre restera probablement minime.

Pourquoi les enfants sont-ils moins touchés par la COVID-19 ?

Du contact avec un Sars-CoV-2 à une maladie grave, voire le décès, plusieurs étapes se succèdent (Figure 1).

Figure 1 : Facteurs pouvant favoriser ou inhiber la transmissibilité, la contagiosité ou la gravité des virus respiratoires



Les particularités physiologiques de l'enfant peuvent, pour chaque étape de l'infection, être différentes de celles de l'adulte.

La première, qu'une étude récente semble confirmer, est que les principaux récepteurs aux coronavirus (ACE2) des enfants pourraient être moins exprimés que ceux des adultes dans les cellules ciliées rhino et oro-pharyngées, limitant ainsi l'infection due aux Sars-CoV-2. [6]

La seconde concerne l'élimination des virus par l'immunité innée. Les enfants, du fait de l'entraînement de cette immunité innée par les infections virales et bactériennes successives de la petite enfance, ont possiblement une immunité « entraînée » plus efficace que celle des adultes. Cette immunité « entraînée » est aussi peut être favorisée par les vaccins vivants comme le BCG, d'où les études qui ont débuté ces derniers mois. [7]

La troisième est une immunité spécifique croisée avec les autres coronavirus, 4 espèces colonisant fréquemment les muqueuses respiratoires de l'enfant, ce qu'une étude récente vient de confirmer [8].

Enfin l'infection due au SARS-CoV-2 n'est pas la première maladie infectieuse respiratoire plus grave chez l'adulte que chez l'enfant (légiionellose, VRS, grippe, rougeole, varicelle), traduisant le plus souvent une réponse immunitaire exagérée : les processus immunitaires (possiblement différents chez l'enfant) sont impliqués de façon majeure dans la genèse des lésions induites par ce virus.

Manifestations cliniques du COVID-19 en pédiatrie (Hors PIMS) [1,2,3]

Les tableaux cliniques observés chez l'enfant sont loin d'être spécifiques et comportent en association variable outre la rhinorrhée, de la toux, de la fièvre, une dysphagie (ces 3 signes qui sont les plus fréquents, sont présents chacun, moins d'une fois sur deux) mais parfois aussi des signes digestifs (diarrhées et/ou vomissements), des éruptions cutanées le plus souvent non spécifiques et des troubles neurologiques à type d'irritabilité. Certains signes, marqueurs du SARS-CoV-2 chez l'adulte, comme une pneumopathie avec un aspect scanographique typique, une anosmie-agueusie ou une acrocyanose, sont plus rares, en particulier avant 10 ans. Très peu de jeunes patients ont besoin d'une oxygénothérapie et encore moins d'une réanimation et s'ils peuvent présenter des images de pneumopathie au scanner, c'est en général avec un caractère de moindre gravité.

Le diagnostic de COVID-19 chez l'enfant repose donc essentiellement sur l'anamnèse (symptômes cliniques compatibles associés à un contact avec un sujet dont le diagnostic est certain), la PCR spécifique du Sars-CoV-2 dans le rhinopharynx préférentiellement mais pas exclusivement et la sérologie au décours. [9] Cependant au décours du premier pic épidémique, la majorité des PCR positives chez l'enfant le sont chez enfants ayant été infectés plusieurs semaines avant, qui ont guéri et qui ont déjà des anticorps (sérologie positive). Ces patients ne sont très probablement plus contagieux.

Les syndromes de Kawasaki atypiques et PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystemic syndrome) [10,11]

Depuis mi-avril 2020, plusieurs cas de syndromes inflammatoires majeurs, post-infectieux, ont été rapportés, présentant des myocardites, des syndromes de Kawasaki atypiques, des formes abdominales sévères et des fièvres prolongées, en Angleterre, en Italie, puis en France.

Ils ne sont pas le témoin d'une nouvelle flambée épidémique mais entrent dans le cadre de syndromes post-infectieux, car ils surviennent à distance d'une infection par le Sars-COV-2, chez des enfants ayant présenté ou non des symptômes de COVID-19. Ils sont la traduction d'une réponse immuno-inflammatoire majorée et inadaptée. Certaines ethnies, principalement d'origine Afro-Caribéenne, semblent nettement plus concernées, en tous cas pour les formes les plus graves. Une PCR négative dans ces situations post-infectieuses ne permet pas d'éliminer l'infection à Sars-CoV-2. En plus d'un lien épidémiologique, une sérologie s'avère donc nécessaire pour établir une relation entre ces deux événements.

Les études épidémiologiques, génétiques, cliniques et physiopathologiques en cours pourraient apporter des données intéressantes concernant l'émergence de ces pathologies et préciser l'éventualité d'un rôle des facteurs ethniques et génétiques.

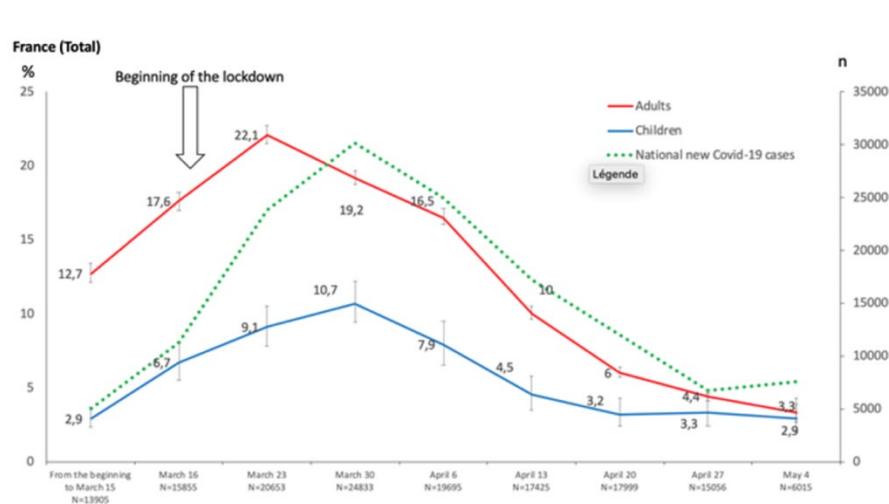
Portage et contagiosité chez les enfants [12,13,14,15,16,17]

