

Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): manifestations cliniques et diagnostic chez les enfants.

O. Benrabah

CHU HUSSEIN DEY

RÉSUMÉ

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). L'incidence de la COVID-19 est moins élevée chez les enfants et augmente avec l'âge. La transmission de la COVID-19 d'un adulte vers un autre adulte ou vers un enfant semble être plus fréquente que la transmission d'un enfant à un adulte. La contribution des enfants dans la transmission du virus semble être limitée. Les tableaux cliniques observés chez l'enfant sont loin d'être spécifiques et le diagnostic de Covid-19 chez l'enfant repose donc essentiellement sur l'anamnèse (symptômes cliniques compatibles associés à une notion de contagion avec un sujet dont le diagnostic est certain) Des cas de syndrome inflammatoire multisystémique similaire au syndrome de Kawasaki ayant été rapportés. 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.

SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The incidence of COVID-19 is lower in children and increases with age. Transmission of COVID-19 from one adult to another adult or to a child appears to be more common than transmission from a child to an adult. The contribution of children in the transmission of the virus appears to be limited. The clinical pictures observed in children are far from being specific and the diagnosis of Covid-19 in children is therefore essentially based on the anamnesis (compatible clinical symptoms associated with a notion of contagion with a subject whose diagnosis is certain) Cases of multisystem inflammatory syndrome similar to Kawasaki syndrome have been reported. Covid-19 is still poorly understood, but its severity in adults and children is mainly due to inappropriate and / or inadequate immune responses.

INTRODUCTION

Fin 2019, un nouveau coronavirus a été identifié comme la cause d'un cluster de cas de pneumonie à Wuhan, une ville de la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, entraînant une épidémie dans toute la Chine, suivie d'un nombre croissant de cas dans d'autres pays du monde. En février 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a désigné la maladie COVID-19, qui signifie coronavirus maladie 2019⁽¹⁾. Le virus qui cause le COVID-19 est appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). L'OMS a déclaré le COVID-19 pandémie le 11 mars 2020⁽¹⁾. Au fur et à mesure que la pandémie à COVID-19 se développait dans les différentes régions du monde, il était constaté que les enfants ne constituaient qu'une faible proportion (~2 %) des patients infectés⁽²⁾.

Quelles sont les spécificités pédiatriques de la pandémie covid-19 ?

À ce stade, il n'y a que très peu de données pédiatriques disponibles. Les enfants sont clairement sous-représentés en termes de fréquence, les patients < 20 ans ne représentant que 1 à 2 % des cas documentés en Italie et en Chine^(2,3). Ceci pourrait être dû à une probabilité moindre d'infection, mais aussi à une plus haute proportion de cas asymptomatiques, pauci-symptomatiques ou avec des présentations cliniques atypiques. La sous-représentation des enfants dans la maladie COVID-19 va de pair avec les données disponibles non seulement pour le SARS-CoV-1^(4,5) mais aussi pour les coronavirus humains (HCoV) circulant.

La majorité des données cliniques^(2,5) suggèrent que les enfants infectés par SARS-CoV-2 présentent une clinique significativement moins sévère que les adultes (0 vs 23 % ; p<0,0001).

Les données épidémiologiques chinoises et italiennes portant sur des milliers de cas n'ont rapporté initialement que très peu d'admissions aux soins intensifs et aucun décès^(2,3,6,7). Depuis lors, de rares cas supplémentaires de décès pédiatriques ont été rapportés, à priori sans comorbidités associées. L'âge médian des cas pédiatriques varie entre 3 ans (écart type 2-9) et 10 ans (écart type 4,5-15,5)^(7,8).

Parmi les enfants infectés, le jeune âge a été décrit comme un facteur de risque de sévérité⁽⁹⁾. D'après une étude chinoise récemment publiée, les enfants présentent significativement moins de fièvre (36 vs 86 %), de toux (19 vs 62 %) et de pneumonie (53 vs 95 %) comparés aux adultes.