Contrairement à ce qui est observé en présence de nombreux virus respiratoires comme la grippe ou le VRS, les enfants se sont révélés moins souvent porteurs du Sars-Cov-2 que l'adulte et les données disponibles sur la contagiosité des plus jeunes lèvent de nombreuses inquiétudes. En effet :

- 1) Les pourcentages de PCR positives chez l'enfant quand la maladie est suspectée (symptômes cliniques et ou contact avec un sujet Sars-CoV-2 positif) sont dans toutes

les études et dans tous les pays 2 à 6 fois inférieurs à ceux de l'adulte. Ils varient aussi en fonction de l'intensité de l'épidémie (Figure 2).

Figure 2 : Comparaison du taux de prélèvements positifs en fonction de l'âge (données GPIIP & ACTIV)



- 2) Quand les PCR sont positives, plusieurs études montrent que la charge virale peut être aussi importante que chez l'adulte. Cette donnée a provoqué quelques réactions anxieuses, émanant de personnes ignorantes des maladies infectieuses pédiatriques.
- 3) Plusieurs études ont également montré, ce qui est beaucoup plus intéressant, que les enfants sont beaucoup moins contaminants entre eux et pour les adultes les entourant.
- 4) Enfin, à ce jour, la part des enfants à l'origine des clusters décrits et publiés dans le monde est minimale.

En conclusion, les enfants sont à la fois moins fréquemment symptomatiques, s'infectent moins souvent et sont moins contagieux que les adultes. La transmission directe entre enfants ou d'enfant à adulte est estimée comme faible et dans la grande majorité des cas, les enfants contaminés l'ont été par un adulte de leur entourage. En revanche, le risque de transmission indirecte via les mains et les objets est probablement plus importante.

Ouverture des écoles [13]

Après ces 5 mois de crise sanitaire, personne ne peut prédire aujourd'hui l'évolution à long terme de cette pandémie, mais le faible pourcentage de la population ayant une sérologie positive permet d'envisager, en l'absence de traitements ou de vaccins, la persistance de la circulation du virus pendant plusieurs années.

A moins que l'on puisse imaginer un monde sans école, il est donc nécessaire de ré-ouvrir les établissements scolaires en prenant en compte la présence du SARS-CoV-2 et du risque qu'il induit.

Le danger éventuel de la réouverture des écoles ne réside pas dans le risque de contagiosité des enfants mais dans celui de la propagation du virus par les adultes qui les entourent (enseignants, autres personnels de la petite enfance, parents). Il est donc impératif que ceux-ci appliquent les mesures de distanciation et d'hygiène recommandées.

Pour les enfants, du fait de leur moindre contagiosité, la distanciation à l'intérieur de la classe et pendant les récréations peut être moins rigoureuse. Par contre, il faut renforcer l'hygiène des mains, mesure souvent défailante dans nos écoles, renforcer l'hygiène des objets et des surfaces et éviter que les différentes classes ne se rassemblent à la cantine, lors des récréations, à l'arrivée et à la sortie des écoles. Le port du masque par les élèves, dans les écoles maternelles et élémentaires, nous paraît inutile et probablement contre-productif pour des enfants sans pathologie grave sous-jacente. Enfin, les mesures d'hygiène et de distanciation simples peuvent être enseignées aux enfants à condition de les rendre ludiques, non anxiogènes et non contraignantes.

Tous ces conseils de prévention s'appliquent aux enfants de moins de 12 ans et ne peuvent être extrapolés aux adolescents, qui doivent appliquer les mêmes gestes barrières que les adultes.

Références

- 1) Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):355-368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.PMID: 32310621
- 2) Dong Y, MoX, Hu Y et al , Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145: e20200702.
<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.1.full.pdf>
- 3) Liu W, Zang Q, Chen J et al : Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *New England J Med*, 2020
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2003717?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

- 4) Hou YJ. *Cell*. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042
- 5) Sungnak W *Nat Med*.doi:10.1038/s41591-020-0868-6
- 6) Bunyavanich S, Do h, Vicencio A Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults . *JAMA* 2020
- 7) Netea M, Domínguez-Andrés J, Barreiro L et al. *Nature Review in Immunology* <https://doi.org/10.1038/41577-020-0285-6>
- 8) Grifoni A et coll. : *Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals*. *Cell* 2020 : doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

- 9) Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020 May 6. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- 10) Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. *Lancet* May 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- 11) 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; may 13. 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- 12) Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARS-CoV-2 infections. *SSRN Journal* 2020.
- 13) Munro A, Faust S. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child*. 2020 May 5: archdischild -2020-319474. doi: 10.1136/archdischild-2020-319474.
- 14) Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020:NEJMoa2006100.
- 15) Danis K, Epaulard O, Bénét T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa424. [Epub ahead of print: 11 Apr 2020].
- 16) National Centre for Immunisation and Surveillance COVID-19 in schools – the experience in NSW, 2020. Available: http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf [Accessed 1 May 2020].
- 17) The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Children and COVID-19, 2020. Available: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19>