Quelles sont les particularités de transmission du sars-cov-2 dans la population pédiatrique ?

Contrairement à ce qui est observé en présence de nombreux virus respiratoires comme la grippe ou le VRS (virus respiratoire syncytial), 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⁽⁹⁾.

Il a été clairement démontré en Chine que les enfants s'infectaient dans 75 à 90 % des cas dans un contexte de cluster familial⁽⁷⁾. De manière surprenante, il a été démontré que dans la majorité des clusters familiaux, c'étaient les parents qui infectaient leurs enfants et non le contraire, suggérant que, contrairement aux autres virus respiratoires, les enfants ne sont pas le moteur de l'épidémie⁽⁷⁾. Ceci-pourrait aussi être partiellement lié à la fermeture précoce des établissements scolaires.

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 anxiogènes, émanant de personnes ignorantes des maladies infectieuses pédiatriques.

Plusieurs études ont également montré – ce qui est beaucoup plus intéressant – que les enfants sont beaucoup moins contaminés entre eux et pour les adultes les entourant.

Enfin, à ce jour, la part des enfants à l'origine des clusters décrits et publiés dans le monde est minimale⁽¹⁰⁾.

Pourquoi les enfants sont-ils moins contaminés que les adultes ?

Parmi les hypothèses qui sont avancées :

- Il est possible que la réponse immunitaire des enfants soit différente, parce qu'ils sont globalement plus exposés aux infections virales, ce qui leur permettrait de mieux se défendre face à un nouveau virus.

- La vaccination très régulière (contre d'autres maladies) pourrait aussi mieux les protéger en stimulant le système immunitaire.

À ces deux hypothèses, on peut rajouter que les enfants n'ont pas les mêmes récepteurs sur les cellules que les adultes - qu'ils en aient moins ou plus ou qu'ils soient différents... et le virus aurait moins de prises.

Quelles sont les manifestations cliniques ?

Les symptômes du COVID-19 sont similaires chez les enfants et les adultes, mais la fréquence des symptômes varie⁽¹¹⁾. Le COVID-19 semble être plus doux chez les enfants que chez les adultes et leurs symptômes peuvent ne pas être reconnus avant le diagnostic, mais des cas graves ont été rapportés⁽¹³⁾.

Bien que les signes cliniques chez les enfants atteints de COVID-19 soient variés, la fièvre et la toux sont les symptômes les plus fréquemment rapportés^(12,14). Des manifestations cliniques similaires, accompagnées de fatigue et de symptômes oculaires (par exemple, écoulement conjonctival), ont été rapportées dans des séries de cas plus petites^(14,15).



Les symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir sans symptômes respiratoires^(13,16), la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales sont les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés chez les enfants^(11,16).

Un nouveau concept ? Le Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS)

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⁽¹⁷⁾. 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 un lien entre ces deux événements⁽¹⁸⁾.

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.

Pourquoi le COVID-19 chez l'enfant semble être moins fréquent et moins grave ?

Une possibilité est que les enfants ont une réponse immunitaire au virus moins intense que les adultes; On pense que le syndrome de libération de cytokines joue un rôle important dans la pathogenèse des infections sévères à COVID-19⁽¹⁹⁾. D'autres possibilités comprennent l'interférence virale dans les voies respiratoires des jeunes enfants, qui peut entraîner une diminution de la charge virale du SRAS-CoV-2; l'expression différente du récepteur de l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine (le récepteur du SRAS-CoV-2) dans les voies respiratoires des enfants et des adultes⁽²⁰⁾; et des vaisseaux sanguins relativement plus sains chez les enfants que chez les adultes⁽²¹⁾.

Quelles sont les anomalies biologiques des enfants atteints de COVID-19?

Les signes biologiques sont variables. Dans une revue systématique des cas confirmés de COVID-19 chez les enfants de moins de 18 ans⁽¹⁴⁾:

- La formule numération sanguine était normale chez la plupart des enfants; 17 % avaient une leucopénie et 13 % avaient une neutropénie ou une lymphocytopénie; une neutropénie sévère a été décrite⁽²²⁾
- Environ un tiers avait une protéine C-réactive élevée (CRP définie comme > 5 mg / L dans la plupart des études) ou une augmentation de la procalcitonine (définie comme > 0,5 ng / ml)
- Des marqueurs inflammatoires élevés et une lymphocytopénie peuvent indiquer un syndrome inflammatoire multi systémique chez les enfants (PIMS)
- Les enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) peuvent être élevés
- Dans une série de 157 enfants atteints de COVID-19, une augmentation de lactate déshydrogénase (LDH) était une autre anomalie biologique courante⁽²³⁾.
- Un dysfonctionnement rénal peut survenir chez les enfants gravement malades; dans une série de 52 enfants admis en Chine atteints de COVID-19, (46%) avaient une créatinine sérique élevée⁽²⁴⁾.

Quels sont les critères actuels de dépistage pour covid-19 chez l'enfant ?

Une analyse de laboratoire, sous forme de recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR dans un frottis naso-pharyngé essentiellement est recommandée chez les enfants répondant aux critères de suspicion ci-dessus ou lors du développement des symptômes précités au cours d'une hospitalisation pour un autre motif. Les critères de dépistage actuels englobent également les patients hospitalisés avec pneumonie bilatérale ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'étiologie indéterminée^(25,26), le dépistage est également recommandé pour les groupes à risque, ainsi, tout enfant immunodéprimé, présentant avec une maladie cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, métabolique et neurologique chronique avec répercussion sur la fonction cardiaque et pulmonaire sont considérés comme à risque. Le taux d'enfants infectés bien que pauci-symptomatique voire asymptomatiques, est jusqu'à 30 % dans la littérature chinoise^(25,5).

Quelles sont les options thérapeutiques en cas d'enfants diagnostiqués avec covid-19 ?

Depuis le début de la pandémie en décembre 2019, le traitement des formes pédiatriques de l'infection à COVID-19 est essentiellement symptomatique.

Dans les formes graves, le traitement est basé sur les retours d'expérience obtenus chez les adultes⁽²⁶⁾: sédation, support ventilatoire, soutien hémodynamique, gestion des abords veineux, apports nutritionnels, antibiothérapie (pour traiter le risque de surinfections), troubles de la coagulation, nursing... Aucun médicament pédiatrique spécifique, ni vaccin, n'existent à ce jour, comme c'était le cas lors des deux pandémies de coronavirus émergents en 2003 (SARS-CoV-1) et en 2012 (MERS-CoV)⁽²⁷⁾.

En février 2020, sur la base des prises en charge des infections dû au SRAS et au MERS, l'efficacité et la sécurité d'un traitement antiviral par interféron ont été discutées, recommandé par les uns, et encore à confirmer chez l'enfant pour d'autres, en spray utilisé dans la bouche et le nez, l'IFN- α 2b recombinant humain semble pouvoir atténuer et raccourcir les symptômes d'une infection associée (pseudomonas) de l'arbre respiratoire^(28,29).

Le traitement doit aussi tenir compte du terrain et des facteurs de risque identifiés chez l'enfant: diabète, asthme, pathologies respiratoires pré-existantes, déficit immunitaire... Comme chez l'adulte, le risque d'une surinfection bactérienne (ex: pneumonie à mycoplasme, pneumocoque) ou une co-infection par un autre virus (grippe A, grippe B, RSV, virus EB) doivent être pris en considération, surtout chez un enfant immunodéprimé.

L'accompagnement psychologique de l'enfant et de sa famille est essentiel.

INFECTION MÈRE-ENFANT

Contrairement à SARS-CoV-1, MERS et H1N1, il ne semble pas que les femmes enceintes soient à risque augmenté d'infection sévère à SARS-CoV-2. Cependant, comme lors de toute infection respiratoire – surtout touchant les voies respiratoires inférieures – les femmes enceintes infectées sont à risque augmenté d'accouchement prématuré et de retard de croissance.

À ce stade, aucune transmission verticale du SARS-CoV-2 n'a été formellement démontrée^(30,31).

Cependant, une publication récente a montré la présence d'IgM dans le sang d'un nouveau-né de mère avec une infection à SARS-CoV-2 quelques heures après la naissance, suggérant indirectement une transmission verticale, les IgM ne passant en principe pas le placenta⁽³²⁾.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Director- General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020)01
2. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:129–42
3. Livingston E, Bucher K. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA doi:10.1001/jama.2020.4344.
4. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, Parashar UD. 2007. Severe acute respiratory syndrome in children. Pediatr Infect Dis J 26:68-74.
5. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, Li XL, Chen CX, Lu COVID-19, Liu ZS, Lu W, Chen CB, Jiao R, Zhang AM, Wang JT, Ding XW, Zeng YG, Cheng LP, Huang QF, Wu J, Luo XC, Wang ZJ, Zhong YY, Bai Y, Wu XY, Jin RM. 2020. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci doi:10.1007/s11596020-2172-6.
6. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, Chen L, Liang L, Zhou J, You L, Wu P, Zhang B, Lu Y, Xia L, Huang L, Yang Y, Liu F, Semple MG, Cowling BJ, Lan K, Sun Z, Yu H, Liu Y. 2020. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med doi:10.1056/NEJMc2003717.

7. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK, Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study T. 2020. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* doi:10.1056/NEJM2005073
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. 2020. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* doi:10.1542/peds.2020-0702.
9. ZHU Y, BLOXHAM CJ, HULME KD et al. Children are unlikely to have been the primary source of household SARSCoV-2 infections. *SSRN J*, 2020;10.1101/2020.03.26.20044826.
10. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Children and Covid-19, 2020. Available: www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19 [Accessed 25 May 2020].
11. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663.
12. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759
13. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020; :e202430.
14. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179:1029.
15. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020.
16. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843.
17. RIPHAGEN S, GOMEZ X, GONZALEZMARTINEZ C et al. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*, 2020;395 :1607-1608.
18. 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;10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
20. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109:1088.
21. Cyranoski D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature* 2020; 582:324.
22. Venturini E, Palmas G, Montagnani C, et al. Severe neutropenia in infants with severe acute respiratory syndrome caused by the novel coronavirus 2019 infection. *J Pediatr* 2020; 222:259.
23. Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2010895.
24. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:e28.
25. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. 2020. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* doi: 10.1016/S14733099(20)30198-5.
26. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. 2020. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *J Transplant* doi:10.1111/ajt.15869
27. Pediatric Branch of Hubei Medical Association, Pediatric Branch of Wuhan Medical Association et Pediatric Medical Quality Control Center of Hubei, « [Recommendation for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei (Trial version 1)] », *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, vol. 22, n 2, février 2020, p. 96-99
28. Shen KL, Shang YX, Zhang H. A multicenter, randomized, controlled clinical study on the efficacy and safety of recombinant human interferon 2b spray (pseudomonas) in the treatment of acute upper respiratory tract infection in children. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*. 2019;34:1010-6 (en Chinois).
29. Yuanzhe Li, FeiFei Guo, Yang Cao et LiFeng Li, « Insight into COVID-2019 for pediatricians », *Pediatric Pulmonology*, vol. 55, n 5, 2020, E1-E4 (ISSN 1099-0496 (<http://worldcat.org/issn/1099-0496&lang=fr>), DOI 10.1002/pul.24734
30. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. 2020. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* doi: 10.1016/j.jinf. 2020. 02.028.
31. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 395:809-815.
32. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. 2020. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.4621.